



SOLICITUD  
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

54. TÍTULO **“COMPUESTOS DE TRIAZOLOPIRIDINA COMO  
INHIBIDORES DE LA PED10A”**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 471/04**

71. SOLICITANTE **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

DOMICILIO **BASILEA, SUIZA.**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**  
**T.P. 53.215**

22. BOGOTÁ, D.C. **05 MAR 2014**

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**  
**SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT**

|                                                                                                               |                                                                                                                                                    |                                                                                                            |                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                             | (12) TIPO DE SOLICITUD                                                                                                                             | <input checked="" type="checkbox"/> Patente de invención<br><input checked="" type="checkbox"/> Capítulo I | <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad<br><input type="checkbox"/> Capítulo II |
| 2                                                                                                             | DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)                                                                                                             |                                                                                                            |                                                                                                |
| Solicitud Internacional No.                                                                                   |                                                                                                                                                    | PCT/EP2012/068203                                                                                          | Fecha 17/09/12                                                                                 |
| Publicación Internacional No.                                                                                 |                                                                                                                                                    | WO 2013/041472 A1                                                                                          | Fecha 28/03/13                                                                                 |
| 3                                                                                                             | (54) TÍTULO DE LA INVENCION:                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                                |
| "COMPUESTOS DE TRIAZOLOPIRIDINA COMO INHIBIDORES DE LA PED10A"                                                |                                                                                                                                                    |                                                                                                            |                                                                                                |
| 4                                                                                                             | CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| C07D 471/04                                                                                                   |                                                                                                                                                    |                                                                                                            |                                                                                                |
| 5                                                                                                             | (71) SOLICITANTE (S) <input type="checkbox"/> Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria |                                                                                                            |                                                                                                |
| APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL                                                                                      |                                                                                                                                                    | IDENTIFICACIÓN                                                                                             | TIPO                                                                                           |
| 4.                                                                                                            | F. HOFFMANN-LA ROCHE AG                                                                                                                            |                                                                                                            |                                                                                                |
| 6                                                                                                             | DATOS DEL SOLICITANTE                                                                                                                              |                                                                                                            |                                                                                                |
| DIRECCIÓN                                                                                                     |                                                                                                                                                    | Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza.                                                             | No. TELÉFONO 3264270                                                                           |
| CIUDAD                                                                                                        |                                                                                                                                                    | Basilea                                                                                                    | E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com                                               |
| DEPARTAMENTO/ESTADO                                                                                           |                                                                                                                                                    |                                                                                                            | NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Suiza                                                     |
| PAÍS DE RESIDENCIA                                                                                            |                                                                                                                                                    | Suiza                                                                                                      |                                                                                                |
| 7                                                                                                             | (72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria                                                              |                                                                                                            |                                                                                                |
| APELLIDOS                                                                                                     |                                                                                                                                                    | NOMBRES                                                                                                    | NACIONALIDAD                                                                                   |
| 1                                                                                                             | FLOHR                                                                                                                                              | Alexander                                                                                                  | Alemania                                                                                       |
| 2                                                                                                             | GROEBKE ZBINDEN                                                                                                                                    | Katrin                                                                                                     | Suiza                                                                                          |
| 3                                                                                                             | KOERNER                                                                                                                                            | Matthias                                                                                                   | Alemania                                                                                       |
| DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com                                    |                                                                                                                                                    |                                                                                                            |                                                                                                |
| 8                                                                                                             | DATOS INVENTOR (ES)                                                                                                                                |                                                                                                            |                                                                                                |
| PAÍS RESIDENCIA                                                                                               | DEPARTAMENTO ESTADO                                                                                                                                | CIUDAD                                                                                                     | DIRECCIÓN                                                                                      |
| Alemania                                                                                                      |                                                                                                                                                    | Loerrach                                                                                                   | 1. Nachtigallenweg 9, 79540 Loerrach, Alemania.                                                |
| Suiza                                                                                                         |                                                                                                                                                    | Liestal                                                                                                    | 2. Laubibergstrasse 61, CH-4410 Liestal, Suiza.                                                |
| Alemania                                                                                                      |                                                                                                                                                    | Grenzach-Wyhlen                                                                                            | 3. Kolpingstrasse 10, 79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania.                                         |
| OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)                                                             |                                                                                                                                                    |                                                                                                            |                                                                                                |
| <input type="checkbox"/> Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación. |                                                                                                                                                    |                                                                                                            |                                                                                                |
| 9                                                                                                             | (74) <input checked="" type="checkbox"/> REPRESENTANTE <input checked="" type="checkbox"/> APODERADO                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| APELLIDOS                                                                                                     |                                                                                                                                                    | NOMBRES                                                                                                    | IDENTIFICACIÓN                                                                                 |
| LLOREDA RICAURTE                                                                                              |                                                                                                                                                    | ALICIA                                                                                                     | C.C 39.690.713 T.P .53.215                                                                     |
| DIRECCIÓN                                                                                                     | Calle 72 No 5-83 Piso 5to                                                                                                                          |                                                                                                            | No. TELÉFONO 3264270                                                                           |
| CIUDAD                                                                                                        | Bogotá                                                                                                                                             |                                                                                                            | E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com                                               |
| PAÍS                                                                                                          | Colombia                                                                                                                                           |                                                                                                            | No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA                                                                 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                          |                                                                                                                                                            |                  |                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | (30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD <input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO       |                                                                                                                                                            |                  |                                                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | (33) PAÍS DE ORIGEN                                                                                      | CÓDIGO PAÍS                                                                                                                                                | (31) NÚMERO      | (32) FECHA (AAAA/MM/DD)                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1. Oficina Europea de Patentes                                                                           | EP                                                                                                                                                         | 11181752.4       | 11/09/19                                                                  |
| 11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS                                                 |                                                                                                                                                            |                  |                                                                           |
| <i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>                                                                                                                                                                |                                                                                                          |                                                                                                                                                            |                  |                                                                           |
| <input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                          |                                                                                                                                                            |                  |                                                                           |
| <b>Nota:</b> En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.                                                                                                                                                                               |                                                                                                          |                                                                                                                                                            |                  |                                                                           |
| 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES                                                     |                                                                                                                                                            |                  |                                                                           |
| <i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>                                                                                                                                                             |                                                                                                          |                                                                                                                                                            |                  |                                                                           |
| <input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                          |                                                                                                                                                            |                  |                                                                           |
| <b>Nota:</b> En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.                                                                                                                                                                                          |                                                                                                          |                                                                                                                                                            |                  |                                                                           |
| 13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | REDUCCIÓN DE TASAS                                                                                       |                                                                                                                                                            |                  |                                                                           |
| <i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                          |                                                                                                                                                            |                  |                                                                           |
| <input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                          |                                                                                                                                                            |                  |                                                                           |
| <b>Nota:</b> En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.                                                                                                                                   |                                                                                                          |                                                                                                                                                            |                  |                                                                           |
| <b>Micro, pequeñas y medianas empresas</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                          | <b>Universidades públicas o privadas</b>                                                                                                                   |                  | <b>Entidades sin ánimo de lucro</b>                                       |
| <input type="checkbox"/> Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          | <input type="checkbox"/> Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.                      |                  | <input type="checkbox"/> Copia de registro vigente en Cámara de comercio. |
| <input type="checkbox"/> Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                          |                                                                                                                                                            |                  | <input type="checkbox"/> Hoja de información complementaria.              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                          |                                                                                                                                                            |                  | <input type="checkbox"/> Otros, especificar                               |
| 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA <input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO |                                                                                                                                                            |                  |                                                                           |
| Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de Internet. |                                                                                                          |                                                                                                                                                            |                  |                                                                           |
| 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO                                                                   | N° 14-0012408                                                                                                                                              | Fecha 03-02-2014 |                                                                           |
| 15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL                                           |                                                                                                                                                            |                  |                                                                           |
| <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                          |                                                                                                                                                            |                  |                                                                           |
| <div><br/>ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante<br/>C.C. 39.690.713 T.P.53.215 Apoderado</div>                                                                                                                                                                                               |                                                                                                          |                                                                                                                                                            |                  |                                                                           |
| 16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD                                                |                                                                                                                                                            |                  |                                                                           |
| <b>Documentación Técnica</b><br><b>Solicitud Internacional en castellano</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                          | <b>Documentación Jurídica</b>                                                                                                                              |                  |                                                                           |
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> Descripción N° de folios: 64                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                          | 9. <input checked="" type="checkbox"/> Poderes, si fuera el caso.                                                                                          |                  |                                                                           |
| 2. <input checked="" type="checkbox"/> Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                          | 10. <input checked="" type="checkbox"/> Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.                             |                  |                                                                           |
| 3. <input type="checkbox"/> Dibujos y/o figuras N° folios:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                          | 11. <input type="checkbox"/> Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. |                  |                                                                           |
| 4. <input checked="" type="checkbox"/> Resumen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                          | 12. <input type="checkbox"/> Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.       |                  |                                                                           |
| 5. <input type="checkbox"/> Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          | 13. <input checked="" type="checkbox"/> Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.            |                  |                                                                           |
| 6. <input type="checkbox"/> Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                          | 14. <input checked="" type="checkbox"/> Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.                                                    |                  |                                                                           |
| 7. <input checked="" type="checkbox"/> Arte final 12 x 12.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                          | 15. <input type="checkbox"/> Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.                                                                          |                  |                                                                           |
| 8. <input checked="" type="checkbox"/> Anexo formato digital.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                          | 16. <input type="checkbox"/> Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.                                       |                  |                                                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                          | 17. <input type="checkbox"/> Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.                                                                        |                  |                                                                           |

VER ANEXO CD

---

|                                                                                                                                                                         |  |                                                                             |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA                                    |  | PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA<br><b>RELACIÓN DE ANEXOS</b> |                     |
| Dependencia: <b>2020</b>                                                                                                                                                |  | Fecha: <b>14</b> <b>03</b> <b>5</b><br>AAAA MM DD                           | Recorrido: <b>4</b> |
| Tipo de Radicación: Entrada: <input checked="" type="checkbox"/> Salida: <input type="checkbox"/> Traslado: <input type="checkbox"/> Convenio: <input type="checkbox"/> |  |                                                                             |                     |
| Radicador:                                                                                                                                                              |  | Planilla:                                                                   |                     |

| ID | No. Radicación | Consecutivo | Item |
|----|----------------|-------------|------|
| 1  | 14-047250      | 0           | 7    |
| 2  |                |             |      |
| 3  |                |             |      |
| 4  |                |             |      |
| 5  |                |             |      |
| 6  |                |             |      |
| 7  |                |             |      |
| 8  |                |             |      |
| 9  |                |             |      |
| 10 |                |             |      |
| 11 |                |             |      |
| 12 |                |             |      |
| 13 |                |             |      |
| 14 |                |             |      |
| 15 |                |             |      |
| 16 |                |             |      |
| 17 |                |             |      |

| Item | Unidad de Conservación                 |
|------|----------------------------------------|
| 1    | Bolsa                                  |
| 2    | Caja                                   |
| 3    | Libro                                  |
| 4    | Sobre                                  |
| 5    | Tomo                                   |
| 6    | Otro                                   |
| Item | Soporte Documental                     |
| 7    | CD <input checked="" type="checkbox"/> |
| 8    | Disquete                               |
| 9    | DVD                                    |
| 10   | Folleto                                |
| 11   | Foto                                   |
| 12   | Periódico                              |
| 13   | Plano                                  |
| 14   | Publicación Periódica                  |
| 15   | USB                                    |
| 16   | Otro                                   |

**Observaciones:**

EL CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 10 ARCHIVOS:

10 EN FORMATO PDF, LOS CUALES FUERON PROCESADOS.

EL CD SE ENCUENTRA EN EL FONDO **(3)**

*[Signature]*

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**NIT : 800.176.089-2**

- / -



**RECIBO DE CAJA**

**No. 14 - 0012408**

Bogotá D.C., Febrero 03 de 2014 - 16:54:19

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

RE

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO     | CUENTA | No. PAGO   | FECHA PAGO | VR PAGO    |
|--------------|-----------|--------|------------|------------|------------|
| RECIBO DE CA | 999999999 | 12401  | 03/02/2014 |            | 64.000.00  |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 134848 | 26/12/2013 |            | 505.000.00 |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 134849 | 26/12/2013 |            | 505.000.00 |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 134850 | 26/12/2013 |            | 505.000.00 |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 134851 | 26/12/2013 |            | 505.000.00 |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 134852 | 26/12/2013 |            | 505.000.00 |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 134853 | 26/12/2013 |            | 505.000.00 |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 134854 | 26/12/2013 |            | 505.000.00 |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 134855 | 26/12/2013 |            | 505.000.00 |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 134856 | 26/12/2013 |            | 505.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

CANT. RENTISTICO

1 50005-01-01 SOLICITUDES

CONCEPTO

1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN

Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO

515.000.00

515.000.00

**\$515.000.00**

**SON: \*\*QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\***

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 14-047250-00000-0000**

Fecha: 2014-03-05 16:32:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEI/II Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: [www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co) e-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co) Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Febrero 3 de 2014 - 16:54:21



No. 14-047250- -00000-0000

Fecha: 2014-03-05 16:32:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5



LISTA DE CHEQUEO  
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

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 ☐

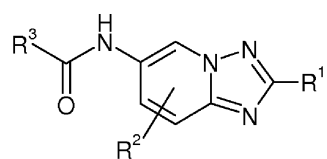
(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐
- 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 ☐

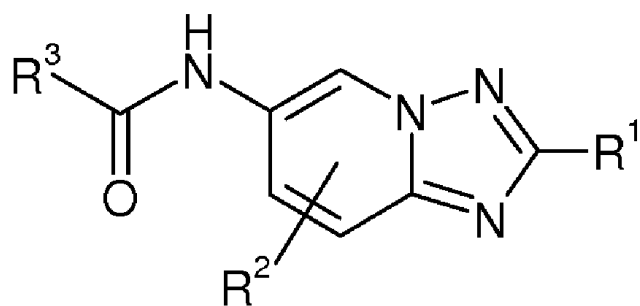
ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

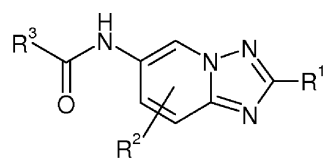
- ☐
- Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐
- Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐
- Incompleta ☐



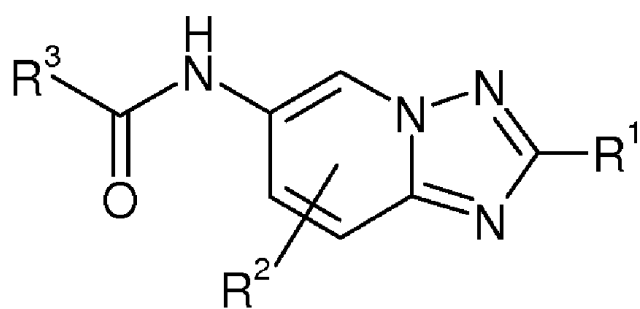
(I)



(I)



(I)

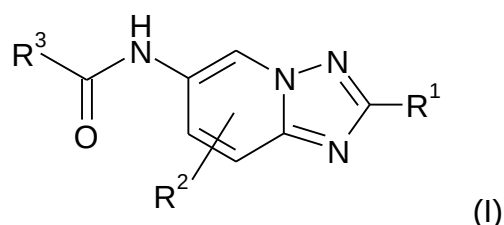


(I)

## COMPUESTOS DE TRIAZOLOPIRIDINA COMO INHIBIDORES DE LA PED10A

### RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de triazolo-piridina de la fórmula (I):



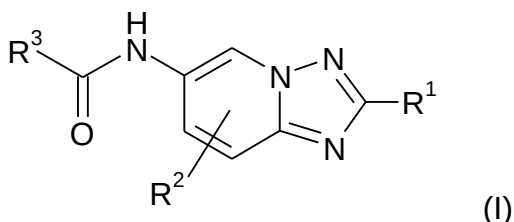
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos en la descripción y en las reivindicaciones, así como a sus sales fisiológicamente aceptables. Estos compuestos inhiben la PDE10A y pueden utilizarse como medicamentos.

**SECTOR:** Industria farmacéutica. Compuestos derivados de triazolo-piridinas de fórmula (I), composiciones farmacéuticas que los comprenden y su proceso de obtención. Dichos compuestos son inhibidores de PED10A que mejoran los síntomas negativos y cognitivos asociados con la esquizofrenia.

## COMPUESTOS DE TRIAZOLOPIRIDINA COMO INHIBIDORES DE LA PED10A

### Ámbito de la invención

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



en la que:

$R^1$  es arilo, heteroarilo o  $NR^4R^5$ , dichos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos por 1 - 3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo  $C_1-C_7$ , alcoxi  $C_1-C_7$  y haloalquilo  $C_1-C_7$ ;

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

$R^3$  es arilo o heteroarilo, dichos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos por 1 - 3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo  $C_1-C_7$ , hidroxilo, halógeno,  $-C(O)-NR^6R^7$  y  $-C(O)-O-R^8$ ;

15  $R^4$  y  $R^5$  son con independencia alquilo  $C_1-C_7$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterocicloalquilo, que puede estar sustituido por 1 - 3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo  $C_1-C_7$ , alcoxi  $C_1-C_7$  y haloalquilo  $C_1-C_7$ ;

20  $R^6$  y  $R^7$  son con independencia alquilo  $C_1-C_7$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterocicloalquilo, que puede estar sustituido por 1 - 3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo  $C_1-C_7$ , alcoxi  $C_1-C_7$  y haloalquilo  $C_1-C_7$ ;

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

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 La invención se refiere además a un proceso de obtención de los compuestos anteriores, a preparaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y al uso de estos compuestos para la producción de preparaciones farmacéuticas.

### Resumen de la invención

La esquizofrenia es una enfermedad neurológica devastadora y progresiva, caracterizada por síntomas positivos episódicos, tales como delirios, alucinaciones, trastornos mentales y psicosis y síntomas negativos persistentes, por ejemplo afecto  
5 plano, trastornos de atención y retiro de la vida social y trastornos cognitivos (Lewis, D.A. y Lieberman, J.A., Neuron 28, 325-33, 2000). Durante décadas, la investigación se ha centrado en la hipótesis de la “hiperactividad dopaminérgica” que ha conducido a acciones terapéuticas que incluyen el bloqueo del sistema dopaminérgico (Vandenberg, R.J. y Aubrey, K.R., Exp. Opin. Ther. Targets 5(4), 507-518, 2001;  
10 Nakazato, A. y Okuyama, S. y col., Exp. Opin. Ther. Patents 10(1), 75-98, 2000). Esta estrategia farmacológica apenas aborda los síntomas negativos y cognitivos, que son la mejor predicción del resultado funcional (Sharma, T., Br. J. Psychiatry 174 (supl. 28), 44-51, 1999). Además, el tratamiento antipsicótico actual lleva asociados efectos adversos, por ejemplo el aumento de peso, los síntomas extrapiramidales o  
15 efectos en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, debidos a su farmacología inespecífica.

En consecuencia: sigue habiendo demanda de desarrollo de nuevos antipsicóticos, que mejoren la eficacia y el perfil de seguridad. A mediados de la década de los años 1960 se propuso un modelo complementario de esquizofrenia  
20 basándose en la acción psicomimética provocada por el bloqueo del sistema glutamato debido a compuestos del tipo fenciclidina (PCP) y agentes afines (cetamina), que son antagonistas de receptores de NMDA no competitivos. De modo interesante se observa en voluntarios sanos que la acción psicomimética inducida por la PCP incorpora los síntomas positivos y negativos, así como la disfunción  
25 cognitiva, de modo que se parece mucho a la esquizofrenia de los pacientes (Javitt, D.C. y col., Biol. Psychiatry 45, 668-679, 1999).

El monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) y el monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) de nucleótidos cíclicos son segundos mensajeros omnipresentes que median en la respuesta biológica de un gran número de señales extracelulares,  
30 incluidos los neurotransmisores, la luz y las hormonas. El cAMP y el cGMP regulan un gran número de procesos intracelulares, en especial en las neuronas del sistema

nervioso central, activando las quinasas dependientes del cAMP y del cGMP, que a continuación fosforilan las proteínas que intervienen en la regulación de la transmisión sináptica, la diferenciación neuronal y la supervivencia.

Un mecanismo crucial para controlar los niveles de nucleótidos cíclicos intracelulares y, por consiguiente, la señalización de nucleótidos cíclicos se basa en la hidrólisis del enlace del 3',5'-fosfodiéster por acción de las fosfodiesterasas. Las fosfodiesterasas (PDE) son un grupo de enzimas de expresión amplia, codificadas por 21 genes diferentes en los humanos, cada gen codifica a diversas variantes de empalme (Beavo, J., *Physiol. Rev.* 75, 725–748, 1995; Conti, M., Jin, S.L., *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 63, 1–38, 1999; Soderling, S.H., Beavo, J.A., *Curr. Opin. Cell Biol.* 12, 174–179, 2000; Manallack, D.T. y col., *J. Med. Chem.* 48 (10), 3449-3462, 2005).

Los grupos de las PDE difieren en su especificidad de sustrato para los nucleótidos cíclicos, su mecanismo de regulación y su sensibilidad a los inhibidores. Además están localizadas de modo diferencial en el organismo, entre las células de un órgano e incluso dentro de las células. Estas diferencias conducen a una implicación diferenciada de los grupos de las PDE en las diversas funciones fisiológicas.

La PDE10A es una PDE de sustrato dual PDE codificada por un solo gen, tal como se publicó en 1999 por tres grupos separados de investigadores (Fujishige K. y col., *Eur. J. Biochem.* 266(3), 1118-1127, 1999; Soderling S.H. y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96(12), 7071-7076, 1999; Loughney K. y col., *Gene* 234(1), 109-117, 1999). La PDE10A es única entre otros miembros de un grupo multigénico en lo que respecta a la secuencia de aminoácidos (779 aa), modelo de expresión específico de tejidos, afinidad por el cAMP y el cGMP y el efecto en la actividad de la PDE causado por inhibidores generales y específicos.

La PDE10A tiene una de las distribuciones más restringidas de todo el grupo de las PDE, expresándose de modo primario en el cerebro, en especial en el núcleo accumbens y en el putamen caudado. Además, el tálamo, el bulbo olfatorio, el hipocampo y el córtex frontal presentan niveles moderados de expresión de la PDE10A. Se ha sugerido que todas estas zonas del cerebro intervienen en la

patofisiología de la esquizofrenia y de la psicosis, lo cual sugiere a su vez el rol central de la PDE10A en esta enfermedad mental devastadora. Fuera del sistema nervioso central se observa también la expresión de transcritos de la PDE10A en los tejidos periféricos, por ejemplo en la glándula tiroides, la glándula pituitaria, las células pancreáticas que segregan insulina y en los testículos (Fujishige, K. y col., J. Biol. Chem. 274, 18438–18445, 1999; Sweet, L., WO 2005/012485, 2005). Por otro lado, la expresión de la proteína PDE10A se ha observado solamente en los ganglios entéricos, en los testículos y en esperma epididímico (Coskran, T.M. y col., J. Histochem. Cytochem. 54 (11), 1205-1213, 2006).

En el estriado, tanto el mRNA como la proteína se expresan solamente en medio que contiene el GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico) de las neuronas de proyección espinal, convirtiéndolo en una diana interesante para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central (Fujishige, K. y col., Eur. J. Biochem. 266, 1118-1127, 1999; Seeger, T.F. y col., Brain Res. 985, 113-126, 2003). Las neuronas espinosas del medio estriado son el principal sitio de entrada y el primer sitio para la integración de la información en el circuito de ganglios basales del cerebro humano. Los ganglios basales son una serie de núcleos subcorticales interconectados que integran la entrada cortical dilatada con señales dopaminérgicas para planificar y ejecutar modelos cognitivos y motores relevantes, al mismo tiempo que suprimen los modelos no deseados o irrelevantes (Graybiel, A.M., Curr. Biol. 10, R509–R511, 2000).

La papaverina, un inhibidor relativamente específico de la PDE10A, y los ratones “knock-out” de PDE10A se han empleado para explorar la fisiología de esta enzima y la posible utilidad terapéutica de la inhibición de la PDE10A. La inhibición de esta enzima por medio farmacológico o por disrupción de los genes provoca una reducción de la actividad y una respuesta reducida a los estímulos psicomotores. La inhibición reduce además la respuesta condicionada a la exclusión, una respuesta de la conducta que permite predecir la actividad antipsicótica clínica (Siuciak, J.A. y col., Neuropharmacology 51 (2), 386-396, 2006; Siuciak, J.A. y col., Neuro-pharmacology 51 (2), 374-385, 2006).

Además, la inhibición de la PDE10A conlleva el potencial de mejorar los síntomas negativos y cognitivos asociados con la esquizofrenia. Es cierto que se ha

observado que la papaverina atenúa los déficits en el conocimiento de desplazamiento extradimensional inducido en las ratas con el tratamiento subcrónico de la PCP, un paradigma animal de la hipofunción del receptor de la NMDA (Rodefer, J.S. y col., Eur. J. Neuroscience 2, 1070-1076, 2005). Se ha observado además una  
5 mayor interacción social en ratones deficientes de PDE-10A2 (Sano, H., J. Neurochem. 105, 546-556, 2008).

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

Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a: ciertos trastornos psicóticos, por ejemplo la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o  
15 cognitivos asociados con la esquizofrenia, el trastorno de la alucinación o el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, como el trastorno del pánico, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno de estrés agudo o el trastorno de la ansiedad generalizada, los trastornos obsesivo-compulsivos, las adicciones a las drogas, los trastornos de movimiento, por ejemplo la enfermedad de Parkinson o  
20 el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer o la demencia por infarto múltiple, los trastornos de humor, por ejemplo la depresión o los trastornos bipolares, o los estados patológicos neuropsiquiátricos, por ejemplo la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad (ADHD) o trastornos similares de atención.

25 Los compuestos de la presente invención son también indicados para el tratamiento de la diabetes y trastornos afines, por ejemplo la obesidad, mediante la regulación del sistema de señalización del cAMP.

Los inhibidores de la PDE10A podrían ser también útiles para prevenir que las neuronas sufrieran apoptosis aumentando los niveles de cAMP y de cGMP y, de  
30 este modo, podrían tener propiedades antiinflamatorias. Los trastornos neurodegenerativos que pueden tratarse con los inhibidores de la PDE10A incluyen,

pero no se limitan a: la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, la apoplejía y la lesión de la médula espinal.

El crecimiento de las células cancerosas se inhibe con el cAMP y el cGMP.

- 5 Por tanto, dado que aumentan el cAMP y el cGMP, los inhibidores de la PDE10A pueden utilizarse también para el tratamiento de diferentes tumores sólidos y enfermedades hematológicas malignas, por ejemplo el carcinoma de células renales o el cáncer de mama.

#### Descripción detallada de la invención

- 10 A menos que se indique otra cosa, la definiciones siguientes se establecen para ilustrar y delimitar el significado y el alcance de los diversos términos empleados para describir la presente invención.

- Cabe destacar que, cuando se emplean en esta descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen los  
15 referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

Cuando indica el número de sustituyentes, el término “uno o más” significa desde un sustituyente al número máximo de sustituyentes posibles, es decir, desde el reemplazo de un átomo de hidrógeno hasta todos los átomos de hidrógeno por otros sustituyentes.

- 20 El término “opcional” u “opcionalmente” indica que el acontecimiento o circunstancia descritos a continuación pueden ocurrir pero no necesariamente, y que la descripción incluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia ocurren y aquellos en los que no ocurren.

- El término “halógeno” indica flúor, cloro, bromo o yodo, más específicamente  
25 flúor, cloro y bromo.

- El término “alquilo”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto hidrocarburo saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. En las formas especiales de ejecución, alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono y en las formas de ejecución más especiales de 1 a 4 átomos de  
30 carbono. Los ejemplos de alquilo son el metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo.

El término “aromático” indica la idea convencional de aromaticidad definida en la bibliografía técnica, en particular en IUPAC - Compendium of Chemical Terminology, 2ª ed., A.D. McNaught & A. Wilkinson (coord.), Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

5 El término “cicloalquilo” indica un grupo hidrocarburo monocíclico saturado monovalente o bicíclico, de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo. En formas especiales de ejecución, cicloalquilo indica un grupo hidrocarburo monocíclico saturado monovalente de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo. Bicíclico indica que está formado por dos carbociclos saturados que tienen uno o más átomos de  
10 carbono en común. Los grupos cicloalquilo especiales son monocíclicos. Los ejemplos de cicloalquilo monocíclico son ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Los ejemplos de cicloalquilo bicíclico son el biciclo[2.2.1]heptanilo o el biciclo[2.2.2]octanilo.

El término “alcoxi” indica un grupo de la fórmula -O-R', en la que R' es un  
15 grupo alquilo. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen al metoxi, etoxi, isopropoxi y tert-butoxi.

El término “haloalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes, en particular por átomos de flúor. Los ejemplos de  
20 haloalquilo incluyen al monofluor-, difluor- o trifluor-metilo, -etilo o -propilo, por ejemplo 3,3,3-trifluorpropilo, 2-fluoretilo, 2,2,2-trifluoretilo, fluormetilo o trifluormetilo. El término “perhaloalquilo” indica un grupo alquilo, en el que todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes.

25 El término “arilo” indica un anillo hidrocarburo aromático monovalente. El grupo arilo incluye más específicamente de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupo arilo incluyen al fenilo y el naftilo.

El término “amino” indica un grupo monovalente que tiene un átomo de nitrógeno y dos átomos de hidrógeno (representado mediante -NH<sub>2</sub>).

30 El término “oxo” referido a sustituyentes de heterociclilo indica que un átomo de oxígeno está unido al anillo heterociclilo. Por lo tanto, el “oxo” puede reemplazar a

dos átomos de hidrógeno de un mismo átomo de carbono o puede unirse simplemente al azufre, de modo que el azufre adopte la forma oxidada, es decir, que lleve uno o dos oxígenos.

El término “heterocicloalquilo” indica un sistema de anillo mono- o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, monovalente, que tiene de 3 a 9 átomos en el anillo, que incluyen 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son carbonos. En formas de ejecución especiales, el heterocicloalquilo es un sistema de anillo monocíclico saturado monovalente de 4 a 7 átomos en el anillo, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son carbonos. Los ejemplos de heterocicloalquilo saturado monocíclico son aziridinilo, oxiranilo, azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-tienilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidro-piranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo u oxazepanilo. Los ejemplos de heterocicloalquilo saturado bicíclico son 8-aza-biciclo-[3.2.1]octilo, quinuclidinilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]-octilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo-[3.3.1]nonilo o 3-tia-9-aza-biciclo-[3.3.1]nonilo. Los ejemplos de heterocicloalquilo parcialmente insaturado son el dihidrofurilo, imidazolinilo, dihidro-oxazolilo, tetrahidro-piridinilo o dihidropiranilo.

El término “heteroarilo” indica un anillo aromático monocíclico de 5 a 12 eslabones, que contiene de 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son carbonos. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen al pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, azepinilo, diazepinilo, isoxazolilo, benzofuranilo, isotiazolilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, isobenzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotia-diazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, iso-quinolinilo, quinazolinilo o quinoxalinilo.

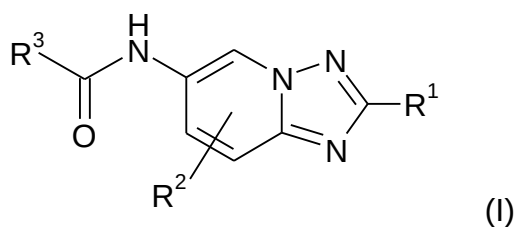
Los compuestos de la fórmula (I) pueden formar sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables son las

sales de los compuestos de la fórmula (I) con ácidos inorgánicos fisiológicamente compatibles, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso o ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido metanosulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido trifluoracético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico o ácido salicílico. El término “sales farmacéuticamente aceptables” indica este tipo de sales. Los compuestos de la fórmula (I) que llevan un grupo ácido, p.ej. un grupo COOH, pueden formar sales con bases. Son ejemplos de dichas sales las sales alcalinas, alcalinotérreas y amónicas, p.ej. las sales de Na, K, Ca y trimetilamonio. El término “sales farmacéuticamente aceptables” indica este tipo de sales. Las sales especiales son las obtenidas por adición de un ácido.

El término “ésteres farmacéuticamente aceptable aceptables” abarca a los derivados de los compuestos de la fórmula (I), en los que un grupo carboxi se ha convertido en éster. Son ejemplos de ésteres apropiados los ésteres de alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, amino-alquilo alquilo inferior, mono- o di-(alquilo inferior)-amino-alquilo inferior, morfolino-alquilo inferior, pirrolidino-alquilo inferior, piperidino-alquilo inferior, piperazino-alquilo inferior, (alquilo inferior)-piperazino-alquilo inferior y aralquilo. Son ésteres especiales los ésteres de metilo, etilo, propilo, butilo y bencilo. El término “ésteres farmacéuticamente aceptable aceptables” abarca también a los compuestos de la fórmula (I), en las que los grupos hidroxí se han convertido en los ésteres correspondientes con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos.

Se apreciará que los compuestos de la fórmula general (I) pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para generar derivados, que son capaces de reconvertirse “in vivo” en los compuestos originales.

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



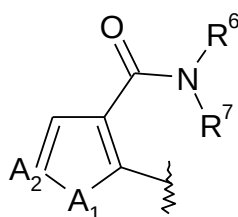
en la que:

- $R^1$  es arilo, heteroarilo o  $NR^4R^5$ , dichos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos por 1 - 3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por
- 5 hidroxilo, halógeno, alquilo  $C_1-C_7$ , alcoxi  $C_1-C_7$  y haloalquilo  $C_1-C_7$ ;
- $R^2$  es hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_1-C_7$ ;
- $R^3$  es arilo o heteroarilo, dichos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos por 1 - 3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo  $C_1-C_7$ , hidroxilo, halógeno,  $-C(O)-NR^6R^7$  y  $-C(O)-O-R^8$ ;
- 10  $R^4$  y  $R^5$  son con independencia alquilo  $C_1-C_7$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterocicloalquilo, que puede estar sustituido por 1 - 3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo  $C_1-C_7$ , alcoxi  $C_1-C_7$  y haloalquilo  $C_1-C_7$ ;
- $R^6$  y  $R^7$  son con independencia alquilo  $C_1-C_7$ , cicloalquilo, junto con el átomo de
- 15 nitrógeno, al que están unidos, forman un heterocicloalquilo, que puede estar sustituido por 1 - 3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo  $C_1-C_7$ , alcoxi  $C_1-C_7$  y haloalquilo  $C_1-C_7$ ;
- $R^8$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_7$ , cicloalquilo;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 20 En una forma de ejecución particular, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en la que  $R^1$  es fenilo, piridinilo, tiazolilo o  $NR^4R^5$ , en el que  $R^4$  y  $R^5$  se eligen con independencia entre alquilo  $C_1-C_3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo pirrolidinilo o morfolinilo.

- En otra forma particular de ejecución, la invención se refiere a compuestos
- 25 de la fórmula (I), en la que  $R^2$  es hidrógeno.

En otra forma adicional de ejecución, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en la que  $R^3$  es:



en el que:

$A_1$  es  $NR^9$ ,

$A_2$  es  $NR^{9'}$ ,

- 5  $R^6$  y  $R^7$  se eligen con independencia entre alquilo  $C_1-C_3$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , ambos opcionalmente sustituidos por 1 - 3 sustituyentes elegidos con independencia entre halógeno, alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$  y haloalquilo  $C_1-C_3$ ;

$R^6$  y  $R^7$  junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un

heterocicloalquilo de 4 a 7 átomos en el anillo, que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el

- 10 anillo elegidos entre N y O, el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por 1 - 3 sustituyentes elegidos con independencia entre halógeno, alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$  y haloalquilo  $C_1-C_3$ ,

$R^9$  y  $R^{9'}$  se eligen con independencia entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$  y haloalquilo  $C_1-C_3$ .

- 15 Otra forma especial de ejecución se refiere a compuestos de la fórmula (I), en la que:

$R^6$  y  $R^7$  se eligen con independencia entre alquilo  $C_1-C_3$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ ,

$R^6$  y  $R^7$  junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un azetidino, pirrolidinilo o morfolinilo, que están opcionalmente sustituidos por 1 - 3 sustituyentes

- 20 elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$  y haloalquilo  $C_1-C_3$ ;

$R^9$  se elige entre alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$  y haloalquilo  $C_1-C_3$ , con preferencia alquilo  $C_1-C_3$ ,

$R^{9'}$  se elige entre hidrógeno y alquilo  $C_1-C_3$ , con preferencia es hidrógeno.

- 25 Los compuestos particulares de la fórmula (I) se eligen entre el grupo formado por:

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

- ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
- 5 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(tiazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxamida
- (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 4-(3-fluor-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
- 10 4-(etil-metil-amida) 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 15 (2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico
- 4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxamida
- N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida
- 20 1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- (2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico
- 25 (2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico
- (2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(azetidina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico
- 4-(etil-metil-amida) 3-[(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 30

- (2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 4-(3-fluor-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
- 4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 5 (2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico
- (2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
- (2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidina-10 1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico
- 3-[(2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida] 4-(etil-metil-amida) del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico
- (2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 4-(3-fluor-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
- 15 4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-dimetilamino-[1,2,4]tri-azolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 6-ciclopropil-3-metoxi-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-6-il)pirazina-2-carboxamida
- (2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico
- 20 (2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico
- (2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(azetidina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico
- 25 3-[(2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida] 4-(etil-metil-amida) del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 4-dietilamida 3-[(2-dietilamino-1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-dietilamino-[1,2,4]tri-azolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico  
20

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

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

25 Otros compuestos particulares de la fórmula (I) son los elegidos entre el grupo formado por:

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

1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirazol-  
30 5-carboxamida

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

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

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

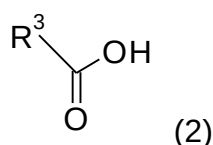
4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-morfolin-4-il-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

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

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

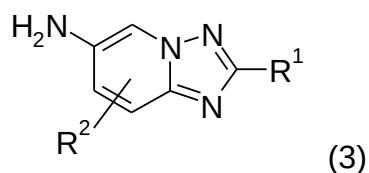
La invención se refiere además a un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) definida anteriormente, dicho proceso consiste en:

15 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (2):



con

b) un compuesto de la fórmula (3)



20 en las que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> tienen los significados definidos anteriormente y, si se desea, convertir los compuestos en sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

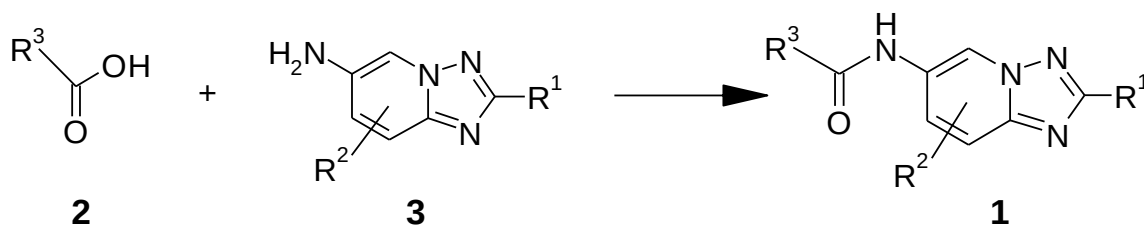
La reacción recién descrita puede llevarse a cabo en las condiciones indicadas en la descripción y los ejemplos o en las condiciones que los expertos en química orgánica conocen bien.

25 Los compuestos de las fórmulas (2) y (3) pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, del modo descrito a continuación o de un modo similar.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) definida anteriormente, cuando se obtienen por el proceso recién descrito.

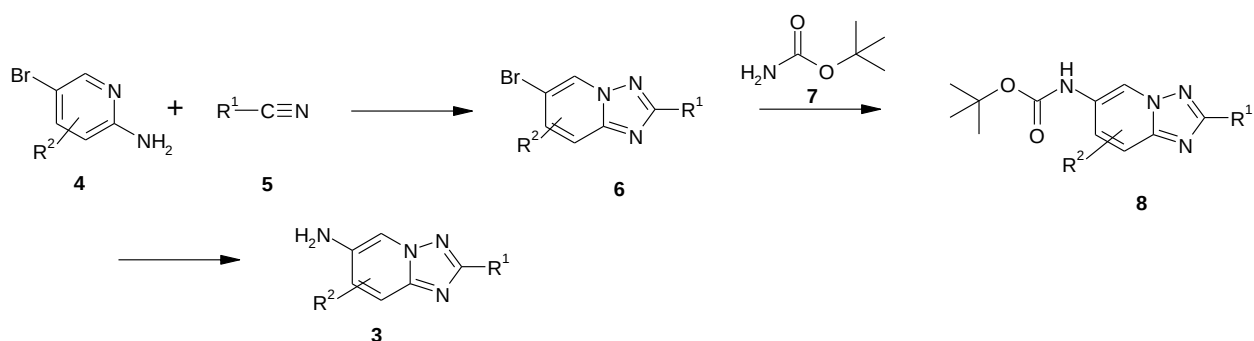
Los compuestos de la fórmula 1 pueden obtenerse a partir de los bloques de síntesis 2 y 3 con arreglo al esquema 1. La conversión, conocida normalmente como condensación amídica, puede llevarse a cabo por varios métodos. En un método se activa el ácido 2 con un reactivo de condensación, por ejemplo el tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) o el anhídrido propilfosfónico, y convertirse por adición de la amina 3 en el producto deseado, el compuesto 1. En otro método se activa el ácido 2 por transformación en su cloruro de ácido, p.ej. por reacción con cloruro de tionilo. A continuación por adición de la amina 3 se convierte el de ácido en el producto deseado, el compuesto 1. Normalmente se añade una base, p.ej. la diisopropiletilamina (DIPEA), para fijar el HCl que se libera.

#### Esquema 1



Los compuestos de la fórmula 3 pueden obtenerse con arreglo al esquema 2: Se hace reaccionar una 2-aminopiridina 4 convenientemente sustituida con un nitrilo 5 convenientemente sustituido, 1,10-fenantrolina monohidratada y bromuro de cobre (I) para formar el compuesto 6. Después se hace reaccionar el compuesto 6 con un compuesto 7, por ejemplo el carbamato de tert-butilo, para generar el compuesto 8. Después se convierte el compuesto 8 en la amina 3 por métodos bien conocidos de química orgánica. Los compuestos 4, 5 y 7 son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos bien conocidos de química orgánica.

#### Esquema 2



Paso 1: 1,10-fenantrolina monohidratada, bromuro de cobre (I)

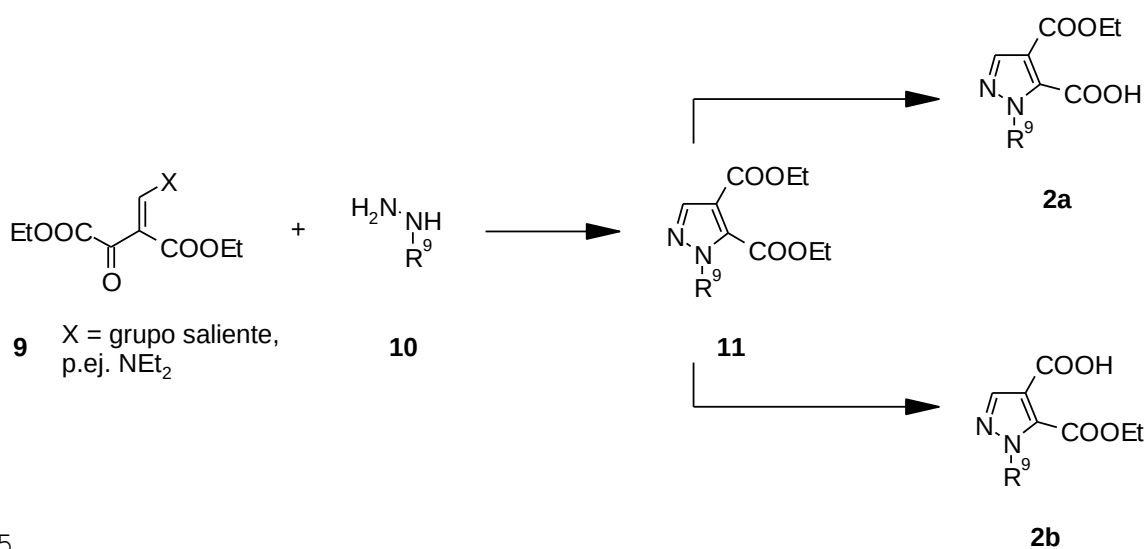
Paso 2: carbonato de cesio, tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0), 4,5-

5 bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, dioxano

Paso 3: ácido clorhídrico (5M) en éter de dietilo

Los compuestos de la fórmula 2, en la que R<sup>3</sup> es un derivado de ácido pirazolilcarboxílico, pueden obtenerse con arreglo al esquema 3: se hace reaccionar el compuesto 9 con una hidrazina 10 o una sal de la misma, formándose un pirazol 11 (de modo similar al método de A. Hanzlowsky, B. Jelencic, S. Recnik, J. Svete, A. Golobic, B. Stanovnik: J. Hetero-cyclic Chem. 40(3), 487-498, 2003). Por monosaponificación selectiva del diéster 11, en función de las condiciones de reacción, se obtiene el compuesto 2a o su isómero, el compuesto 2b.

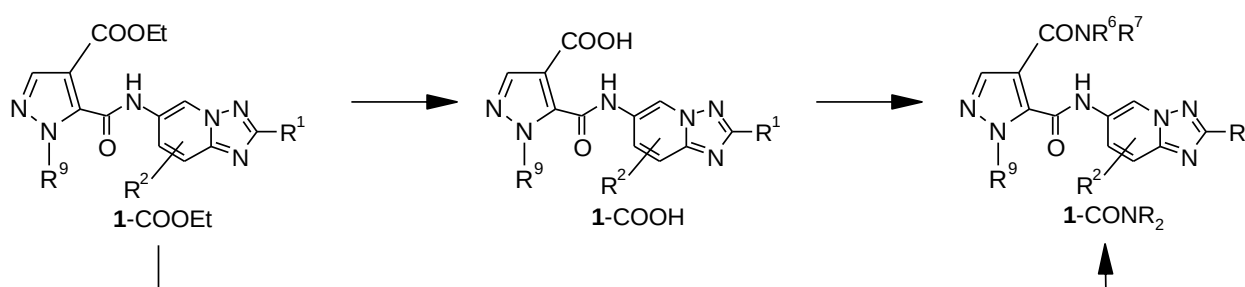
### Esquema 3



Los compuestos de la fórmula 1, en la que R<sup>3</sup> es un anillo heteroaromático sustituido por (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-carbonilo, pueden seguir transformándose con arreglo al esquema 4. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula general 1-COOEt pueden

saponificarse por métodos apropiados, p.ej. por reacción con LiOH, para formar el 1-COOH. Después de la activación con un reactivo apropiado, por ejemplo el TBTU, se puede convertir el 1-COOH por reacción con una amina primaria o secundaria en el 1-CONR<sub>2</sub>. Como alternativa, el 1-COOEt puede convertirse directamente en el 1-CONR<sub>2</sub>, p.ej. por reacción con una amina, por ejemplo con la metilamina.

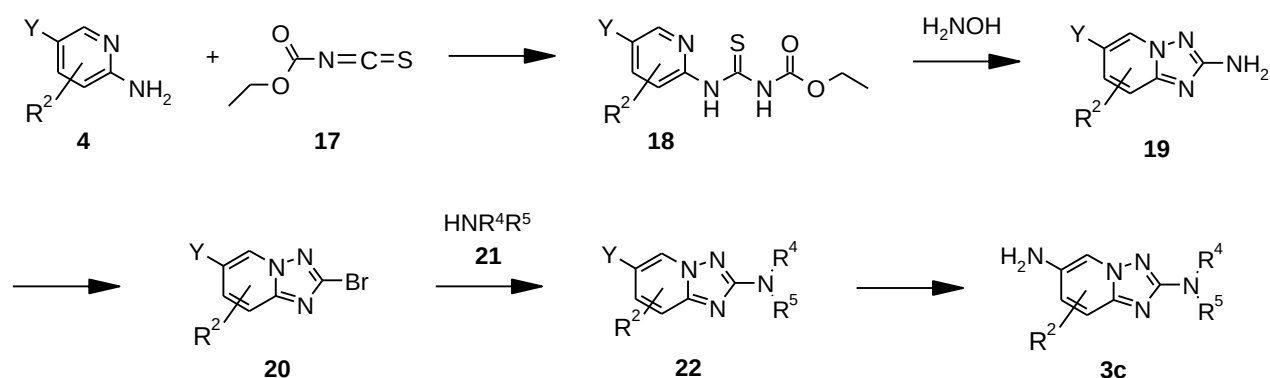
#### Esquema 4



Como alternativa, los compuestos de la fórmula 3, en la que R<sup>1</sup> es NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, pueden obtenerse con arreglo al esquema 5: Se hace reaccionar una 2-aminopiridina 4 convenientemente sustituida con el isotiocianato de etoxicarbonilo 17 para formar la tiourea 18, que puede ciclarse empleando la hidroxilamina y una base apropiada, por ejemplo la diiso-propiletilamina, generándose el compuesto de la fórmula 19. Este puede convertirse por métodos bien conocidos de química orgánica en el compuesto 22 y después en la amina deseada de la fórmula 3c. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula 19 pueden tratarse con un nitrito, por ejemplo el nitrito sódico o un nitrito de alquilo, por ejemplo el nitrito de tert-butilo, y un bromuro, por ejemplo el bromuro de cobre (II) o el bromuro de bencil-trietilamonio, en un disolvente apropiado, por ejemplo el acetonitrilo o bromoformo, para obtener el bromuro 20. Después puede hacerse reaccionar el bromuro 20 con una amina de la fórmula 21 en un disolvente apropiado, por ejemplo el THF o etanol. Puede añadirse una base, p.ej. la diisopropiletilamina (DIPEA), a la mezcla reaccionante.

La 2-amino-5-bromopirimidina, el isotiocianato de etoxicarbonilo y la hidroxilamina son productos comerciales; las aminas 21 son productos comerciales o pueden obtenerse por métodos bien conocidos de química orgánica.

#### Esquema 5



Todas las reacciones se llevan a cabo normalmente en un disolvente apropiado y en atmósfera de argón o de nitrógeno.

Las correspondientes sales con ácidos pueden obtenerse por métodos estándar que los expertos en química orgánica ya conocen, p.ej. disolviendo el compuesto de la fórmula (I) en un disolvente apropiado, p.ej. dioxano o THF, y añadiendo una cantidad apropiada del ácido correspondiente. Los productos pueden aislarse, normalmente por filtración o cromatografía. La conversión de un compuesto de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable con una base puede efectuarse por tratamiento de dicho compuesto con una base. Un posible método para formar una sal es p.ej. la adición de 1/n equivalentes de una sal básica, p.ej.  $\text{M}(\text{OH})_n$ , en la que M es un catión metálico o amonio y n es el número de aniones hidróxido, a la solución del compuesto en un disolvente apropiado (p.ej. etanol, una mezcla de etanol-agua, una mezcla de tetrahidrofurano-agua) y eliminar el disolvente por evaporación o liofilización.

La conversión de los compuestos de la fórmula (I) en sus ésteres farmacéuticamente aceptables puede realizarse p. ej. por tratamiento de un grupo carboxi apropiado presente en la molécula con un alcohol adecuado, empleando p.ej. un agente de condensación, p.ej. el hexafluorofosfato de benzo-triazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), la N,N-di-ciclohexilcarbodiimida (DCC), el clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o el tetrafluorborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N,N-tetra-metiluronio (TPTU), o por reacción directa con un alcohol apropiado en condiciones ácidas, por ejemplo en presencia de un ácido inorgánico fuerte, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico o similares. Los compuestos que tienen un grupo hidroxilo pueden

convertirse en ésteres por reacción con ácidos apropiados aplicando métodos similares.

En el supuesto de que su obtención no se describa en los ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) así como todos los compuestos intermedios pueden  
5 sintetizarse con arreglo a métodos similares o con arreglo a los métodos descritos previamente. Los materiales de partida son productos comerciales, compuestos ya conocidos de química orgánica o que pueden obtenerse por métodos ya conocidos de química orgánica o por métodos similares a los ya conocidos.

Tal como se ha descrito anteriormente se ha encontrado que los nuevos  
10 compuestos de la presente invención inhiben la actividad de la PDE10A. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse solos o en combinación con otros fármacos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades moduladas por inhibidores de la PDE10A. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a ciertos trastornos psicóticos, por ejemplo la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos  
15 y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, el trastorno de la alucinación o el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, como el trastorno del pánico, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno de estrés agudo o el trastorno de la ansiedad generalizada, los trastornos obsesivo-compulsivos, las adicciones a las drogas, los trastornos de movimiento, por ejemplo la enfermedad de  
20 Parkinson o el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer o la demencia por infarto múltiple, los trastornos de humor, por ejemplo la depresión o los trastornos bipolares, o los estados patológicos neuropsiquiátricos, por ejemplo la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad (ADHD) o trastornos similares de atención. Otros  
25 trastornos son la diabetes y trastornos afines, por ejemplo la diabetes mellitus de tipo 2, los trastornos neurodegenerativos, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, la apoplejía o la lesión de la médula espinal, los tumores sólidos y las enfermedades hematológicas malignas, por ejemplo el carcinoma de células renales o el cáncer de  
30 mama.

La invención se refiere también a compuestos descritos previamente para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto descrito previamente y un vehículo terapéuticamente inerte.

5 En otra forma de ejecución, la invención se refiere al uso de un compuesto descrito anteriormente para el tratamiento o profilaxis de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastorno de la alucinación o trastorno psicótico inducido por drogas, trastornos de ansiedad, trastorno del pánico, trastornos obsesivo-compulsivos,  
10 trastorno de estrés agudo, trastorno de la ansiedad generalizada, adicciones a las drogas, trastornos de movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, trastornos de humor, depresión, trastornos bipolares, estados patológicos neuropsiquiátricos, sicosis, trastorno de déficit de atención/hiperactividad,  
15 trastornos de atención, diabetes y trastornos afines, diabetes mellitus de tipo 2, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, apoplejía, lesión de médula espinal, tumores sólidos, enfermedades hematológicas malignas, carcinoma de células renales o cáncer de mama.

En otra forma de ejecución adicional, la invención se refiere al uso de un  
20 compuesto descrito anteriormente para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastorno de la alucinación, trastorno psicótico inducido por drogas, trastornos de ansiedad, trastorno del pánico, trastornos obsesivo-compulsivos, trastorno de estrés agudo, trastorno de la ansiedad  
25 generalizada, adicciones a las drogas, trastornos de movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, trastornos de humor, depresión, trastornos bipolares, estados patológicos neuropsiquiátricos, sicosis, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastornos de atención, diabetes y trastornos  
30 afines, diabetes mellitus de tipo 2, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, apoplejía, lesión de médula espinal, tumores sólidos,

enfermedades hematológicas malignas, carcinoma de células renales o cáncer de mama.

La invención se refiere también a un compuesto descrito previamente para el tratamiento o profilaxis de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos,  
5 negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastorno de la alucinación, trastorno psicótico inducido por drogas, trastornos de ansiedad, trastorno del pánico, trastornos obsesivo-compulsivos, trastorno de estrés agudo, trastorno de la ansiedad generalizada, adicciones a las drogas, trastornos de movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva,  
10 enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, trastornos de humor, depresión, trastornos bipolares, estados patológicos neuropsiquiátricos, sicosis, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastornos de atención, diabetes y trastornos afines, diabetes mellitus de tipo 2, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, apoplejía, lesión de médula espinal, tumores sólidos,  
15 enfermedades hematológicas malignas, carcinoma de células renales o cáncer de mama.

La invención se refiere además a un compuesto descrito previamente, cuando se obtiene con arreglo al proceso descrito previamente.

En otra forma de ejecución, la invención se refiere a un método de  
20 tratamiento o profilaxis de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastorno de la alucinación, trastorno psicótico inducido por drogas, trastornos de ansiedad, trastorno del pánico, trastornos obsesivo-compulsivos, trastorno de estrés agudo, trastorno de la ansiedad generalizada, adicciones a las drogas, trastornos de movimiento, enfermedad de  
25 Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, trastornos de humor, depresión, trastornos bipolares, estados patológicos neuropsiquiátricos, sicosis, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastornos de atención, diabetes y trastornos afines, diabetes mellitus de tipo 2, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de  
30 Huntington, esclerosis múltiple, apoplejía, lesión de médula espinal, tumores sólidos, enfermedades hematológicas malignas, carcinoma de células renales o cáncer de

mama, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito previamente.

La prevención y/o el tratamiento de la esquizofrenia es una indicación especial. Otra indicación particular es la prevención y/o el tratamiento de los  
5 síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la fórmula (I) definida previamente y un vehículo terapéuticamente inerte.

Tal como se ha descrito anteriormente se ha encontrado que los nuevos  
10 compuestos de la presente invención inhiben la actividad de la PDE10A. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse solos o en combinación con otros fármacos para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastorno de la alucinación, trastorno psicótico inducido por drogas,  
15 trastornos de ansiedad, trastorno del pánico, trastornos obsesivo-compulsivos, trastorno de estrés agudo, trastorno de la ansiedad generalizada, adicciones a las drogas, trastornos de movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, trastornos de humor, depresión, trastornos bipolares, estados  
20 patológicos neuropsiquiátricos, sicosis, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastornos de atención, diabetes y trastornos afines, diabetes mellitus de tipo 2, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, apoplejía, lesión de médula espinal, tumores sólidos, enfermedades hematológicas malignas, carcinoma de células renales o cáncer de mama.

25 En otra forma de ejecución adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastorno de la alucinación, trastorno psicótico inducido por drogas, trastornos de ansiedad, trastorno  
30 del pánico, trastornos obsesivo-compulsivos, trastorno de estrés agudo, trastorno de la ansiedad generalizada, adicciones a las drogas, trastornos de movimiento,

enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos de  
deficiencia cognitiva, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, trastornos de  
humor, depresión, trastornos bipolares, estados patológicos neuropsiquiátricos,  
sicosis, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastornos de atención,  
5 diabetes y trastornos afines, diabetes mellitus de tipo 2, trastornos  
neurodegenerativos, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, apoplejía, lesión  
de médula espinal, tumores sólidos, enfermedades hematológicas malignas,  
carcinoma de células renales o cáncer de mama.

La invención se refiere además a un compuesto descrito anteriormente para  
10 el tratamiento o profilaxis de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos,  
negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastorno de la alucinación,  
trastorno psicótico inducido por drogas, trastornos de ansiedad, trastorno del pánico,  
trastornos obsesivo-compulsivos, trastorno de estrés agudo, trastorno de la ansiedad  
generalizada, adicciones a las drogas, trastornos de movimiento, enfermedad de  
15 Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva,  
enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, trastornos de humor, depresión,  
trastornos bipolares, estados patológicos neuropsiquiátricos, sicosis, trastorno de  
déficit de atención/hiperactividad, trastornos de atención, diabetes y trastornos  
afines, diabetes mellitus de tipo 2, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de  
20 Huntington, esclerosis múltiple, apoplejía, lesión de médula espinal, tumores sólidos,  
enfermedades hematológicas malignas, carcinoma de células renales o cáncer de  
mama.

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

Los compuestos particulares de la fórmula (I) se describen en los ejemplos  
en forma de compuestos individuales o en forma de sales farmacéuticamente  
30 aceptables o en forma de ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.  
Además, los sustituyentes presentados en los ejemplos específicos descritos a

continuación, constituyen a título individual formas de ejecución particulares de la presente invención.

#### Composiciones farmacéuticas y administración

Otra forma de ejecución proporciona composiciones farmacéuticas o  
5 medicamentos que contienen los compuestos de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como métodos de uso de los compuestos de la invención para fabricar dichas composiciones y medicamentos. En un ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) pueden formularse mezclando a temperatura ambiente y un pH adecuado, con el grado de pureza deseado, con vehículos  
10 fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación dependerá principalmente del uso concreto y de la concentración del compuesto, pero en cualquier caso se situará entre 3 y 8. En un ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) se formula en un tampón  
15 acetato, de pH 5. En otra forma de ejecución, los compuestos de la fórmula (I) son estériles. El compuesto puede almacenarse, por ejemplo, en forma de composición sólida o amorfa, en forma de formulación liofilizada o en forma de solución acuosa.

Las composiciones se formulan, dosifican y administran de manera consistente con la buena práctica médica. Los factores a tomar en consideración en  
20 este contexto incluyen el trastorno concreto a tratar, el mamífero concreto a tratar, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio en el que aplicará el agente, el método de administración, el régimen de administración y otros factores que los facultativos médicos ya conocen. La cantidad “eficaz” del compuesto a administrar se elegirá con arreglo a tales consideraciones y es la cantidad mínima  
25 necesaria para inhibir la PDE10 y para controlar el mecanismo de señalización del cAMP. Dicha cantidad puede situarse por ejemplo por debajo de la cantidad tóxica para células normales o para el mamífero en su conjunto.

En un ejemplo, la cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la invención administrado por vía parenteral por dosis se situará entre 0,01 y 100  
30 mg/kg, como alternativa entre 0,1 y 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, el intervalo típico inicial del compuesto utilizado se situará entre 0,3 y 15 mg/kg/día.

En otra forma de ejecución, las formas unitarias de dosificación oral, por ejemplo las tabletas y las cápsulas, contendrán con preferencia una cantidad comprendida entre 25 y 100 mg del compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada, incluidas la administración oral, tópica (incluida la bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal, inhalada, epidural e intranasal, y, si se desea para el tratamiento local, la administración intralesional. Las infusiones parenterales incluyen la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal y subcutánea.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquier forma de presentación conveniente, p.ej. tabletas, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizadores, supositorios, geles, emulsiones, emplastos, etc. Dichas composiciones pueden contener los componentes convencionales de las preparaciones farmacéuticas, p.ej., diluyentes, vehículos, modificadores de pH, edulcorantes, cargas de relleno y otros agentes activos.

Se fabrica una formulación típica mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes idóneos son bien conocidos de los expertos y se han descrito con detalle, por ej. en Ansel, Howard C. y col., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*; Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004; Gennaro, Alfonso R. y col. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*; Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000; y Rowe, Raymond C., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*; Pharmaceutical Press, Chicago, 2005. Las formulaciones pueden contener además uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes que dan opacidad, agentes que mejoran la fluidez, auxiliares de proceso, colorantes, edulcorantes, aromas, saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos que contribuyen a facilitar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o facilitan la fabricación del producto farmacéutico (es decir, del medicamento).

Un ejemplo de forma de dosificación oral apropiada es una tableta que contiene aprox. 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg o 500 mg del compuesto de la invención mezclado con 90-30 mg de lactosa anhidra, aprox. 5-40 mg de croscarmelosa sódica, unos 5-30 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30 y unos 1-10 mg de estearato magnésico. En primer lugar se mezclan entre sí los ingredientes pulverulentos y después se les añade una solución de PVP. Se seca la composición resultante, se granula, se mezcla con el estearato magnésico y se comprime en forma de tableta empleando una máquina convencional. Un ejemplo de formulación de aerosol puede fabricarse disolviendo el compuesto de la invención, por ejemplo 5-10 400 mg, en una solución tampón apropiada, p.ej. un tampón fosfato, añadiendo, si se desea, un tónico, p.ej. una sal de tipo cloruro sódico. La solución puede filtrarse, p.ej., empleando un filtro de 0,2 micras para separar las impurezas y contaminantes.

Por lo tanto, una forma de ejecución incluye una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otra forma de ejecución incluye una 15 composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los siguientes ensayos se llevan a cabo con el fin de determinar la actividad 20 de los compuestos de la presente invención. La actividad de los compuestos de la presente invención sobre la PDE10 se determina empleando un ensayo basado en la proximidad de centelleo (Scintillation Proximity Assay, SPA) similar al que ya se ha descrito previamente (Fawcett, L. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97(7), 3702-3707, 2000).

25 El ensayo de la PDE10A2 humana de longitud completa se realiza en placas de microvaloración de 96 hoyos. La mezcla reaccionante de 50 µl contiene tampón 20 mM HEPES de pH = 7,5/10 mM MgCl<sub>2</sub>/0,05 mg/ml (Sigma, nº de cat. A-7906), 50 nM cGMP (Sigma, nº de cat. G6129) y 50 nM cGMP-[H<sup>3</sup>] (GE Healthcare, nº de cat. TRK392 S.A., 13,2 Ci/mmoles), 3,75 ng/hoyo de la enzima PDE10A (Enzo Life 30 Science, Lausen, Suiza, nº de cat. SE-534) con o sin un compuesto de ensayo específico. Se emplea un intervalo de concentraciones del inhibidor potencial para

generar datos que permitan calcular la concentración de inhibidor que provoca un efecto del 50% (p.ej. IC<sub>50</sub>, la concentración del competidor que inhibe en un 50 % la actividad de la PDE10A). La actividad no específica se ensaya sin la enzima. La reacción se inicia con la adición de la solución de sustrato (cGMP y cGMP-[H<sup>3</sup>]) y se  
5 deja que progrese a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se termina la reacción añadiendo 25 µl de esferillas de centelleo YSi-SPA (GE Healthcare, nº de cat. RPNQ0150) en una solución 18 mM de sulfato de cinc (reactivo de paro). Después de agitar durante 1 h se centrifuga la placa a 170 g durante un minuto para que sedimenten las esferillas. A continuación se leen las cuentas radiactivas en un  
10 lector de placas de centelleo Perkin Elmer TopCount.

Los compuestos de la fórmula (I) tienen con preferencia un valor IC<sub>50</sub> inferior a 10 µM, con mayor preferencia inferior a 5 µM, con mayor preferencia todavía inferior a 1 µM. En la siguiente tabla se recogen los datos de los compuestos de algunos ejemplos.

| Ejemplo | inhibición de la PDE10A, IC <sub>50</sub><br>[nM] | Ejemplo | inhibición de la PDE10A, IC <sub>50</sub><br>[nM] |
|---------|---------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------|
| 1       | 47,3                                              | 23      | 25,0                                              |
| 2       | 1,2                                               | 24      | 5,3                                               |
| 3       | 0,6                                               | 25      | 17                                                |
| 4       | 7,9                                               | 26      | 21,8                                              |
| 5       | 2,5                                               | 27      | 3,3                                               |
| 6       | 1,5                                               | 28      | 3,3                                               |
| 7       | 2,2                                               | 29      | 9,9                                               |
| 8       | 0,9                                               | 30      | 19,1                                              |
| 9       | 13,2                                              | 31      | 2,3                                               |
| 10      | 43,6                                              | 32      | 2,5                                               |
| 11      | 6,7                                               | 33      | 0,8                                               |
| 12      | 17,9                                              | 34      | 1,2                                               |
| 13      | 15,4                                              | 35      | 1,0                                               |
| 14      | 63,8                                              | 36      | 1,9                                               |
| 15      | 23,1                                              | 37      | 3,5                                               |
| 16      | 30,8                                              | 38      | 29,4                                              |

| Ejemplo | inhibición de la PDE10A, IC <sub>50</sub><br>[nM] | Ejemplo | inhibición de la PDE10A, IC <sub>50</sub><br>[nM] |
|---------|---------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------|
| 17      | 26,5                                              | 39      | 23,1                                              |
| 18      | 7,2                                               | 40      | 17,0                                              |
| 19      | 36,0                                              | 41      | 3,5                                               |
| 20      | 8,2                                               | 42      | 7,5                                               |
| 21      | 28,6                                              | 43      | 4,9                                               |
| 22      | 33,5                                              |         |                                                   |

El ensayo Ames se realiza en una versión a escala reducida con respecto al ensayo Ames de preincubación estándar y adaptado a partir del método descrito por Kado y col. con algunas modificaciones, p.ej. Maron, D.M. y B.N. Ames: Revised methods for the *Salmonella* mutagenicity test, en: Mutation Research 113, 173–215, 1983; N.Y. Kado, D. Langley y E. Eisenstadt: A simple modification of the *Salmonella* liquid-incubation assay, Increased sensitivity for detecting mutagens in human urine, en: Mutat. Res. 121, 25-32, 1983.

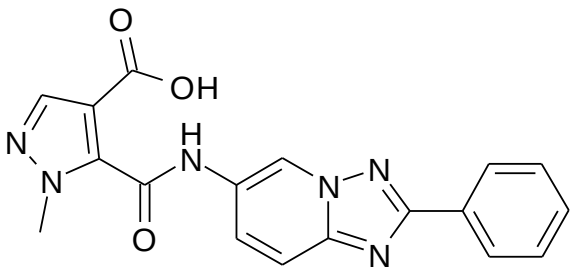
Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, con ellos no se pretende en modo alguno limitar su alcance.

10

Ejemplos

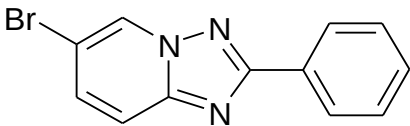
Ejemplo 1

ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico



15

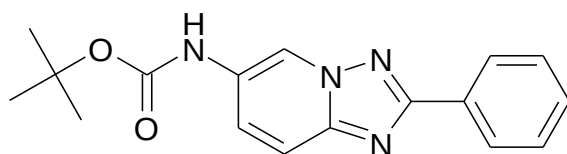
a) 6-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



En un matraz de 2 bocas de 100 ml se introduce una mezcla de la 5-bromopiridina-2-amina (2 g, 11,6 mmoles), el benzonitrilo (26,2 g, 26,1 ml, 254

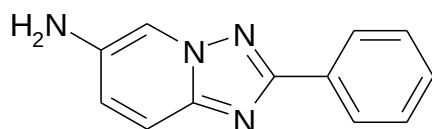
mmoles), la 1,10-fenantrolina monohidratada (115 mg, 578  $\mu$ moles) y el bromuro de cobre (I) (82,9 mg, 578  $\mu$ moles). Se calienta la mezcla a 135°C haciendo burbujear aire suavemente a través de la mezcla durante 2 días. Se añade otra porción de bromuro de cobre (I) (82,9 mg, 578  $\mu$ moles) y 1,10-fenantrolina monohidratada (115 mg, 578  $\mu$ moles) y se continúa el burbujeo aire y el calentamiento durante 8 horas más. Se evapora el disolvente. Por purificación mediante cromatografía flash a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano del 10 al 50% en acetato de etilo y por evaporación de los disolventes se obtiene la 6-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,19 g, 38%) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. = 146°C. EM: m/z = 274/276 (M+H<sup>+</sup>).

b) 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-carbamato de tert-butilo



Se purga con argón una mezcla de la 6-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,19 g, 4,34 mmoles), el carbamato de tert-butilo (610 mg, 5,21 mmoles), el carbonato de cesio (1,98 g, 6,08 mmoles) y el 1,4-dioxano (30 ml). Se añaden el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (239 mg, 260  $\mu$ moles) y el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (301 mg, 521  $\mu$ moles) y se repite el purgado. Se calienta la mezcla a reflujo y se agita en atmósfera de argón durante 18 horas. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad y se purifica el sólido por cromatografía flash a través de una columna de 50 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano del 10 al 50% en acetato de etilo. Por concentración final se obtiene el 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-carbamato de tert-butilo (1,09 g, 81%) en forma de sólido amarillo; p.f. = 204°C. EM: m/z = 311,3 (M+H<sup>+</sup>).

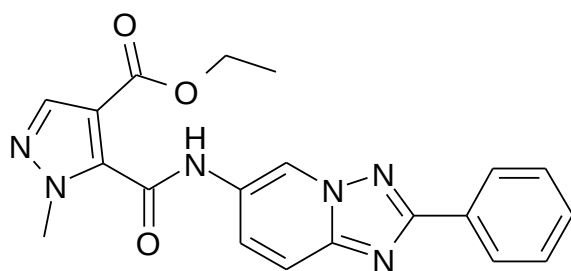
c) 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilamina



Se agita a 25°C durante 18 horas una mezcla del 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-carbamato de tert-butilo (1,04 g, 3,35 mmoles) y ácido clorhídrico (5

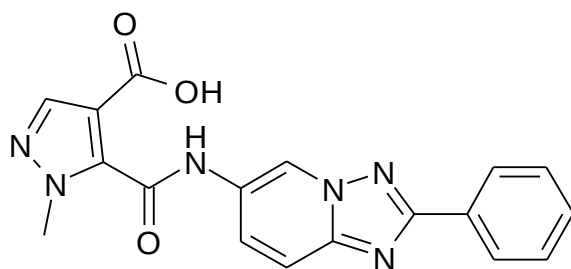
molar en éter de dietilo, 20 ml, 100 mmoles). Se evapora el disolvente, se basifica el residuo amarillo empleando una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra a sequedad, obteniéndose la 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilamina (715 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido amarillo; p.f. = 201°C. EM: m/z = 210,9 (M+H+).

d) 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



Se mantiene a reflujo durante 2,5 días una mezcla de la 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilamina (300 mg, 1,43 mmoles), el ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (339 mg, 1,71 mmoles), el anhídrido propil-fosfónico al 50% en acetato de etilo (2,27 g, 2,1 ml, 3,57 mmoles), la diisopropiletil-amina (553 mg, 748 µl, 4,28 mmoles) y tetrahidrofurano (10 ml). Se concentra la mezcla, se trata el residuo con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se agita durante 30 minutos. Se filtra el sólido, se lava con agua y se seca, obteniéndose el 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (483 mg, 87%) en forma de sólido marrón; p.f. = 251-254°C. EM: m/z = 391,1 (M+H+).

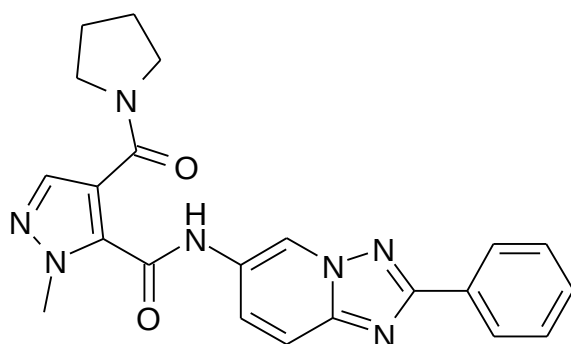
e) ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico



Se agita a 25°C durante 18 horas una mezcla del 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoyl)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (480 mg, 1,23 mmoles), el hidrato del hidróxido de litio (155 mg, 3,69 mmoles), metanol (10 ml) y agua (3,0 ml). Se evapora el disolvente, se diluye el residuo con agua, se acidifica la solución con ácido clorhídrico a un pH de 0, se recoge el sólido precipitado, se lava con agua y se seca con vacío, obteniéndose el ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoyl)-1H-pirazol-4-carboxílico (435 mg, 98%) en forma de sólido ligeramente marrón; p.f. = 259°C. EM: m/z = 361,2 (M-H<sup>+</sup>).

### Ejemplo 2

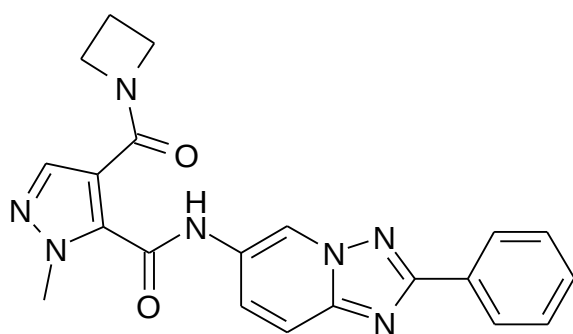
(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



Se mantiene a reflujo durante 18 horas una mezcla del ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoyl)-1H-pirazol-4-carboxílico (112 mg, 309 μmoles), la pirrolidina (220 mg, 256 μl, 3,09 mmoles), el anhídrido propilfosfónico al 50% en acetato de etilo (492 mg, 455 μl, 773 μmoles), la N,N-diisopropiletilamina (120 mg, 158 μl, 927 μmoles) y tetrahidrofurano (7,00 ml). Se evapora el disolvente, se tritura el residuo con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se filtra el sólido precipitado, se lava con agua y se seca con vacío, obteniéndose la (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico (45 mg, 35%) en forma de sólido marrón; p.f. = 210°C. EM: m/z = 416,1 (M+H<sup>+</sup>).

### Ejemplo 3

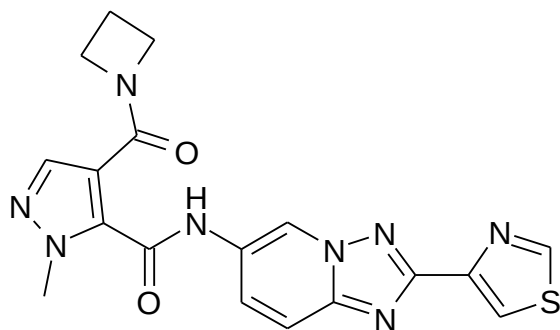
(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Empleando la azetidina, se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco mate (70 mg, 63,2%); p.f. = 235-236°C. EM: m/z = 402,1 (M+H<sup>+</sup>). Ensayo Ames: negativo.

5 Ejemplo 4

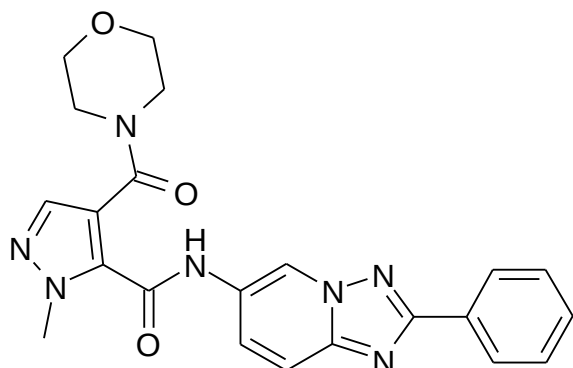
4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(tiazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



Empleando la azetidina y el ácido 1-metil-5-(2-(tiazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoyl)-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido ligeramente marrón (25 mg, 18%). EM: m/z = 409,2 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 5

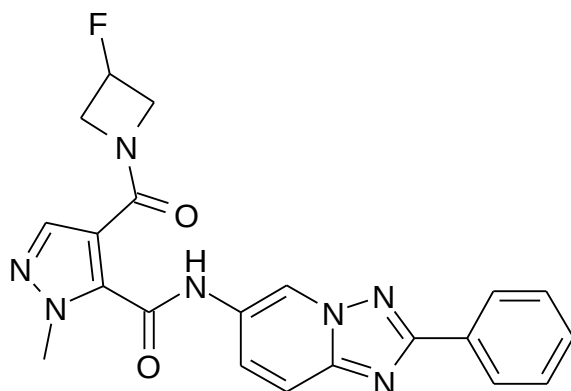
1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-fenil-[1,2,4]tri-azolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



Empleando la morfolina se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido marrón (106 mg, 80%); p.f. = 183-185°C. EM: m/z = 432,5 (M+H<sup>+</sup>). Ensayo Ames: negativo.

#### Ejemplo 6

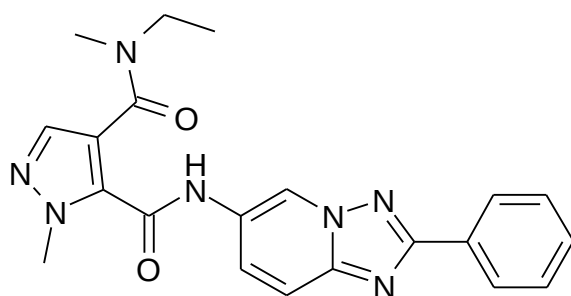
- 5 (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 4-(3-fluor-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



- Empleando la 3-fluorazetidina, se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco (83 mg, 64%); p.f. = 243°C. EM: m/z = 420,0 (M+H<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 7

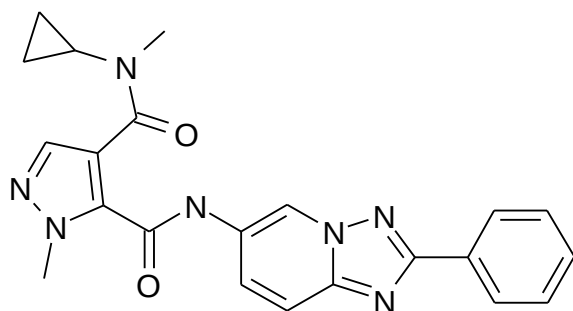
4-(etil-metil-amida) 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-6-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



- Empleando la etil-metil-amina se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido ligeramente amarillo (63 mg, 57%). EM: m/z = 404,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 8

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

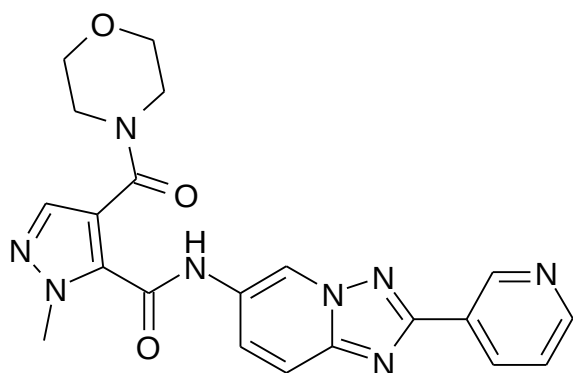


Empleando la ciclopropil-metil-amina se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido ligeramente amarillo (63 mg, 57%); p.f. = 106°C. EM: m/z = 416,1 (M+H+).

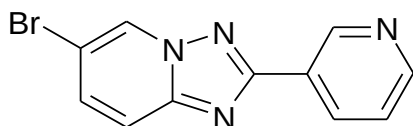
5

#### Ejemplo 9

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



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



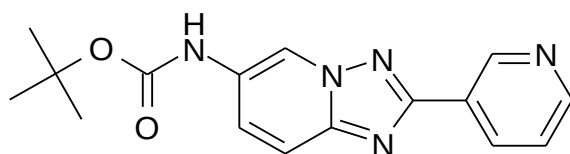
10

En un matraz de 2 bocas de 100 ml se introduce una mezcla de la 5-bromopiridina-2-amina (2 g, 11,6 mmoles), el nicotinonitrilo (24,1 g, 231 mmoles), la 1,10-fenantrolina monohidratada (115 mg, 578 μmoles) y el bromuro de cobre (I) (82,9 mg, 578 μmoles) y se calienta a 135°C. Se continúa calentando haciendo burbujear aire suavemente a través de la mezcla durante 1,5 días. Se destila el exceso de nicotino-nitrilo a presión reducida y se purifica el residuo negro por cromatografía (columna de 70 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano del 10 al 100% en acetato de etilo). Por evaporación final del disolvente se obtiene la

15

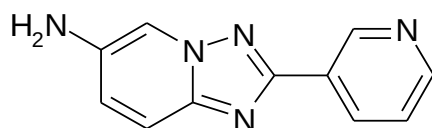
6-bromo-2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,66 g, 52%) en forma de sólido amarillo; p.f. = 176°C. EM: m/z = 275/277 (M+H+).

b) (2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-carbamato de tert-butilo



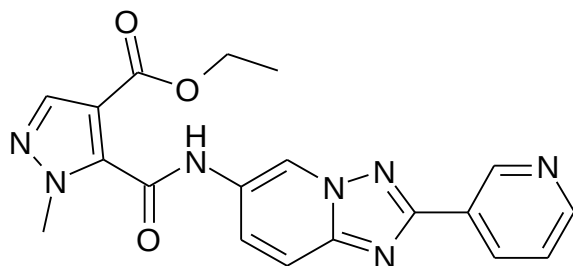
5 Se purga con argón una mezcla de la 6-bromo-2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,65 g, 6,00 mmoles), el carbamato de tert-butilo (843 mg, 7,2 mmoles), carbonato de cesio (2,74 g, 8,4 mmoles) y 1,4-dioxano (37,8 ml). Se añaden el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (330 mg, 360  $\mu$ moles) y el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (416 mg, 720  $\mu$ moles) y se repite el purgado. Se  
10 calienta la mezcla a reflujo y se agita en atmósfera de argón durante 18 horas. Después de la concentración a sequedad a presión reducida, se purifica el material en bruto por cromatografía flash (columna de 50 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano en acetato de etilo del 20 al 100%). Por evaporación final del disolvente se obtiene el (2-piridin-3-il-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-carbamato de  
15 tert-butilo (1,35 g, 72,5%) en forma de sólido amarillo; p.f. = 296°C. EM: m/z = 312,3 (M+H+).

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



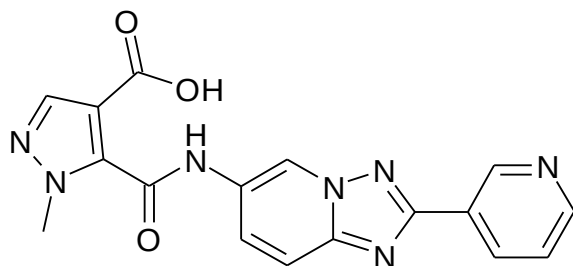
Se agita a 25°C durante 18 horas una mezcla del 2-(piridin-3-il)-  
20 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamato de tert-butilo (1,34 g, 4,3 mmoles), diclorometano (10 ml) y ácido clorhídrico (5 molar en éter de dietilo) (36,0 g, 30 ml, 987 mmoles). Se evaporan los disolventes a presión reducida y se trata el residuo con una solución de hidróxido sódico (2 molar en agua). Se extrae la mezcla con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas con agua y salmuera, se secan con  
25 sulfato magnésico, se filtran y se concentran a sequedad, obteniéndose la 2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilamina (482 mg, 53%) en forma de sólido ligeramente marrón; p.f. = 230°C. EM: m/z = 212,1 (M+H+).

d) 1-metil-5-(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



Se agita a 70°C durante 18 horas una mezcla de la 2-(piridin-3-il)-  
5 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilamina (480 mg, 2,27 mmoles), el ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (495 mg, 2,5 mmoles), el anhídrido propilfosfónico al 50% en acetato de etilo (3,62 g, 3,35 ml, 5,68 mmoles), la N,N-diisopropiletilamina (1,17 g, 1,55 ml, 9,09 mmoles) y tetrahidrofurano (10 ml). Se evapora el disolvente a presión reducida, se tritura el residuo con una solución  
10 acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se filtra el sólido precipitado, se lava con agua y se seca con vacío, obteniéndose el 1-metil-5-(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (825 mg, 93%) en forma de sólido ligeramente marrón; p.f. = 217°C. EM: m/z = 392,1 (M+H+).

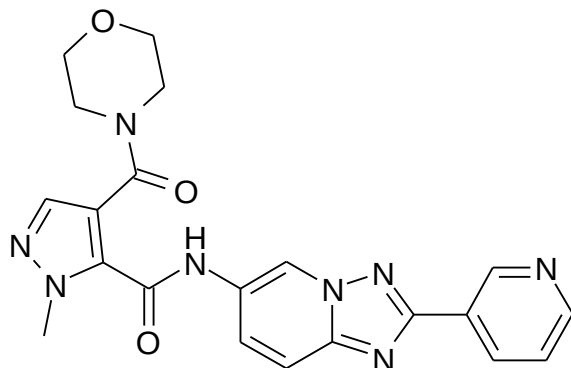
e) ácido 1-metil-5-(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-  
15 pirazol-4-carboxílico



Se agita a 25°C durante 18 horas una mezcla del 1-metil-5-(2-(piridin-3-il)-  
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (810 mg,  
2,07 mmoles), el hidrato del hidróxido de litio (434 mg, 10,3 mmoles), metanol (30 ml)  
20 y agua (5 ml). Se ajusta el pH de la mezcla a 7 empleando ácido clorhídrico (2 molar, 5,15 ml) y se concentra a sequedad a presión reducida. Se emplea el ácido 1-metil-5-(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (1,38

g) en forma de sólido ligeramente marrón sin más purificación. EM:  $m/z = 364,1$  ( $M+H^+$ ).

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



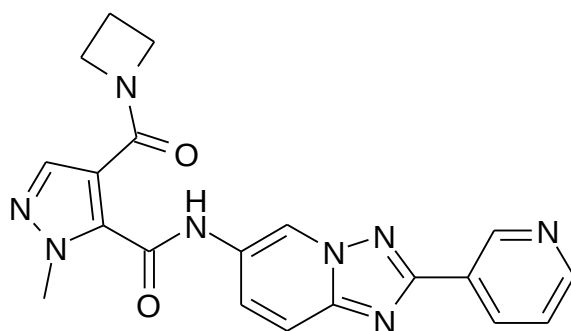
5

Empleando la morfolina y el ácido 1-metil-5-(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco (53 mg, 32%); p.f. = 229°C. EM:  $m/z = 433,3$  ( $M+H^+$ ).

10

#### Ejemplo 10

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



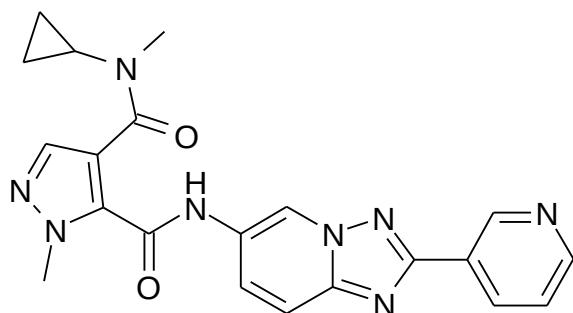
15

Empleando la azetidina y el ácido 1-metil-5-(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco (75 mg, 48%); p.f. = 272°C. EM:  $m/z = 403,2$  ( $M+H^+$ ).

#### Ejemplo 11

20

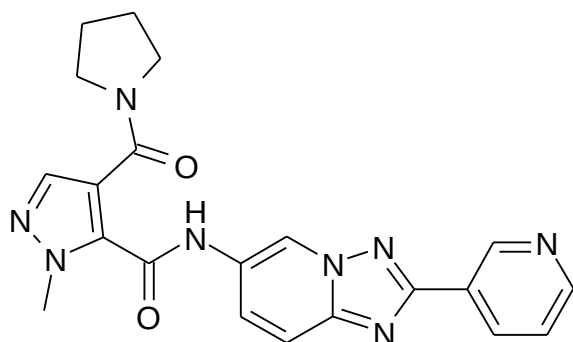
N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida



Empleando la ciclopropil-metil-amina y el ácido 1-metil-5-(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco (71 mg, 44%); p.f. = 237°C. EM: m/z = 417,3 (M+H+). Ensayo Ames: negativo.

#### Ejemplo 12

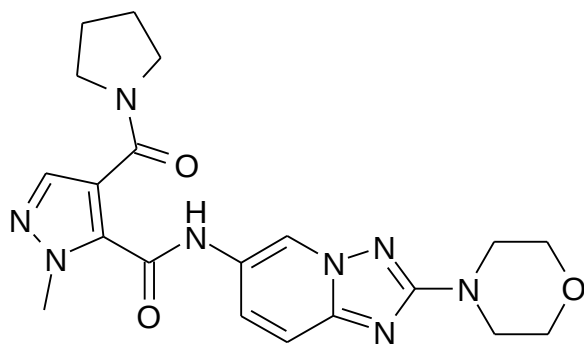
1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida



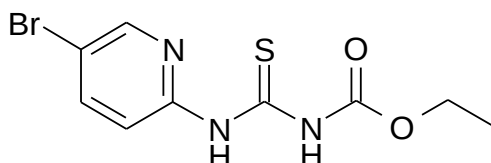
Empleando la pirrolidina y el ácido 1-metil-5-(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco (53 mg, 33%); p.f. = 251°C. EM: m/z = 417,3 (M+H+).

#### Ejemplo 13

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

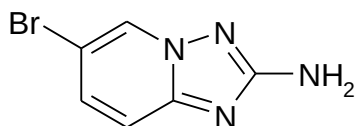


a) 1-etoxicarbonil-3-(5-bromo-piridin-2-il)-tiourea



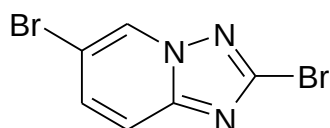
En atmósfera de nitrógeno se agita a 25°C durante 18 horas una mezcla de  
5 la 5-bromopiridina-2-amina (14,7 g, 85,0 mmoles), el isotiocianato de etoxicarbonilo  
(11,1 g, 10,0 ml, 85,0 mmoles) y dioxano (300 ml). Se evapora el disolvente a presión  
reducida, se diluye el residuo sólido amarillo con acetato de etilo, se lava con agua y  
salmuera, se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se  
concentra a sequedad; 26,2 g (rendimiento cuantitativo) de sólido ligeramente  
10 amarillo; p.f. = 159-161°C. EM: m/z = 304,0/305,9 (M+H+).

b) 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina



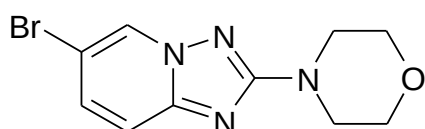
Se agita a 25°C durante unos minutos una mezcla del clorhidrato de la  
hidroxilamina (40,0 g, 575 mmoles), la N-etildiisopropilamina (44,6 g, 60,3 ml, 345  
15 mmoles) y etanol (734 ml), se añade a la mezcla la 1-etoxicarbonil-3-(5-bromo-  
piridin-2-il)-tiourea (35 g, 115 mmoles) y se mantiene a reflujo la mezcla resultante  
durante 1 día. Se evapora el disolvente a presión reducida y se trata el sólido blanco  
con 400 ml de agua. Se agita la suspensión durante 1 hora, se filtra el sólido, se lava  
3 veces con agua y se seca a presión reducida, obteniéndose la 6-bromo-[1,2,4]tri-  
20 azolo[1,5-a]piridin-2-ilamina (21 g, 85%) en forma de sólido blanco; p.f. = 185°C. EM:  
m/z = 213,0/215,1 (M+H+).

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



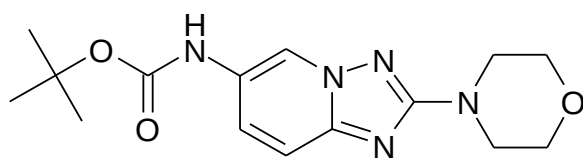
Se agita a 25°C durante 30 minutos una mezcla de la 6-bromo-  
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-amina (20,86 g, 97,9 mmoles), nitrito sódico (67,6 g,  
979 mmoles), el de bromuro benciltriethylamonio (53,3 g, 196 mmoles) y el  
5 bromoformo (1,47 kg, 508 ml, 5,81 moles). Se añade ácido dicloroacético (25,3 g,  
16,2 ml, 196 mmoles) y al abrigo de la luz se agita la mezcla a 25°C durante 20  
horas. Se añaden 600 ml de agua a la mezcla y se agita durante 30 minutos. Se  
diluye la mezcla con agua y diclorometano, se filtra a través de Dicalite y se extrae el  
líquido filtrado 3 veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan  
10 con agua, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran a sequedad a  
presión reducida. Se purifica el material en bruto en 2 porciones por cromatografía  
flash a través de 2 columnas de 70 g de gel de sílice empleando como eluyente  
diclorometano al 5% en metanol, obteniéndose la 2,6-dibromo-[1,2,4]tri-azolo[1,5-  
a]piridina (7 g, 26%) en forma de sólido ligeramente marrón; p.f. = 201°C. EM: m/z =  
15 277,7/279,9 (M+H+).

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



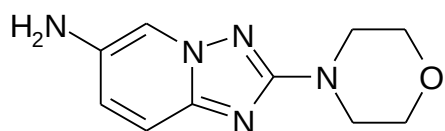
En atmósfera de argón se mantiene a reflujo durante 4 horas una mezcla de  
la 2,6-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridina (1 g, 3,61 mmoles) y la morfolina (10 g,  
20 10 ml, 115 mmoles). Se concentra la mezcla a sequedad a presión reducida. Por  
cromatografía flash (50 g de gel de sílice, heptano del 30 al 100% en acetato de etilo)  
se obtiene la 6-bromo-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (672 mg, 66%) en  
forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. = 136°C. EM: m/z = 283,0/285,0 (M+H+).

e) (2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-carbamato de tert-butilo



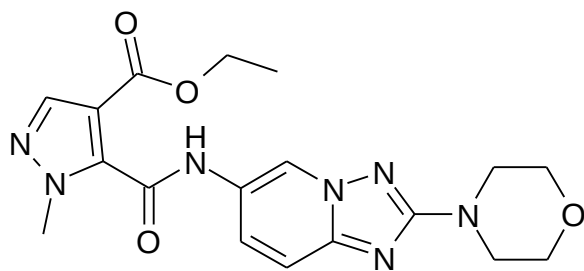
Se purga varias veces con argón una mezcla de la 4-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)morfolina (200 mg, 706  $\mu$ moles), el carbamato de tert-butilo (99,3 mg, 848  $\mu$ moles) y el carbonato de cesio (322 mg, 989  $\mu$ moles), se le añaden el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (12,9 mg, 14,1  $\mu$ moles) y el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (16,3 mg, 28,3  $\mu$ moles), se purga de nuevo la mezcla con argón y se sella el matraz. Se mantiene la mezcla resultante a reflujo durante 20 horas. Se concentra la mezcla a sequedad a presión reducida. Por purificación final mediante cromatografía flash (columna de 20 g de gel de sílice empleando como eluyente heptano del 70 al 100% en acetato de etilo) se obtiene el (2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-carbamato de tert-butilo (46 mg, 20,4%) en forma de sólido amarillo; p.f. = 166°C. EM: m/z = 320,0 (M+H+).

f) 2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilamina



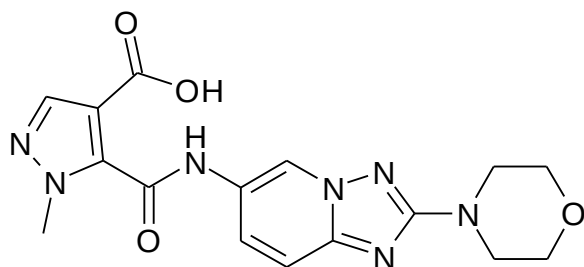
Se agita a 25°C durante 5 horas una mezcla del 2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamato de tert-butilo (363 mg, 1,14 mmoles) y ácido clorhídrico (5 M en éter de dietilo, 24,0 g, 20 ml, 100 mmoles) y se evapora el disolvente a presión reducida. Se basifica el residuo ligeramente amarillo con una solución de hidróxido sódico (2 M en agua). Se extrae la mezcla 2 veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran a sequedad, obteniéndose la 2-morfolin-4-il-[1,2,4]tri-azolo[1,5-a]piridin-6-ilamina (227 mg, 91%) en forma de sólido gris; p.f. = 165°C; EM: m/z = 220,1 (M+H+).

g) 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



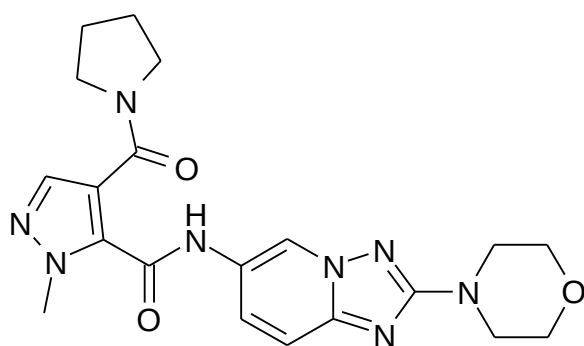
Se mantiene a reflujo durante 18 horas una mezcla de la 2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-6-amina (225 mg, 1,03 mmoles), el ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (224 mg, 1,13 mmoles), el anhídrido propilfosfónico al 50 % en acetato de etilo (1,63 g, 1,51 ml, 2,57 mmoles), la N,N-diisopropiletilamina (398 mg, 524 µl, 3,08 mmoles) y el tetrahidrofurano (7 ml). Se evapora el disolvente, se tritura el residuo con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se filtra el sólido precipitado, se lava con agua y se seca con vacío, obteniéndose el 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (292 mg, 71%) en forma de sólido  
10 ligeramente marrón; p.f. = 233,5°C; EM: m/z = 400,1 (M+H+).

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



Se agita a 55°C durante 18 horas una mezcla del 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (282 mg, 0,71 mmoles), el hidróxido de litio hidratado (88,9 mg, 2,12 mmoles), metanol (10 ml) y agua (3 ml). Se evaporan los disolventes a presión reducida y se trata el residuo con agua (5 ml) y cloruro de hidrógeno (1 molar en agua, 2,12 ml). Se filtra el sólido precipitado, se lava con agua y se seca a presión reducida, obteniéndose el ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico (187 mg, 71%) en forma de sólido ligeramente marrón; p.f. = 294°C. EM: m/z = 372,0 (M+H+).

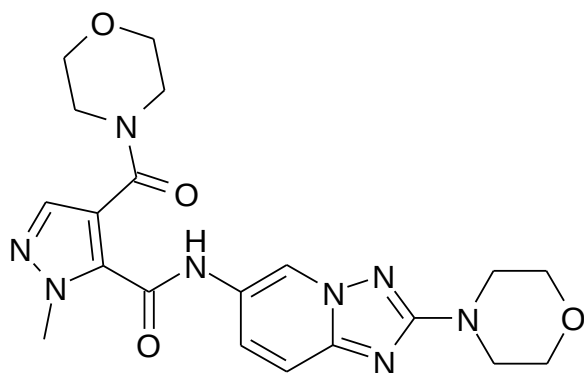
i) (2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



Empleando la pirrolidina y el ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido marrón  
5 (110 mg, 64%). EM: m/z = 425 (M+H+).

#### Ejemplo 14

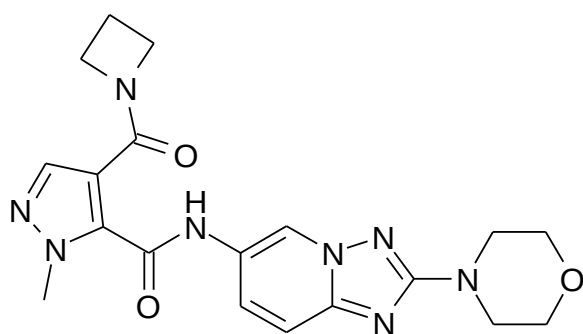
(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



10 Empleando la morfolina y el ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco (130 mg, 65%). EM: m/z = 441 (M+H+).

#### Ejemplo 15

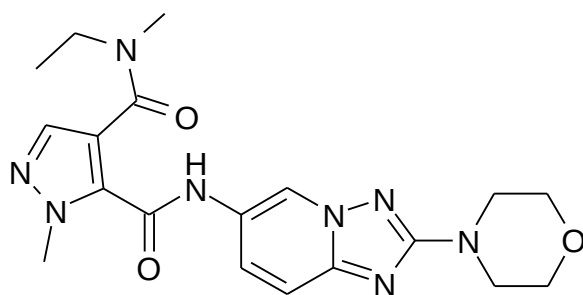
15 (2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(azetidina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



Empleando la azetidina y el ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido ligeramente amarillo (99 mg, 53%). EM:  $m/z = 411$  ( $M+H^+$ ). Ensayo Ames: negativo.

#### Ejemplo 16

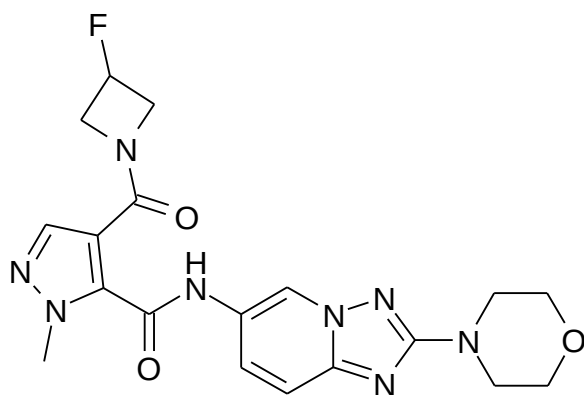
4-(etil-metil-amida) 3-[(2-morfolin-4-il-[1,2,4]-tri-azolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Empleando la etil-metil-amina y el ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco (100 mg, 53%). EM:  $m/z = 413$  ( $M+H^+$ ).

#### Ejemplo 17

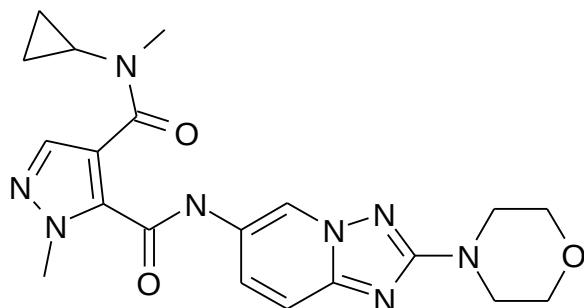
(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 4-(3-fluor-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Empleando la 3-fluor-azetidina y el ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco mate (150 mg, 76%). EM: m/z = 429 (M+H+).

#### Ejemplo 18

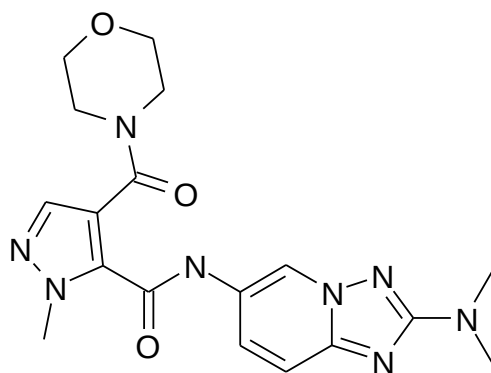
4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



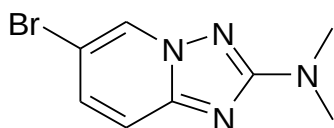
Empleando la ciclopropil-metil-amina y el ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco mate (114 mg, 100%); p.f. = 172°C. EM: m/z = 425,0 (M+H+).

#### Ejemplo 19

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

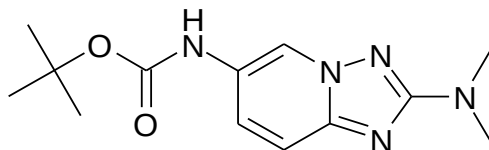


a) (6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-dimetil-amina



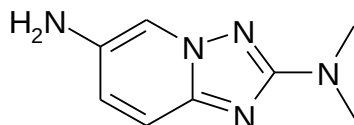
Empleando la dimetilamina se obtiene este compuesto con arreglo al mismo  
5 método de síntesis de la 6-bromo-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina; sólido blanco (0,65 g, 75%). EM: m/z = 242 (M+H<sup>+</sup>).

b) (2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-carbamato de tert-butilo



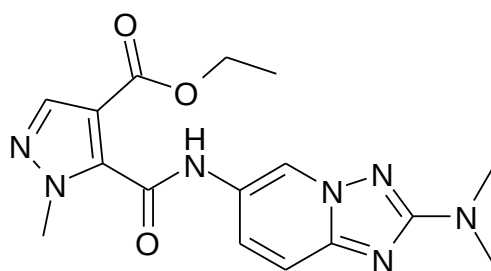
Empleando la (6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-dimetil-amina se  
10 obtiene este compuesto con arreglo al mismo método de síntesis del (2-morfolin-4-il-[1,2,4]tri-azolo[1,5-a]piridin-6-il)-carbamato de tert-butilo. Sólido amarillo rojizo (250 mg, 33%). EM: m/z = 278 (M+H<sup>+</sup>).

c) N\*2\*,N\*2\*-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,6-diamina



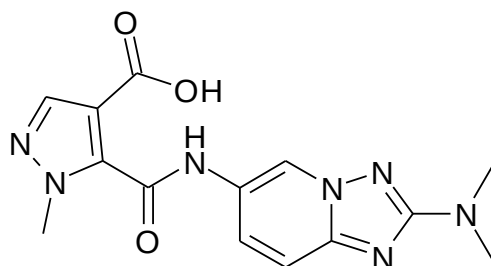
Empleando el (2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-carbamato de  
15 tert-butilo se obtiene este compuesto con arreglo al mismo método de síntesis de la 2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilamina. Sólido blanco (64 mg, 83%). EM: m/z = 178 (M+H<sup>+</sup>).

d) 5-(2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1-metil-1H-  
20 pirazol-4-carboxilato de etilo



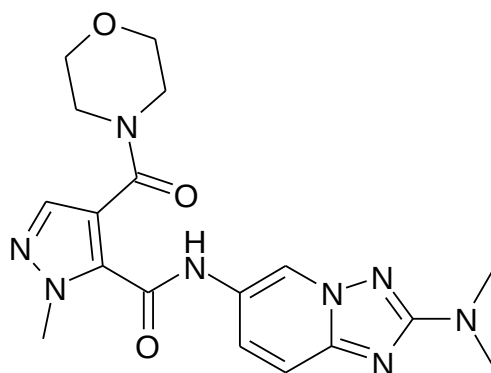
Empleando la N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,6-diamina se  
obtiene este compuesto con arreglo al mismo método de síntesis del 1-metil-5-(2-  
morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato  
de  
5 etilo. Sólido blanco (64 mg, 48%); p.f. = 194°C. EM: m/z = 358 (M+H<sup>+</sup>).

e) ácido 5-(2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1-metil-  
1H-pirazol-4-carboxílico



Empleando el 5-(2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1-  
10 metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se obtiene este compuesto con arreglo al  
mismo método de síntesis del ácido 1-metil-5-(2-morfolino-[1,2,4]tri-azolo[1,5-  
a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico. Sólido marrón (41 mg, 70%). EM: m/z  
= 330 (M+H<sup>+</sup>).

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

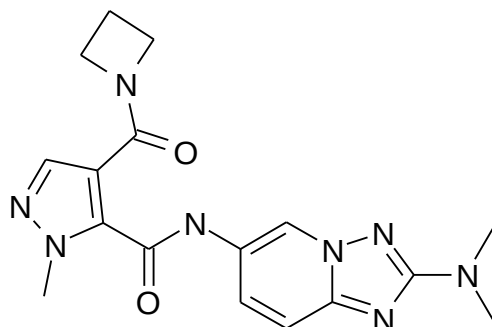


Empleando la morfolina y el ácido 5-(2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-  
a]piridin-6-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto

epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco mate (117 mg, 58%). EM:  $m/z = 399$  ( $M+H^+$ ). Ensayo Ames: negativo.

#### Ejemplo 20

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

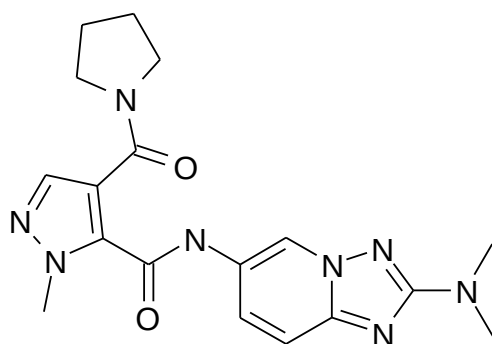


Empleando la azetidina y el ácido 5-(2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoyl)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido marrón (93 mg, 42%).

10 EM:  $m/z = 369$  ( $M+H^+$ ). Ensayo Ames: negativo.

#### Ejemplo 21

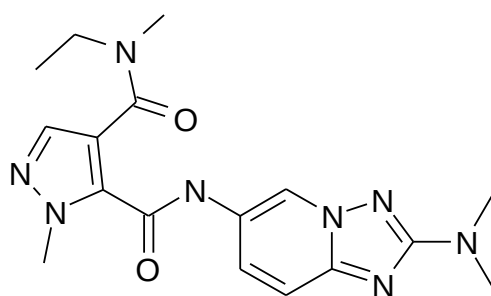
(2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



15 Empleando la pirrolidina y el ácido 5-(2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoyl)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido ligeramente marrón (120 mg, 61%). EM:  $m/z = 383$  ( $M+H^+$ ).

#### Ejemplo 22

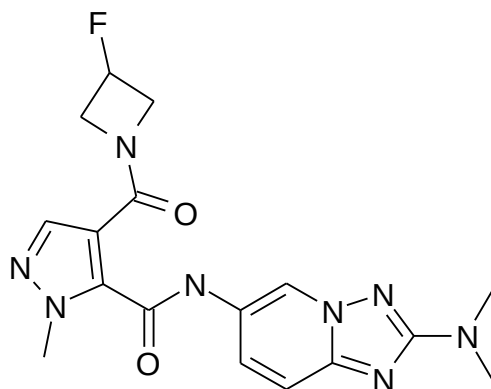
20 3-[(2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida] 4-(etil-metil-amida) del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Empleando la etil-metil-amina y el ácido 5-(2-dimetil-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido ligeramente amarillo  
5 (129 mg, 57%). EM: m/z = 371 (M+H+).

#### Ejemplo 23

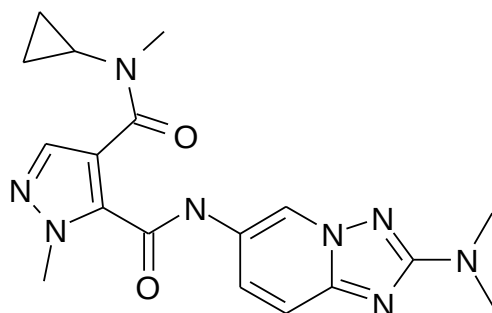
(2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 4-(3-fluor-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



10 Empleando la 3-fluor-azetidina y el ácido 5-(2-dimetil-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido ligeramente amarillo (160 mg, 68%). EM: m/z = 387 (M+H+).

#### Ejemplo 24

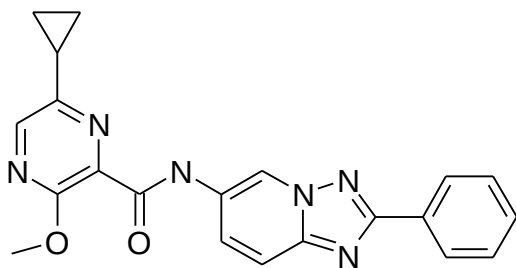
15 4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-dimetilamino-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Empleando la ciclopropil-metil-amina y el ácido 5-(2-dimetilamino-  
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene  
el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Aceite  
5 ligeramente marrón (30 mg, 49%). EM:  $m/z = 383,0$  ( $M+H^+$ ).

#### Ejemplo 25

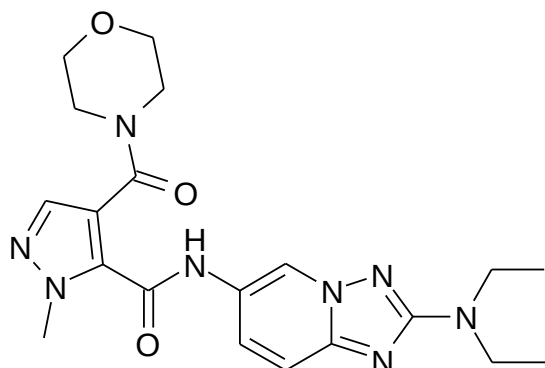
6-ciclopropil-3-metoxi-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)pirazina-2-  
carboxamida



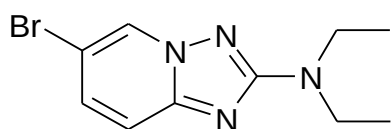
10 En un matraz de fondo redondo de 5 ml se mezclan el ácido 6-ciclopropil-3-  
metoxipirazina-2-carboxílico (40 mg, 206  $\mu$ moles), la 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-  
a]piridina-6-amina (47,6 mg, 227  $\mu$ moles) y THF (1 ml) para formar una solución. Se  
añaden el anhídrido propilfosfónico al 50% en acetato de etilo (328 mg, 301  $\mu$ l, 515  
 $\mu$ moles) y la N,N-diisopropiletilamina (106 mg, 144  $\mu$ l, 824  $\mu$ moles) y se calienta la  
15 mezcla a 70°C durante 2 horas. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura  
ambiente, se le añaden 1,5 ml de una mezcla 1:1 de acetonitrilo:agua y se agita la  
mezcla durante 10 minutos. Se filtra el precipitado formado, se lava con 1 ml de una  
mezcla 1:1 de acetonitrilo:agua y 1 ml de acetonitrilo, se seca con vacío,  
obteniéndose la 6-ciclopropil-3-metoxi-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-  
20 il)pirazina-2-carboxamida (45,5 mg, 57,2 %) en forma de sólido amarillo. EM:  $m/z =$   
387,2 ( $M+H^+$ ).

#### Ejemplo 26

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



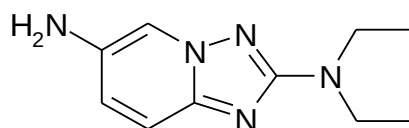
a) (6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-dietil-amina



5

Empleando la dietilamina se obtiene este compuesto con arreglo al mismo método de síntesis de la 6-bromo-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. Sólido ligeramente marrón (2,0 g, 82%). EM:  $m/z = 270$  ( $M+H^+$ ).

b) N<sup>2</sup>\*,N<sup>2</sup>\*-dietil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,6-diamina

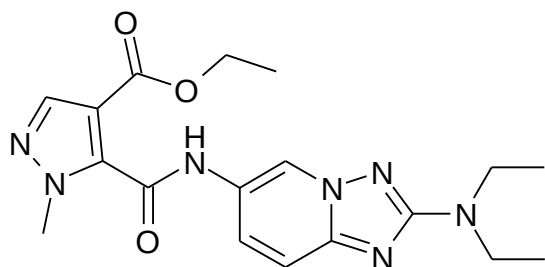


10

Empleando la (6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-dietil-amina se obtiene este compuesto con arreglo a los mismos métodos de síntesis de la 2-morfolin-4-il-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-ilamina. Sólido marrón (500 mg, 66%). EM:  $m/z = 206$  ( $M+H^+$ ).

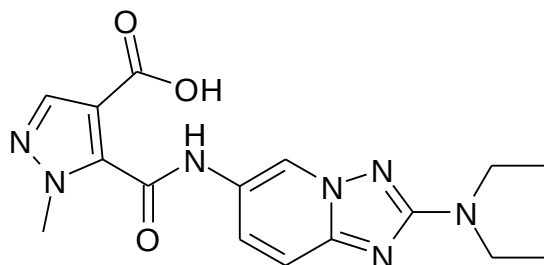
15

c) 5-(2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



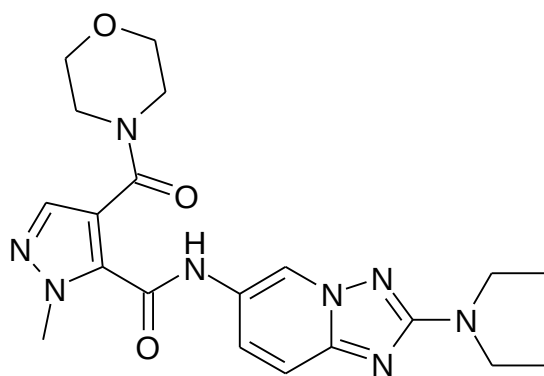
Empleando la N<sup>2</sup>\*,N<sup>2</sup>\*-dietil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2,6-diamina, se obtiene este compuesto con arreglo al mismo método de síntesis del 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo. Sólido blanco mate (1,2 g, 45%). EM: m/z = 386 (M+H<sup>+</sup>).

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



Empleando el 5-(2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se obtiene este compuesto con arreglo al mismo método de síntesis del ácido 1-metil-5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico. Sólido blanco mate (500 mg, 54%). EM: m/z = 358 (M+H<sup>+</sup>).

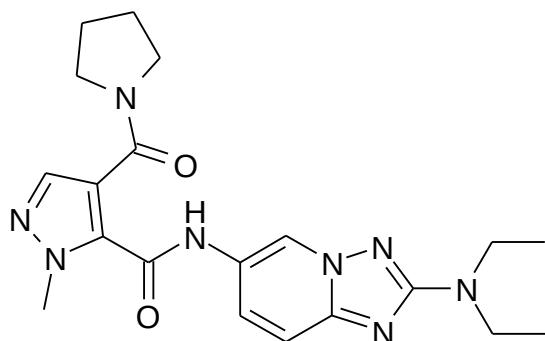
- e) (2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



Empleando la morfolina y el ácido 5-(2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco (65 mg, 94%). EM: m/z = 357 (M+H<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 27

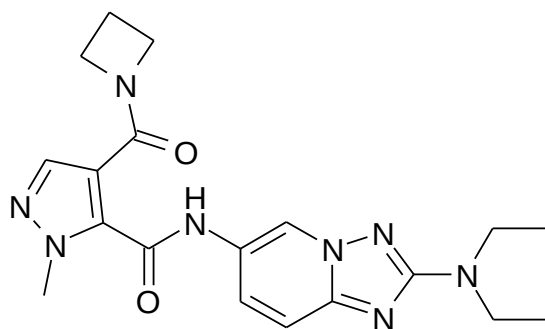
(2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



Empleando la pirrolidina y el ácido 5-(2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco (60 mg, 75%). EM: m/z = 411 (M+H+).

#### Ejemplo 28

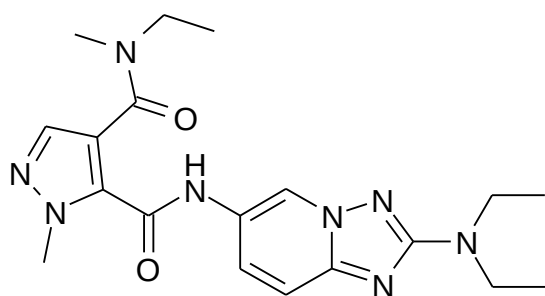
(2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(azetidina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



Empleando la azetidina y el ácido 5-(2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco mate (60 mg, 77%). EM: m/z = 397 (M+H+).

#### Ejemplo 29

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

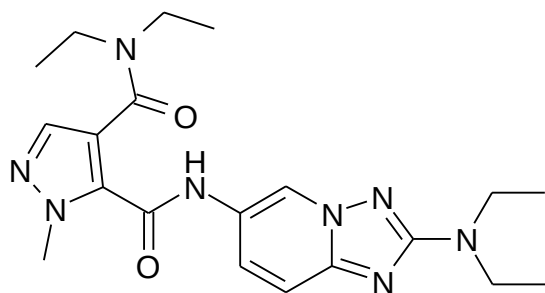


Empleando la etil-metil-amina y el ácido 5-(2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco (50 mg, 64%).

5 EM:  $m/z = 399$  ( $M+H^+$ ).

#### Ejemplo 30

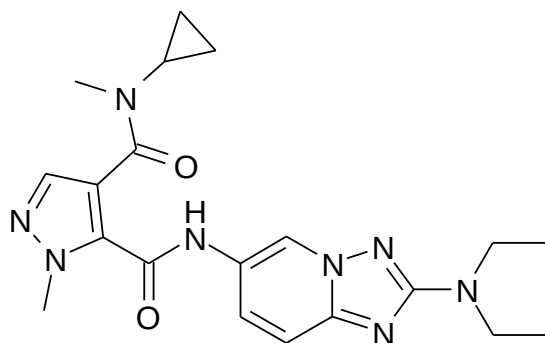
4-dietilamida 3-[(2-dietilamino-1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



10 Empleando la dietilamina y el ácido 5-(2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco (70 mg, 87%).  
EM:  $m/z = 413$  ( $M+H^+$ ).

#### Ejemplo 31

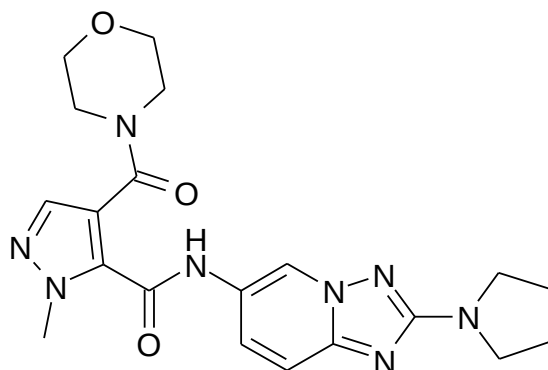
15 4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-dietilamino-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



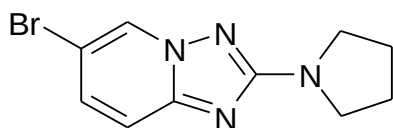
Empleando la ciclopropil-metil-amina y el ácido 5-(2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco (65 mg, 81%). EM:  $m/z = 411$  ( $M+H^+$ ).

5 Ejemplo 32

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



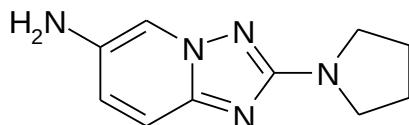
a) 6-bromo-2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



10

Empleando la pirrolidina se obtiene este compuesto con arreglo al mismo método de síntesis de la 6-bromo-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. Sólido blanco mate (1,0 g, 41%). EM:  $m/z = 268$  ( $M+H^+$ ).

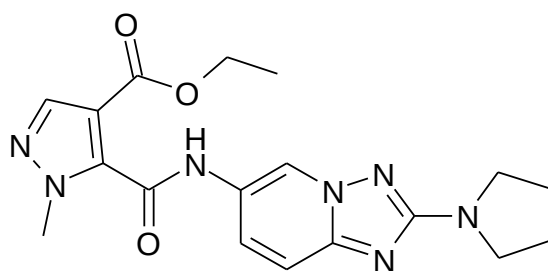
b) 2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilamina



15

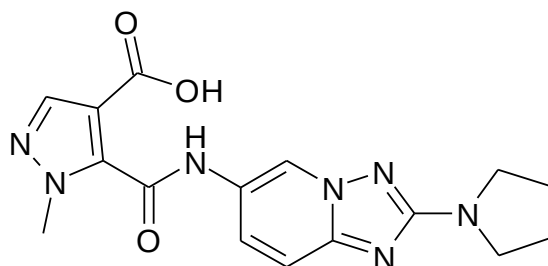
Empleando la 6-bromo-2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridina se obtiene este compuesto con arreglo al mismo método de síntesis de la 2-morfolin-4-il-[1,2,4]tri-azolo[1,5-a]piridin-6-ilamina. Sólido marrón (1,1 g, 81%). EM:  $m/z = 204$  ( $M+H^+$ ).

20 c) 1-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



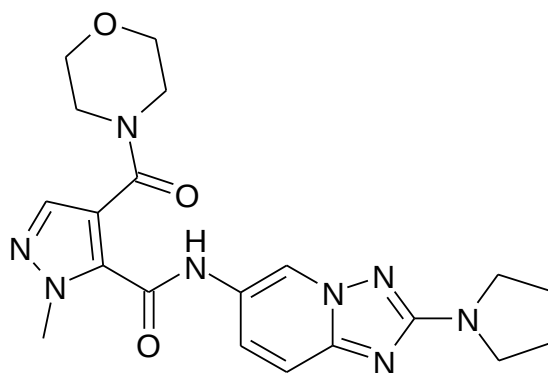
Empleando la 2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-6-ilamina se obtiene este compuesto con arreglo al mismo método de síntesis del 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo. Sólido marrón (1,1 g, 65%). EM:  $m/z = 384$  ( $M+H^+$ ).

d) ácido 1-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico



Empleando el 1-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]-tri-azolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se obtiene este compuesto con arreglo al mismo método de síntesis del ácido 1-metil-5-(2-morfolino-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico. Sólido blanco (430 mg, 93%). EM:  $m/z = 356$  ( $M+H^+$ ).

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

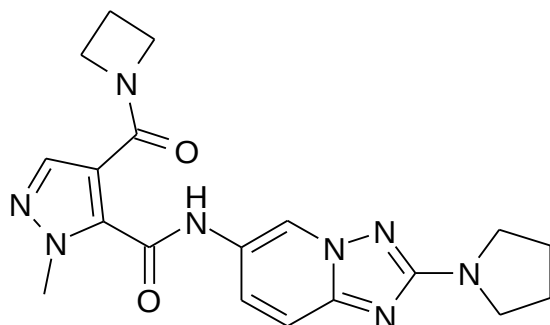


Empleando la morfolina y el ácido 1-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el

compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco (68 mg, 95%). EM:  $m/z = 425$  ( $M+H^+$ ).

### Ejemplo 33

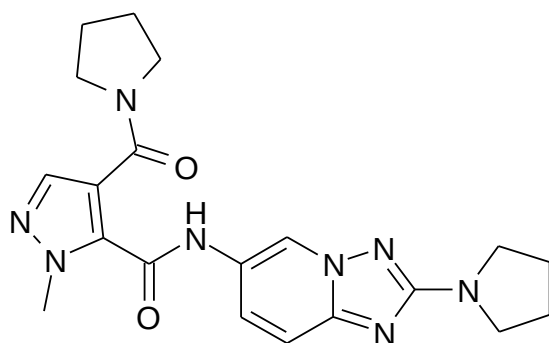
(2-pirrolidin-1-il-1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Empleando la azetidina y el ácido 1-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoyl)-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco (40 mg, 51%). EM:  $m/z = 395$  ( $M+H^+$ ).

### Ejemplo 34

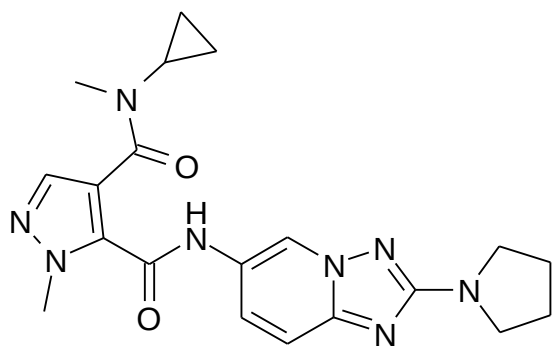
(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



Empleando la pirrolidina y el ácido 1-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoyl)-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco (46 mg, 58%). EM:  $m/z = 409$  ( $M+H^+$ ).

### Ejemplo 35

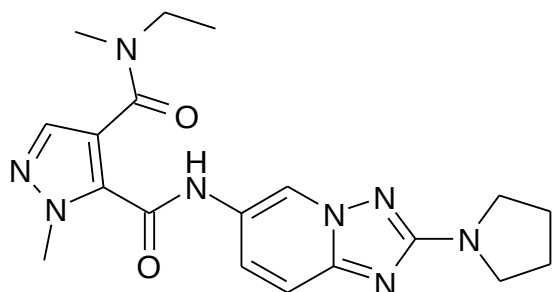
4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Empleando la ciclopropil-metil-amina y el ácido 1-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco (50 mg, 43%). EM:  $m/z = 409$  ( $M+H^+$ ).

#### Ejemplo 36

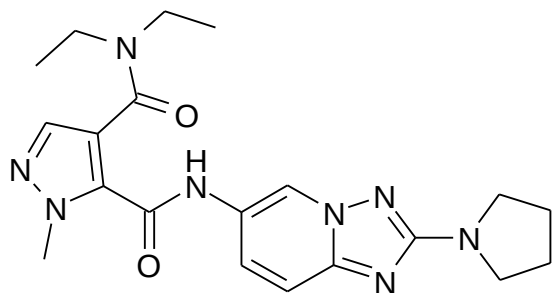
4-(etil-metil-amida) 3-[(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Empleando la etil-metil-amina y el ácido 1-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco (59 mg, 53%). EM:  $m/z = 397$  ( $M+H^+$ ).

#### Ejemplo 37

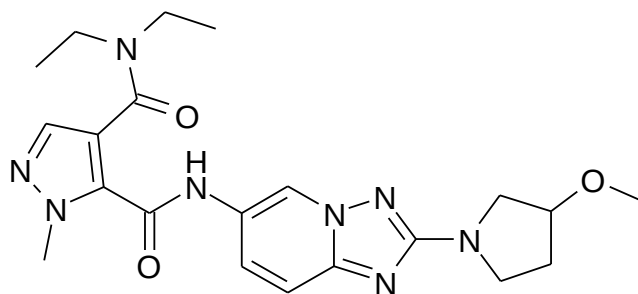
4-dietilamida 3-[(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



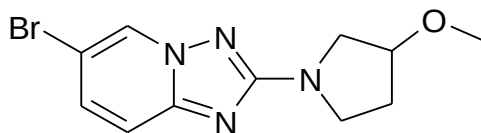
Empleando la dietilamina y el ácido 1-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco (65 mg, 56%). EM:  $m/z = 411$  ( $M+H^+$ ).

5 Ejemplo 38

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



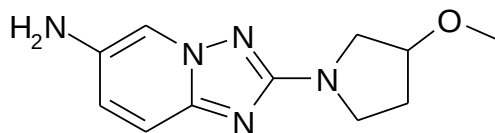
a) 6-bromo-2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]-tri-azolo[1,5-a]piridina



10

Empleando la pirrolidina se obtiene este compuesto con arreglo al mismo método de síntesis de la 6-bromo-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. Sólido marrón (2,5 g, 47%). EM:  $m/z = 298$  ( $M+H^+$ ).

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

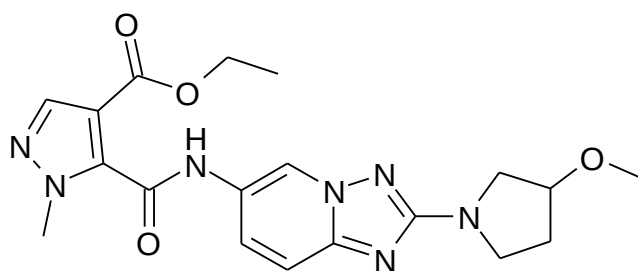


15

Empleando la 6-bromo-2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina se obtiene este compuesto con arreglo al mismo método de síntesis de la 2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilamina. Sólido marrón (1,4 g, 71%). EM:  $m/z = 234$  ( $M+H^+$ ).

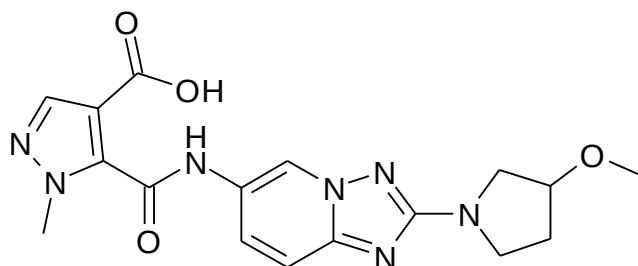
20

c) 5-[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



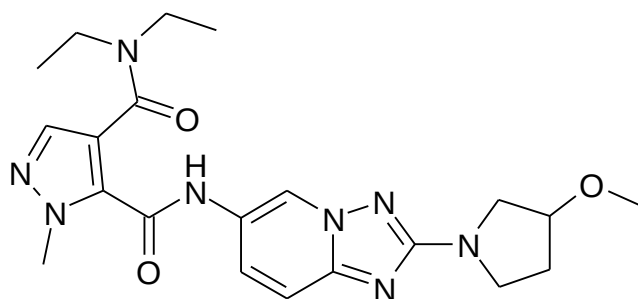
Empleando la 2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]-tri-azolo[1,5-a]piridin-6-ilamina se obtiene este compuesto con arreglo al mismo método de síntesis del 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo. Sólido blanco mate (1,2 g, 59%). EM:  $m/z = 414$  ( $M+H^+$ ).

d) ácido 5-[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]-tri-azolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Empleando el 5-[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se obtiene este compuesto con arreglo al mismo método de síntesis del ácido 1-metil-5-(2-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico. Sólido blanco mate (690 mg, 82%). EM:  $m/z = 386$  ( $M+H^+$ ).

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

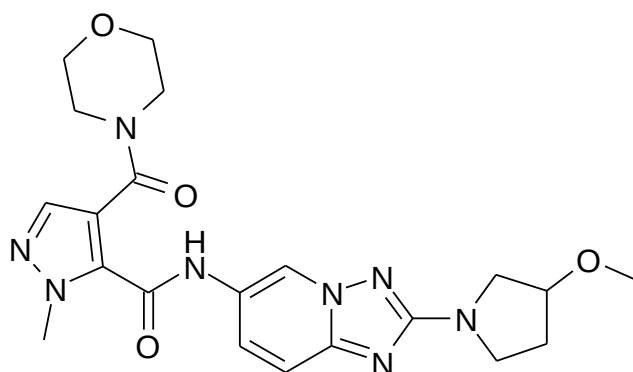


Empleando la dietilamina y el ácido 5-[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene

el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco mate (115 mg, 77%). EM:  $m/z = 441$  ( $M+H^+$ ).

#### Ejemplo 39

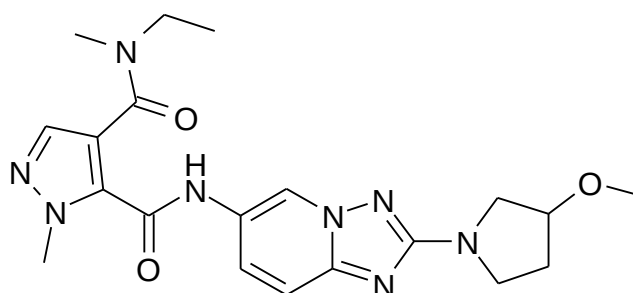
5 [2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



Empleando la morfolina y el ácido 5-[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco mate (42 mg, 51%). EM:  $m/z = 455$  ( $M+H^+$ ).

#### Ejemplo 40

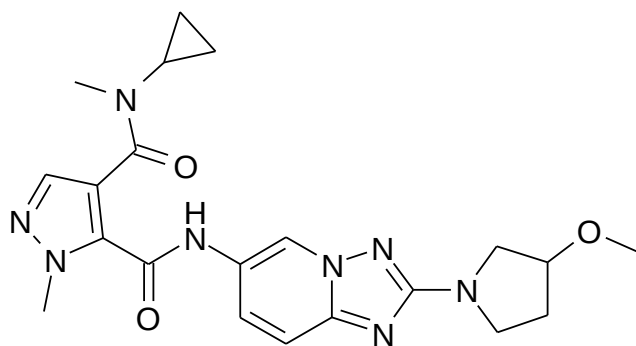
4-(etil-metil-amida) 3-{[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



15 Empleando la etil-metil-amina y el ácido 5-[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco mate (85 mg, 59%). EM:  $m/z = 427$  ( $M+H^+$ ).

#### Ejemplo 41

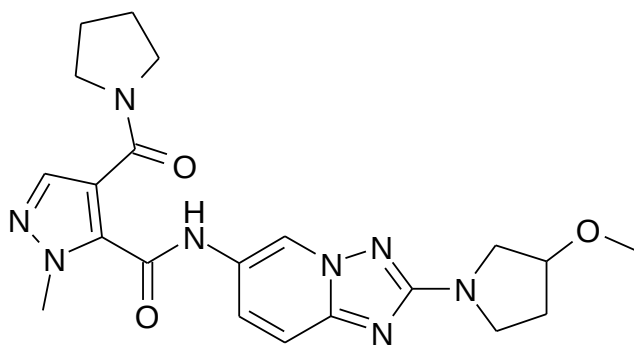
20 4-(ciclopropil-metil-amida) 3-{[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Empleando la ciclopropil-metil-amina y el ácido 5-[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco mate (80 mg, 54%). EM: m/z = 439 (M+H+).

#### Ejemplo 42

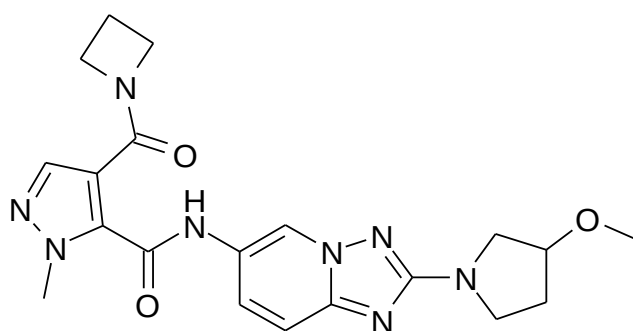
[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-6-il]-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico



Empleando la pirrolidina y el ácido 5-[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco mate (72 mg, 53%). EM: m/z = 439 (M+H+).

#### Ejemplo 43

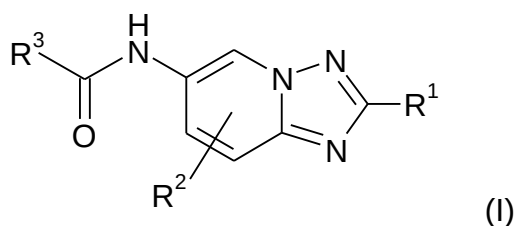
[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-6-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Empleando la azetidina y el ácido 5-[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-  
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-carbamoil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene  
el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 2. Sólido blanco  
5 mate (57 mg, 43%). EM: m/z = 425 (M+H+).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



5 en la que:

$R^1$  es arilo, heteroarilo o  $NR^4R^5$ , dichos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos por 1 - 3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo  $C_1-C_7$ , alcoxi  $C_1-C_7$  y haloalquilo  $C_1-C_7$ ;

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

10  $R^3$  es arilo o heteroarilo, dichos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos por 1 - 3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo  $C_1-C_7$ , hidroxilo, halógeno,  $-C(O)-NR^6R^7$  y  $-C(O)-O-R^8$ ;

$R^4$  y  $R^5$  son con independencia alquilo  $C_1-C_7$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterocicloalquilo, que puede estar

15 sustituido por 1 - 3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo  $C_1-C_7$ , alcoxi  $C_1-C_7$  y haloalquilo  $C_1-C_7$ ;

$R^6$  y  $R^7$  son con independencia alquilo  $C_1-C_7$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterocicloalquilo, que puede estar sustituido por 1 - 3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado

20 por hidroxilo, halógeno, alquilo  $C_1-C_7$ , alcoxi  $C_1-C_7$  y haloalquilo  $C_1-C_7$ ;

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

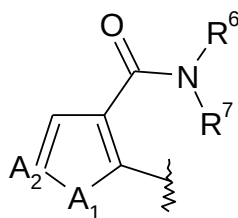
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^1$  es fenilo, piridinilo, tiazolilo o  $NR^4R^5$ , en el que  $R^4$  y  $R^5$  se eligen con independencia entre alquilo  $C_1-C_3$ ,

25  $R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo pirrolidinilo o morfolinilo.

3. El compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que  $R^2$  es hidrógeno.

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



en el que:

- 5  $A_1$  es  $NR^9$ ,  
 $A_2$  es  $NR^{9'}$ ,  
 $R^6$  y  $R^7$  se eligen con independencia entre alquilo  $C_1-C_3$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , ambos opcionalmente sustituidos por 1 - 3 sustituyentes elegidos con independencia entre halógeno, alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$  y haloalquilo  $C_1-C_3$ ;
- 10  $R^6$  y  $R^7$  junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 7 átomos en el anillo, que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo elegidos entre N y O, el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por 1 - 3 sustituyentes elegidos con independencia entre halógeno, alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$  y haloalquilo  $C_1-C_3$ ,
- 15  $R^9$  y  $R^{9'}$  se eligen con independencia entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$  y haloalquilo  $C_1-C_3$ .

5. El compuesto según la reivindicación 4, en el que:

- $R^6$  y  $R^7$  se eligen con independencia entre alquilo  $C_1-C_3$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ ,  
 $R^6$  y  $R^7$  junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un azetidino, pirrolidinilo y morfolinilo que están opcionalmente sustituidos por 1 - 3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$  y haloalquilo  $C_1-C_3$ ;
- $R^9$  se elige entre alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$  y haloalquilo  $C_1-C_3$ , con preferencia alquilo  $C_1-C_3$ ,
- 25  $R^{9'}$  se elige entre hidrógeno y alquilo  $C_1-C_3$ , con preferencia es hidrógeno.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, elegido entre el grupo formado por:

- (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico  
ácido 1-metil-5-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- 5 (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico  
4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(tiazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxamida  
1-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirazol-10 5-carboxamida  
(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 4-(3-fluor-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico  
4-(etil-metil-amida) 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 15 4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico  
(2-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico  
4-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-20 pirazol-5-carboxamida  
N4-ciclopropil-N4,1-dimetil-N5-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxamida  
1-metil-N-(2-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida
- 25 (2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico  
(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico  
(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(azetidina-4-30 carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico

- 4-(etil-metil-amida) 3-[(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico
- (2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 4-(3-fluor-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
- 5 4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico
- (2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico
- (2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
- 10 (2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico
- 3-[(2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida] 4-(etil-metil-amida) del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 15 (2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 4-(3-fluor-azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
- 4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 6-ciclopropil-3-metoxi-N-(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)pirazina-2-carboxamida
- 20 (2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico
- (2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico
- 25 (2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(azetidina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico
- 3-[(2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida] 4-(etil-metil-amida) del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 4-dietilamida 3-[(2-dietilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida] del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 30

- 4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-dietilamino-[1,2,4]tri-azolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico
- (2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico
- 5 (2-pirrolidin-1-il-1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
- (2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico
- 4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida
- 10 del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 4-(etil-metil-amida) 3-[(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 4-dietilamida 3-[(2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-piridin-6-il)-amida del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 15 4-dietilamida 3-[[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]tri-azolo[1,5-a]piridin-6-il]-amida del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico
- [2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]-amida del ácido 2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico
- 4-(etil-metil-amida) 3-[[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]-
- 20 amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico
- 4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[[2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]-amida} del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico
- [2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]-amida del ácido 2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico
- 25 [2-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, elegido entre el grupo formado por:

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

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

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

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

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

4-(ciclopropil-metil-amida) 3-[(2-morfolin-4-il-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida]

10 del ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

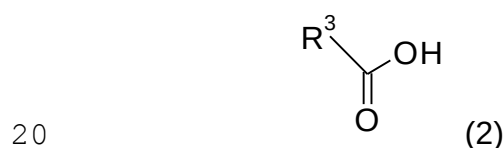
(2-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amida del ácido 4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

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

15 8. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y un vehículo terapéuticamente inerte.

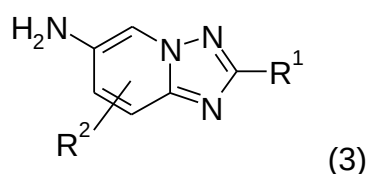
9. Un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, dicho proceso consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (2):



con

b) un compuesto de la fórmula (3)



en las que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> tienen los significados definidos anteriormente y, si se desea,  
25 convertir los compuestos en sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7 para el tratamiento o profilaxis de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastorno de la alucinación o trastorno psicótico inducido por drogas, trastornos de ansiedad, 5 trastorno del pánico, trastornos obsesivo-compulsivos, trastorno de estrés agudo, trastorno de la ansiedad generalizada, adicciones a las drogas, trastornos de movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, trastornos de humor, depresión, trastornos bipolares, estados patológicos neuropsiquiátricos, 10 sicosis, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastornos de atención, diabetes y trastornos afines, diabetes mellitus de tipo 2, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, apoplejía, lesión de médula espinal, tumores sólidos, enfermedades hematológicas malignas, carcinoma de células renales o cáncer de mama.

15 11. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastorno de la alucinación o trastorno psicótico inducido por drogas, trastornos de ansiedad, trastorno del pánico, trastornos 20 obsesivo-compulsivos, trastorno de estrés agudo, trastorno de la ansiedad generalizada, adicciones a las drogas, trastornos de movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, trastornos de humor, depresión, trastornos bipolares, estados patológicos neuropsiquiátricos, sicosis, trastorno de 25 déficit de atención/hiperactividad, trastornos de atención, diabetes y trastornos afines, diabetes mellitus de tipo 2, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, apoplejía, lesión de médula espinal, tumores sólidos, enfermedades hematológicas malignas, carcinoma de células renales o cáncer de mama.

30 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7 para el tratamiento o profilaxis de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos,

negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastorno de la alucinación o trastorno psicótico inducido por drogas, trastornos de ansiedad, trastorno del pánico, trastornos obsesivo-compulsivos, trastorno de estrés agudo, trastorno de la ansiedad generalizada, adicciones a las drogas, trastornos de movimiento, enfermedad de

5 Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, trastornos de humor, depresión, trastornos bipolares, estados patológicos neuropsiquiátricos, sicosis, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastornos de atención, diabetes y trastornos afines, diabetes mellitus de tipo 2, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de

10 Huntington, esclerosis múltiple, apoplejía, lesión de médula espinal, tumores sólidos, enfermedades hematológicas malignas, carcinoma de células renales o cáncer de mama.

13. Un método para el tratamiento o profilaxis de trastornos psicóticos, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la

15 esquizofrenia, trastorno de la alucinación o trastorno psicótico inducido por drogas, trastornos de ansiedad, trastorno del pánico, trastornos obsesivo-compulsivos, trastorno de estrés agudo, trastorno de la ansiedad generalizada, adicciones a las drogas, trastornos de movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, enfermedad de Alzheimer,

20 demencia multiinfarto, trastornos de humor, depresión, trastornos bipolares, estados patológicos neuropsiquiátricos, sicosis, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastornos de atención, diabetes y trastornos afines, diabetes mellitus de tipo 2, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, apoplejía, lesión de médula espinal, tumores sólidos, enfermedades hematológicas

25 malignas, carcinoma de células renales o cáncer de mama, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7.

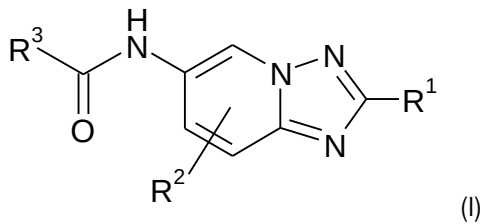
14. La invención tal como se ha descrito.

|                                                                                   |                                                       |                                                                                                                                                 |                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|  |                                                       | SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO<br>DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES<br>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN<br>SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT |                 |
| (21) No. de solicitud:                                                            |                                                       | (51) Int Cl: C07D 471/04                                                                                                                        |                 |
| (22) Fecha de solicitud: 05-03-14                                                 |                                                       | (71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG                                                                                                    |                 |
| (30) Prioridad                                                                    | (31) No. Prioridad<br>11181752.4                      | (32) Fecha<br>19-09-11                                                                                                                          | (33) País<br>EP |
|                                                                                   |                                                       | (72) Inventor(es): FLOHR, Alexander; GROEBKE ZBINDEN, Katrin y KOERNER, Matthias.                                                               |                 |
|                                                                                   |                                                       | (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE                                                                                                         |                 |
| (85)                                                                              | Fecha límite inicio fase nacional: 19-04-14           | (87) Publicación internacional                                                                                                                  |                 |
| (86)                                                                              | Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT | Fecha: 28-03-13                                                                                                                                 |                 |
|                                                                                   | Fecha de presentación de la solicitud: 17-09-12       | No. publicación: WO 2013/041472 A1                                                                                                              |                 |
|                                                                                   | No. de solicitud: PCT/EP2012/068203                   |                                                                                                                                                 |                 |
| (54) Titulo: "COMPUESTOS DE TRIAZOLOPIRIDINA COMO INHIBIDORES DE LA PED10A"       |                                                       |                                                                                                                                                 |                 |

Resumen - Reivindicación(es):

**Resumen.-**

La invención se refiere a compuestos de triazolo-piridina de la fórmula (I):



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos en la descripción y en las reivindicaciones, así como a sus sales fisiológicamente aceptables. Estos compuestos inhiben la PDE10A y pueden utilizarse como medicamentos.

**Sector:** Industria farmacéutica. Compuestos derivados de triazolo-piridinas de fórmula (I), composiciones farmacéuticas que los comprenden y su proceso de obtención. Dichos compuestos son inhibidores de PED10A que mejoran los síntomas negativos y cognitivos asociados con la esquizofrenia.

# PATENT COOPERATION TREATY

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

## PCT

### WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing  
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference  
see form PCT/ISA/220

**FOR FURTHER ACTION**  
See paragraph 2 below

19.7.2013 he

International application No.  
PCT/EP2012/068203

International filing date (day/month/year)  
17.09.2012

Priority date (day/month/year)  
19.09.2011

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC  
INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P25/00

Applicant  
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office  
D-80298 Munich  
Tel. +49 89 2399 - 0  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of  
this opinion

see form  
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Lécaillon, Jennifer

Telephone No. +49 89 2399-4841



**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/EP2012/068203

---

**Box No. I Basis of the opinion**

---

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
  - ☒ the international application in the language in which it was filed
  - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
  - a. (means)
    - ☐ on paper
    - ☐ in electronic form
  - b. (time)
    - ☐ in the international application as filed
    - ☐ together with the international application in electronic form
    - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

---

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

---

1. Statement

|                               |             |             |
|-------------------------------|-------------|-------------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | <u>1-14</u> |
|                               | No: Claims  |             |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | <u>1-14</u> |
|                               | No: Claims  |             |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | <u>1-14</u> |
|                               | No: Claims  |             |

2. Citations and explanations

**see separate sheet**

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/EP2012/068203

---

---

**Box No. VII Certain defects in the international application**

---

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

---

**Box No. VIII Certain observations on the international application**

---

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**Re Item V**

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

- 1 Reference is made to the following documents. Unless otherwise provided, when mention is made to them, reference is made to the passages cited in the search report.

D1 WO 2010/117926 A1

D2 WO 2011/072694 A1

D3 US 2007/155779 A1

D4 JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 52, no. 16, 27  
August 2009, pages 5188-5196

D5 WO 01/17999 A2

- 2 **Novelty** (Article 33(2) PCT)

Documents D1-D4 disclose various [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine derivatives as PDE10 inhibitors and their use in the treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders. Document D5 describes further [1,2,4]triazolo [1,5-a]pyridine derivatives as adenosine receptor ligands and their use in the treatment of diseases referred to in present application (Alzheimer's disease, Parkinson's disease, schizophrenia, anxiety, depression,...).

None of the documents D1-D5 discloses [1,2,4]triazolo[1,5- a]pyridine derivatives bearing an amide substituent on position 6 of the bicyclic core structure (present -NH-C(O)-R<sup>3</sup>).

As a result the subject-matter of claims 1 -14 is novel.

- 3 **Inventive step** (Article 33(3) PCT)

Document D1, which is considered to be the closest prior art, discloses [1,2,4] triazolo[1,5-a]pyridine derivatives as PDE10 inhibitors and their use in the treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders.

The compounds of claim 1 differ from those described in D1 in that they bear an amide substituent on position 6 of the core triazolo-pyridine ring (present - NHC(O)R<sup>3</sup>).

Starting from D1 the objective technical problem to be solved can be defined as the provision of novel [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine derivatives as PDE10 inhibitors for use in the treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders.

The experimental results disclosed on pages 22-23 indicate that present compounds indeed represent a solution to the above defined technical problem.

None of the prior art documents suggests to introduce an amide substituent on position 6 of the triazolo-pyridine ring to arrive to present solution. In view of this state of the art, it is considered that present compounds cannot be derived in an obvious manner from the state of the art.

As a result the subject-matter of claims 1-14 is considered to involve an inventive step.

#### **4 Method of treatment**

Claims 10 and 13 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1 (iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment. The subject-matter of claims 10 and 13 has nevertheless been searched and an opinion on novelty and inventive step has been established considering that they relate to a medical use of claimed compounds.

### **Re Item VII**

#### **Certain defects in the international application**

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in D1-D4 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

### **Re Item VIII**

#### **Certain observations on the international application**

Claim 14 does not contain any technical feature as required by Rule 6.3(a) PCT, thus leading to a lack of clarity of claim 14 (Article 6 PCT).

## ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

# TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

## AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

*Maria Mercedes Uricoechea T.*  
**Maria Mercedes Uricoechea T.**  
 Traductora Juramentada  
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

2004 SET - 3 P 12:12

*Pana Urcochea*

*UCS*

CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTÁ D.C.

Los abajo firmados, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

The undersigned, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

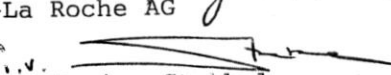
hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this *17<sup>th</sup> day of August 2009.*  
**F. Hoffmann-La Roche AG**

  
**Fridolin Klausner**  
Holder of procuration

  
**Denise Strébel**  
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza  
Basilea

{ss

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Stöbel, ambos ciudadanos y residentes suizos, de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland  
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally, Fridolin Klausner and Denise Stöbel came both, Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

*Dr. P. Kuster*  
Notar



Allg. Procl.

Dr. Peter Kuster  
Advokat und Notar  
Peterskirchplatz 12  
Postfach  
CH-4001 Basel

OFFICIAL AUTHENTICATION  
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. R. Kuch

3. in his/her function as Att. Noller

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

6. on

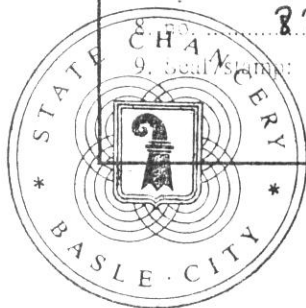
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. **8835 / 10 376**

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

[Signature]





(51) International Patent Classification:

C07D 471/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/068203

(22) International Filing Date:

17 September 2012 (17.09.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

11181752.4 19 September 2011 (19.09.2011) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(71) Applicants (for US only): **FLOHR, Alexander** [DE/DE]; Nachtigallenweg 9, 79540 Loerrach (DE). **GROEBKE ZBINDEN, Katrin** [CH/CH]; Laubibergstrasse 61, CH-4410 Liestal (CH). **KOERNER, Matthias** [DE/DE]; Kolpingstrasse 10, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE).

(74) Agent: **KUENG, Peter**; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(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, BN, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

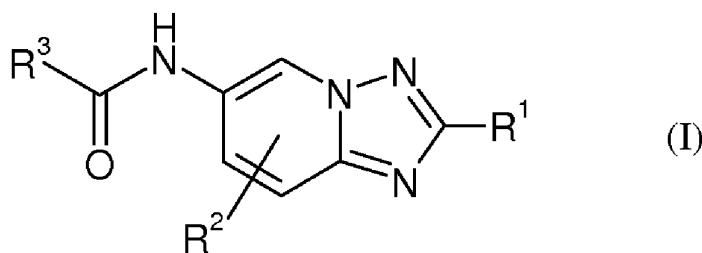
Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

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

(54) Title: TRIAZOLOPYRIDINE COMPOUNDS AS PDE10A INHIBITORS



(57) Abstract: The invention is concerned with triazolopyridine compounds of formula (I) wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are as defined in the description and in the claims, as well as physiologically acceptable salts thereof. These compounds inhibit PDE10A and can be used as medicaments.

# PATENT COOPERATION TREATY

# PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                        |                                                                                                      |                                                                      |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br><br>30572 WO  | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br><br>see Form PCT/ISA/220<br>as well as, where applicable, item 5 below. |                                                                      |
| International application No.<br><br>PCT/EP2012/068203 | International filing date ( <i>day/month/year</i> )<br><br>17/09/2012                                | (Earliest) Priority Date ( <i>day/month/year</i> )<br><br>19/09/2011 |
| Applicant<br><br>F. HOFFMANN-LA ROCHE AG               |                                                                                                      |                                                                      |

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

**1. Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed  
☐ a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant  
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

TRIAZOLOPYRIDINE COMPOUNDS AS PDE10A INHIBITORS

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant  
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_  
☐ as suggested by the applicant  
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure  
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention  
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2012/068203

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P25/00  
ADD.

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI 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 2010/117926 A1 (SCHERING CORP [US]; HO GINNY D [US]; SMITH ELIZABETH M [US]; KISELGOF) 14 October 2010 (2010-10-14)<br>Claim 1, page 2 and examples<br>-----                    | 1-14                  |
| A         | WO 2011/072694 A1 (LUNDBECK & CO AS H [DK]; PUESCHL ASK [DK]; NIELSEN JACOB [DK]; KEHLER) 23 June 2011 (2011-06-23)<br>Claims 1 and 3, page 1 and examples 3-5, 11 and 12<br>----- | 1-14                  |
| A         | US 2007/155779 A1 (VERHOEST PATRICK R [US] ET AL) 5 July 2007 (2007-07-05)<br>Claims, page 6 and examples 13-14<br>-----<br>-/-                                                    | 1-14                  |



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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 October 2012

Date of mailing of the international search report

30/10/2012

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

Lécaillon, Jennifer

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/068203

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                       |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Relevant to claim No. |
| A                                                    | VERHOEST P R ET AL: "Discovery of a novel class of phosphodiesterase 10A inhibitors and identification of clinical candidate 2-[4-(1-methyl-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-phenoxymethyl]-quinoline (PF-2545920) for the treatment of schizophrenia", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 52, no. 16, 27 August 2009 (2009-08-27), pages 5188-5196, XP002567796, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM900521K [retrieved on 2009-07-24] page 5188 and compound 28<br>----- | 1-14                  |
| A                                                    | WO 01/17999 A2 (HOFFMANN LA ROCHE [CH])<br>15 March 2001 (2001-03-15)<br>Claims, pages 2 and 5 and examples 15, 20, 30, 31-38<br>-----                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1-14                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/068203

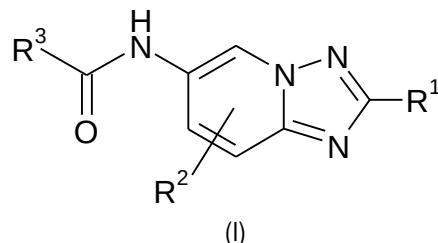
| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Publication<br>date                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO 2010117926 A1                          | 14-10-2010          | AR 076264 A1<br>EP 2417135 A1<br>TW 201102385 A<br>US 2012028975 A1<br>WO 2010117926 A1                                                                                                                                                                                                                                             | 01-06-2011<br>15-02-2012<br>16-01-2011<br>02-02-2012<br>14-10-2010                                                                                                                                                                                                     |
| WO 2011072694 A1                          | 23-06-2011          | AR 079495 A1<br>AU 2010333435 A1<br>CA 2783726 A1<br>CR 20120319 A<br>EP 2513107 A1<br>TW 201200515 A<br>WO 2011072694 A1                                                                                                                                                                                                           | 01-02-2012<br>21-06-2012<br>23-06-2011<br>16-08-2012<br>24-10-2012<br>01-01-2012<br>23-06-2011                                                                                                                                                                         |
| US 2007155779 A1                          | 05-07-2007          | AR 058919 A1<br>CA 2636264 A1<br>EP 1979343 A2<br>JP 2009522346 A<br>NL 2000397 A1<br>NL 2000397 C2<br>PE 11162007 A1<br>US 2007155779 A1<br>UY 30080 A1<br>WO 2007077490 A2                                                                                                                                                        | 05-03-2008<br>12-07-2007<br>15-10-2008<br>11-06-2009<br>06-07-2007<br>30-10-2007<br>17-11-2007<br>05-07-2007<br>31-08-2007<br>12-07-2007                                                                                                                               |
| WO 0117999 A2                             | 15-03-2001          | AR 037484 A1<br>AU 7511000 A<br>BR 0013792 A<br>CA 2383998 A1<br>CN 1379777 A<br>CZ 20021220 A3<br>EP 1214322 A2<br>HR P20020172 A2<br>HU 0203316 A2<br>JP 2003528811 A<br>MA 26816 A1<br>MX PA02001748 A<br>NO 20021077 A<br>PE 06292001 A1<br>PL 354240 A1<br>TR 200200579 T2<br>US 6355653 B1<br>WO 0117999 A2<br>ZA 200201055 A | 17-11-2004<br>10-04-2001<br>14-05-2002<br>15-03-2001<br>13-11-2002<br>16-10-2002<br>19-06-2002<br>31-10-2003<br>28-01-2003<br>30-09-2003<br>20-12-2004<br>06-08-2002<br>05-03-2002<br>30-05-2001<br>29-12-2003<br>23-12-2002<br>12-03-2002<br>15-03-2001<br>30-07-2003 |



## TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

|                      |     |   |                    |                   |
|----------------------|-----|---|--------------------|-------------------|
| PATENTE DE INVENCION | PCT | X | MODELO DE UTILIDAD | DISEÑO INDUSTRIAL |
|----------------------|-----|---|--------------------|-------------------|

(87) Publicación internacional  
Fecha: **28-03-13**  
No. Publicación: **WO 2013/041472 A1**

R3C(=O)Nc1ccc2nc(R1)ncc2c1R2 (I)

**Sector:** Industria farmacéutica. Compuestos derivados de triazolo-piridinas de fórmula (I), composiciones farmacéuticas que los comprenden y su proceso de obtención. Dichos compuestos son inhibidores de PED10A que mejoran los síntomas negativos y cognitivos asociados con la esquizofrenia.

**TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS**

|                      |     |   |                    |                   |
|----------------------|-----|---|--------------------|-------------------|
| PATENTE DE INVENCION | PCT | X | MODELO DE UTILIDAD | DISEÑO INDUSTRIAL |
|----------------------|-----|---|--------------------|-------------------|

(54) Título: **COMPUESTOS DE TRIAZOLOPIRIDINA COMO INHIBIDORES DE LA PED10A.**

TRADUCCION OFICIAL No. 2014-02-25-125  
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

---

Caso 30572

Yo/Nosotros, el suscrito  
Alexander Flohr, químico, ciudadano alemán  
Nachtigallenweg 9  
D-79540 Loerrach, Alemania

Katrin Groebke Zbinden, química, ciudadana suiza  
Laubibergstrasse 16  
CH-4410 Liestal, Suiza

Matthias Koerner, químico, ciudadano alemán  
Kolpingstrasse 10  
D-79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania

en adelante CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es)  
individual/conjunto de la invención llamada:

Compuestos de triazolopiridina

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

| <u>País</u> | <u>Fecha de presentación</u> | <u>No. Serial</u> |
|-------------|------------------------------|-------------------|
| 30572 EP    | 19.09.2011                   | 11181752.4        |

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, yo/nosotros he vendido, cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG  
Grenzacherstrasse 124,

CH-4070 Basilea (Suiza)

El presente traspaso es para, pero no se limita a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazajstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

En virtud de este traspaso dicho CESIONARIO tiene pleno poder para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente nombrados, y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Se requiere notariación

Firmado en Basilea, Suiza el 01 de febrero de 2012

|                   |                        |
|-------------------|------------------------|
| (firma: ilegible) | Alexander Flohr        |
| (firma: ilegible) | Katrin Groebke Zbinden |
| (firma: ilegible) | Matthias Koerner       |

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente nombradas

Alexander Flohr, químico  
Katrin Groebke Zbinden, química  
Matthias Koerner, químico

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conozco personalmente, es auténtica.

Basilea, Suiza, 14 de febrero de 2012

No. 2279

Sello Notarial

Cancillería de Estado del Cantón de la Ciudad de Basilea

(firma: ilegible)

Hanna Lauener

Aceptamos este traspaso

Basilea, Suiza, este día 21 de febrero de 2012

F. Hoffmann-La Roche AG

(firma: Ilegible)

Antonio Natoli

Titular del poder

(firma: Ilegible)

Susanne Amann

Mandatario

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 25 de febrero de 2014, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL  
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

  
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

# Assignment

I/WE, the undersigned

Alexander Flohr, chemist, a German citizen  
Nachtigallenweg 9  
D-79540 Loerrach, Germany

Katrin Groebke Zbinden, chemist, a Swiss citizen  
Laubibergstrasse 61  
CH-4410 Liestal, Switzerland

Matthias Koerner, chemist, a German citizen  
Kolpingstrasse 10  
D-79639 Grenzach-Wyhlen, Germany

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

## Triazolopyridine compounds

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

| <u>Country</u> | <u>Filing date</u> | <u>Serial No.</u> |
|----------------|--------------------|-------------------|
| 30572 EP       | 19.09.2011         | 11181752.4        |

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG  
Grenzacherstrasse 124,  
CH-4070 Basel (Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

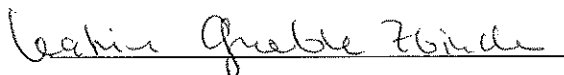
By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Notarization required

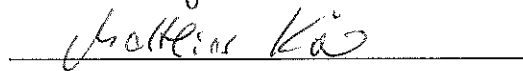
Signed at Basel, Switzerland on February 01, 2012



Alexander Flohr



Katrin Groebke Zbinden



Matthias Koerner

Legalization

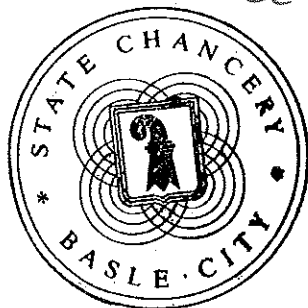
We hereby certify that the signature of the above named

Alexander Flohr, chemist  
Katrin Groebke Zbinden, chemist  
Matthias Koerner, chemist

in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are  
personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland 14. Feb. 2012

No. 2279



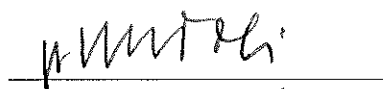
State Chancery of the  
Canton of Basle-City  
  
Hanna Lauener

We accept this assignment

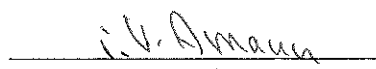
Basle, Switzerland, this

21st day of February 2012

F. Hoffmann-La Roche AG



Antonio Natoli  
Holder of procuration



Susanne Amann  
Mandatory