

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 912 264**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07D 451/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.10.2017** **PCT/EP2017/077918**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.05.2018** **WO18083101**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2017** **E 17797113 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.02.2022** **EP 3535268**

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

30 Prioridad:

02.11.2016 EP 16196936

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

25.05.2022

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

VAN ROOSBROECK, YVES, EMIEL, MARIA;
VAN DEN KEYBUS, FRANS, ALFONS, MARIA;
VELTER, ADRIANA, INGRID;
BUIJNSTERS, PETER, JACOBUS, JOHANNES,
ANTONIUS;
TRESADERN, GARY, JOHN y
GIJSEN, HENRICUS, JACOBUS, MARIA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 912 264 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

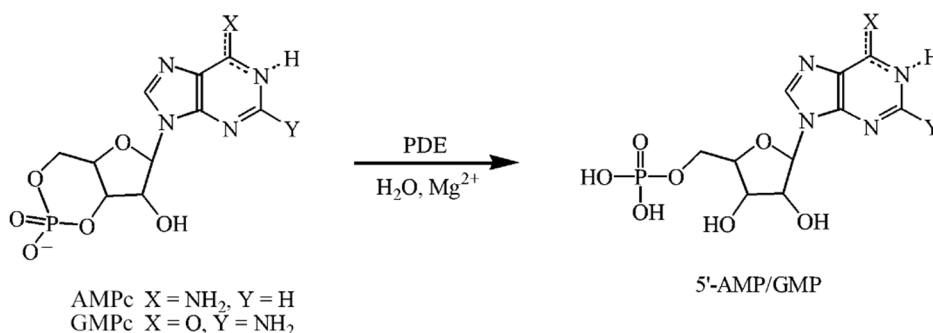
5 **Campo de la invención**

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

Antecedentes de la invención

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

Esquema A



Basándose en la especificidad de sustrato, las familias de PDE pueden dividirse en tres grupos: i) las PDE específicas de AMPc, que incluyen PDE4, 7 y 8; ii) las enzimas selectivas de GMPc PDE5, 6 y 9; y iii) las PDE de sustrato doble, PDE1, 2 y 3, así como PDE10 y 11.

Además, las PDE se expresan de forma diferencial en todo el organismo, incluyendo el sistema nervioso central. Por lo tanto, diferentes isoformas de PDE pueden tener diferentes funciones fisiológicas. Los compuestos que inhiben selectivamente familias o isoformas de PDE pueden presentar actividad terapéutica particular, menos efectos secundarios, o ambos.

La fosfodiesterasa 2A (PDE2A) inactiva mecanismos de señalización intracelular dependiente de la señalización de nucleótidos cíclico mediada por AMPc y GMPc mediante su degradación (hidrolizando los segundos mensajeros biológicamente pertinentes AMPc y GMPc en AMP y GMP no señalizadores, respectivamente). Se sabe que dichas rutas de señalización desempeñan una función en la regulación de genes implicados en la inducción de la plasticidad sináptica. La inhibición farmacológica de PDE2, por lo tanto, provoca niveles aumentados de plasticidad sináptica (una correlación subyacente del aprendizaje y la memoria), lo que sugiere que la modulación de PDE2A puede ser una diana para aliviar las deficiencias cognitivas observadas en personas que padecen trastornos tales como, por ejemplo, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y otros trastornos del SNC asociados con la disfunción cognitiva.

La fosfodiesterasa 2A (PDE2A) se expresa más abundantemente en el cerebro con respecto a los tejidos periféricos. La alta expresión de PDE2 en el sistema límbico (isocorteza, hipocampo, amígdala, habénula, ganglios basales) sugiere que PDE2 puede modular la señalización neuronal implicada en las emociones, la percepción, la concentración,

el aprendizaje y la memoria. Además, PDE2 se expresa en el núcleo accumbens, el bulbo olfativo, el tubérculo olfativo y la amígdala, lo que apoya la insinuación de que PDE2 también puede estar implicada en la ansiedad y la depresión. (véase, por ejemplo, Lakics, V. *et al.* (2010) Quantitative comparison of phosphodiesterase mRNA distribution in human brain and peripheral tissues. *Neuropharmacol.* 59, 367-374).

Además, se ha demostrado que los inhibidores de PDE2 son beneficiosos en la reducción de la ansiedad inducida por agresión oxidativa, lo que apoya su uso en el tratamiento de la ansiedad en trastornos neuropsiquiátricos y neurodegenerativos que implican agresión oxidativa, tal como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple.

Los inhibidores de PDE2 han mostrado potenciar la potenciación a largo plazo de la transmisión sináptica y mejoran la adquisición y consolidación de la memoria en el reconocimiento de objetos y en los ensayos de reconocimiento social en ratas. Además, los inhibidores de PDE2 han demostrado invertir la falta de memoria de trabajo inducida por MK-801 en el laberinto en T en ratones. Los inhibidores de PDE2 también han mostrado presentar actividad en ensayo de nado forzado y modelos de caja de luz/oscuridad; y mostrar efectos de tipo ansiolítico en ensayos de laberinto en cruz elevado, tablero con orificios y campo abierto y evitar los cambios inducidos por agresión en apoptosis y comportamiento.

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

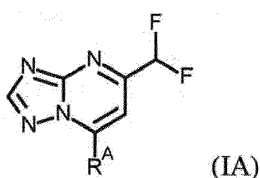
El documento WO2015/164508 (Dart Neuroscience, LLC) divulga compuestos de [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo sustituidos como inhibidores de PDE2.

Aún existe una necesidad de compuestos inhibidores de PDE2 con un equilibrio ventajoso de propiedades, por ejemplo, con potencia mejorada, mejor selectividad contra PDE3 y/o PDE10, y/o mejor estabilidad química o metabólica. Se ha demostrado que los compuestos de la presente invención exhibieron un perfil superior de estabilidad química y, por consiguiente, fueron menos susceptibles a experimentar racemización, a pesar de que presentaron un perfil de actividad similar o mejor que los inhibidores de PDE2 conocidos.

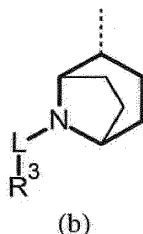
Sumario de la invención

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

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



y las formas estereoisoméricas de los mismos, en la que R^A representa un radical (b):



en el que

L se selecciona del grupo que consiste en $>CH_2$, $>CH(CH_3)$, $>CH(CF_3)$ y $-CH_2CH_2-$; y

R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} ; arilo y Het; en el que

arilo representa un fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; $-CN$; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente;

Het es

(a) un radical heteroarilo de 5 miembros seleccionado de tiofenilo y pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes alquilo C₁₋₄ seleccionados independientemente; o

(b) un radical heteroarilo de 6 miembros seleccionado de piridilo y pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; -CN; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; cicloalquilo C₃₋₆; y 1-piperidinilo; o

(c) un radical heteroarilo de 9 o 10 miembros seleccionado del grupo que consiste en 1H-indolilo, benzofuranilo, 1H-indazolilo, 1,3-benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo e isoquinolinilo; cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente alquilo C₁₋₄; o

(d) tetrahidropirranilo;

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

Es ilustrativa de la invención una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (IA) como se describe en este documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica hecha mezclando un compuesto de fórmula (IA) como se describe en este documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Ilustrativo de la invención es un proceso para preparar una composición farmacéutica, que comprende mezclar un compuesto de fórmula (IA) como se describe en este documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Adicionalmente ilustrativos de la invención son compuestos de fórmula (IA) para su uso en métodos para potenciar la plasticidad neuronal, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IA) como se describe en este documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones farmacéuticas descritas en este documento.

Ejemplificando la invención están compuestos de fórmula (IA) para su uso en métodos de tratamiento de un trastorno mediado por la enzima PDE2, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IA) como se describe en este documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones farmacéuticas descritas en este documento.

Ejemplificando adicionalmente la invención están los compuestos de fórmula (IA) para su uso en métodos de inhibición de la enzima PDE2, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IA) como se describe en este documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones farmacéuticas descritas en este documento.

Un ejemplo de la invención es un compuesto de fórmula (IA) para su uso en método de tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en trastornos neurológicos y psiquiátricos, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IA) como se describe en este documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones farmacéuticas descritas en este documento.

Un ejemplo de la invención es un compuesto de fórmula (IA) para su uso en un método de tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo de trastornos neurológicos y psiquiátricos seleccionados de trastornos y afecciones psicóticas; trastornos de ansiedad; trastornos del movimiento; drogadicción; trastornos del estado de ánimo; trastornos neurodegenerativos; trastornos o afecciones que comprenden como síntoma una deficiencia en la atención y/o en las funciones intelectuales; trastornos relacionados con la adquisición y consolidación de la memoria; apoplejía; y trastornos autistas, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IA) como se describe en este documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones farmacéuticas descritas en este documento.

Un ejemplo de la invención es un compuesto de fórmula (IA) para su uso en un método de tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en trastornos neurológicos y psiquiátricos que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IA) como se describe en este documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones farmacéuticas descritas en este documento.

Un ejemplo de la invención es un compuesto de fórmula (IA) para su uso en un método de tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo de trastornos neurológicos y psiquiátricos seleccionados de trastornos y afecciones psicóticas;

trastornos de ansiedad; trastornos del movimiento; drogadicción; trastornos del estado de ánimo; trastornos neurodegenerativos; trastornos o afecciones que comprenden como síntoma una deficiencia en la atención y/o en las funciones intelectuales; trastornos relacionados con la adquisición y consolidación de la memoria; apoplejía; y trastornos autistas, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IA) o una sal o un solvato del mismo, o composiciones farmacéuticas descritas en este documento.

También ejemplificando la invención está un compuesto de fórmula (IA) o una sal o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica descrita en este documento, para su uso como medicamento.

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

Un ejemplo de la invención es un compuesto de fórmula (IA) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción del riesgo de diversos trastornos seleccionados de trastornos y afecciones psicóticas; trastornos de ansiedad; trastornos del movimiento; drogadicción; trastornos del estado de ánimo; trastornos neurodegenerativos; trastornos o afecciones que comprenden como síntoma una deficiencia en la atención y/o las funciones intelectuales; trastornos relacionados con la adquisición y consolidación de la memoria; apoplejía; y trastorno autista.

Un ejemplo de la invención es un compuesto de fórmula (IA) para su uso en método de tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con apoplejía, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IA) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones farmacéuticas descritas en este documento.

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

Descripción detallada de la invención

Definiciones

"Alquilo C₁₋₄", como se usa en este documento, en solitario o como parte de otro grupo, define un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, 1-propilo, 1-metilo, butilo, 1-metil-propilo, 2-metil-1-propilo, 1,1-dimetiletilo y similares. El término "alquilo C₁₋₆", como se usa en este documento, como un grupo o parte de un grupo representa un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tal como los grupos definidos para alquilo C₁₋₄ y *n*-pentilo, *n*-hexilo, 2-metilbutilo y similares. "Alquiloxi C₁₋₄" indicará un radical éter en el que alquilo C₁₋₄ es como se define en este documento. "Halo" indicará fluoro, cloro y bromo. "Cicloalquilo C₃₋₆" indicará ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Siempre que se usa el término "sustituido" en la presente invención, se entiende que, salvo que se indique de otro modo o esté claro por el contexto, indica que uno o más hidrógenos, preferiblemente de 1 a 3 hidrógenos, o de 1 a 2 hidrógenos, o 1 hidrógeno, en el átomo o radical indicado en la expresión que usa "sustituido" se reemplaza con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal, y que la sustitución produzca un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que sea suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico.

El término "sujeto", como se usa en este documento, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, mucho más preferiblemente un ser humano, que es o ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en este documento, significa esa cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o ser humano que se espera por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

Como se usa en este documento, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

- 5 Anteriormente en este documento y a partir de ahora en este documento, se entiende que la expresión "compuesto de fórmula (IA)" incluye las sales de adición, los solvatos y los estereoisómeros del mismo.

Las expresiones "estereoisómeros" o "formas estereoquímicamente isoméricas" anteriormente en este documento o a partir de ahora en este documento se usan indistintamente.

- 10 La invención incluye todos los estereoisómeros del compuesto de fórmula (IA) como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

- 15 Los enantiómeros son estereoisómeros que no son imágenes especulares superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica. Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, no están relacionados como imágenes especulares. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereoisómeros, racematos.

- 20 En los compuestos de acuerdo con la invención, los enlaces mostrados con una cuña de líneas paralelas (· · · · ·) representan enlaces proyectados por debajo del plano del dibujo, mientras que los enlaces mostrados con una cuña en negrita (■) representan enlaces proyectados por encima del plano del dibujo.

- 25 La configuración absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta no es conocida pueden denominarse (+) o (-) dependiendo de la dirección en que hacen rotar la luz polarizada en el plano.

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

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

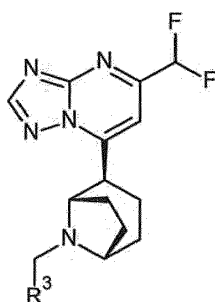
- 40 Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" atóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

- 50 Los ácidos representativos que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitación, los siguientes: ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspartico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-alcanfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido beta-oxo-glutámico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidrox-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometilsulfónico y ácido undecilénico. Las bases representativas que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitación, las siguientes: amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, dimetiletanolamina, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc.

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

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (IA) como se define anteriormente en este documento y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (IA) como se describe en este documento, que tiene la fórmula (I-b)



(I-b).

En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-b) como se define en este documento, en la que

R³ es arilo o Het; en el que

arilo representa un fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; -CN; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; y

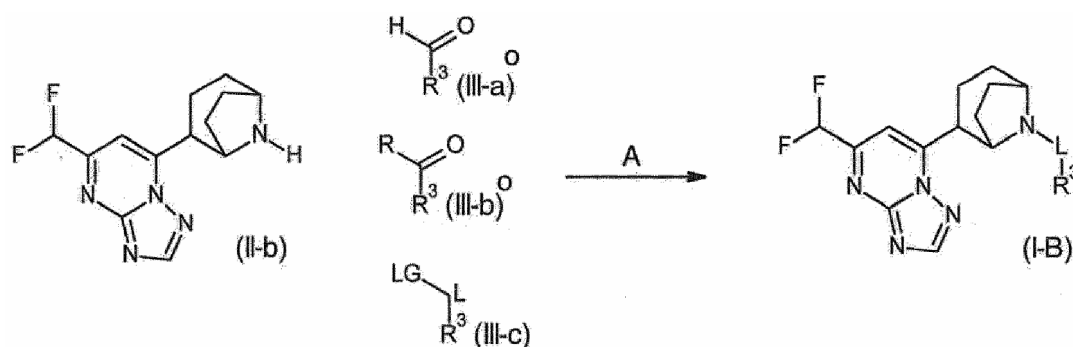
Het es un radical heteroarilo de 6 miembros seleccionado de piridilo y pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; -CN; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; cicloalquilo C₃₋₆; y 1-piperidinilo.

En una realización particular, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I-b) como se describe en este documento, en la que

R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; -CN; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente.

Procedimientos sintéticos generales

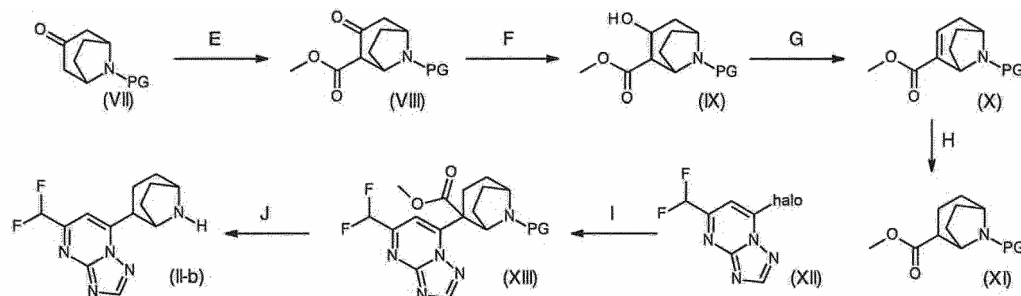
Procedimiento experimental 1



Esquema de reacción 1b

Los compuestos finales en los que R^B es un radical de fórmula (b), a los que se hace referencia en este documento como compuestos de fórmula (I-B), se pueden preparar convenientemente mediante la reacción con un aldehído (III-a), una cetona (III-b) (en la que R es CH_3 o CF_3) o un alquilo sustituido (III-c) adecuado siguiendo procedimientos de acoplamiento conocidos en la técnica (etapa de reacción A). Dicha conversión se puede llevar a cabo convenientemente mediante el tratamiento de la funcionalidad de tipo piperidina en el intermedio de fórmula (II-b) con (III-a) seguido por la reacción con un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio en presencia de una base tal como DIPEA y un disolvente adecuado tal como DCM; con (III-b) en presencia de un catalizador tal como TiCl_4 , una base tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como DCM; seguido por una reacción con un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio en MeOH; o con (III-c), en el que LG es un grupo saliente, por ejemplo, un halógeno o un mesilato, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DMF. Los reactivos de fórmula (III-a), (III-b) y (III-c) están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Procedimiento experimental 3



Esquema de reacción 3

E: reacción con cianoformiato de metilo

F: reducción

G: deshidratación

H: hidrogenación

I: acoplamiento

J: descarboxilación y escisión del grupo protector

La formación de los intermedios de fórmula (II-b) se puede preparar mediante una serie de etapas sintéticas partiendo de un material de partida de fórmula (XIV) que está disponible en el mercado tal como N-Boc-nortropinona [185099-67-6]. La reacción con cianoformiato de metilo en presencia de una base tal como nBuLi y NH^iPr_2 en un disolvente inerte a la reacción, tal como THF a una temperatura apropiada, tal como a -78°C , produce cetoéster (VIII), que entonces puede reducirse en condiciones conocidas en la técnica con NaBH_4 , por ejemplo, en MeOH a aproximadamente 0°C y posteriormente deshidratarse con, por ejemplo, anhídrido trifluoroacético en presencia de una base tal como trietilamina y DMAP en un disolvente inerte a la reacción tal como DCM, manteniendo la temperatura por debajo de 60°C . La hidrogenación en condiciones conocidas en la técnica tal como, por ejemplo, en presencia de catalizador de paladio sobre carbono en MeOH produce intermedio (XVIII), que entonces puede hacerse reaccionar con intermedios de fórmula (XII) que están disponibles en el mercado o se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, en presencia de una base tal como, por ejemplo, LDA, en un disolvente inerte a la reacción, tal como THF a una temperatura entre -78 y -60°C . La reacción con HCl concentrado en condiciones térmicas tal

como, por ejemplo, calentamiento a 150 °C produce intermedio (II-b) con escisión simultánea del grupo protector, cuando el lábil en ácido tal como, por ejemplo, Boc.

Farmacología

Los compuestos de acuerdo con la invención inhiben la actividad enzimática de PDE2, en particular PDE2A y, por tanto, elevan los niveles de AMPc o GMPc dentro de las células que expresan PDE2. Por consiguiente, la inhibición de la actividad enzimática de PDE2 puede ser útil en el tratamiento de enfermedades provocadas por cantidades insuficientes de AMPc o GMPc en las células. Los inhibidores de PDE2 también pueden ser de beneficio en casos en que la elevación de la cantidad de AMPc o GMPc por encima de los niveles normales provoque un efecto terapéutico. Los inhibidores de PDE2 pueden usarse para tratar trastornos neurológicos y psiquiátricos.

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

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

Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (IA) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con disfunción de fosfodiesterasa 2 en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por la inhibición de fosfodiesterasa 2.

Cuando se dice que la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (IA) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o composición de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para, por ejemplo, el tratamiento de un sujeto, por ejemplo, un mamífero, se entiende que dicho uso se debe interpretar en determinadas competencias como un método de, por ejemplo, tratamiento de un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que necesita, por ejemplo, tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IA) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o composición de acuerdo con la invención.

En particular, las indicaciones que pueden tratarse con inhibidores de PDE2, en solitario o en combinación con otros fármacos incluyen, aunque sin limitación, aquellas enfermedades que se creen mediadas en parte por los ganglios basales, la corteza prefrontal y el hipocampo.

Estas indicaciones incluyen trastornos neurológicos y psiquiátricos seleccionados de trastornos y afecciones psicóticas; trastornos de ansiedad; trastornos del movimiento; drogadicción; trastornos del estado de ánimo; trastornos neurodegenerativos; trastornos o afecciones que comprenden como síntoma una deficiencia en la atención y/o las funciones intelectuales; trastornos relacionados con la adquisición y consolidación de la memoria; apoplejía; y trastorno autista o autismo.

En particular, los trastornos y afecciones psicóticas asociadas con disfunción de PDE2 incluyen una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: esquizofrenia, por ejemplo, del tipo paranoide, desorganizado, catatónico, indiferenciado o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoaectivo, tal como de tipo delirante o depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias tal como psicosis inducida por alcohol, anfetaminas, hachís, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides o fenciclidina; trastornos de la personalidad del tipo paranoide; y trastorno de la personalidad del tipo esquizoide.

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

En particular, los trastornos del movimiento incluyen enfermedad de Huntington y discinesia; enfermedad de Parkinson; síndrome de las piernas inquietas y temblor hereditario. Además, pueden incluirse el síndrome de Tourette y otros trastornos de tic nervioso.

En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con sustancias seleccionado del grupo de alcoholismo; alcoholismo agudo; abstinencia alcohólica; delirio de abstinencia alcohólica; trastorno psicótico inducido por alcohol; anfetaminomanía; abstinencia de anfetaminas; cocaínomanía; abstinencia de cocaína; nicotinomanía; abstinencia de nicotina; dependencia de opioides y abstinencia de opioides.

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

En particular, los trastornos neurodegenerativos incluyen enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; demencia tal como, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer; demencia multiinfarto; demencia relacionada con SIDA o demencia frontotemporal. El trastorno o afección neurodegenerativa comprende disfunción de las respuestas de las neuronas espinosas medianas estriales.

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

En particular, los trastornos relacionados con la adquisición y consolidación de la memoria incluyen trastornos de la memoria, tales como pérdida de memoria senil, falta de memoria.

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

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

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

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

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

Preferiblemente, los trastornos tratados mediante los compuestos de fórmula (IA) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención se seleccionan de esquizofrenia; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno generalizado de ansiedad; enfermedad de Huntington; discinesia; enfermedad de Parkinson; depresión; trastornos bipolares; demencia tal como enfermedad de Alzheimer; trastorno por déficit de atención con hiperactividad; drogadicción; apoplejía; y autismo.

Preferiblemente, los trastornos tratados mediante los compuestos de fórmula (IA) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención son esquizofrenia, incluyendo los síntomas positivos y negativos de la misma, y deterioros cognitivos, tal como deterioro de la atención o la memoria.

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

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

Otros trastornos del sistema nervioso central incluyen trastorno de esquizoansiedad y depresión y ansiedad concomitantes, en particular trastorno depresivo mayor concomitante con trastorno generalizado de ansiedad, trastorno de ansiedad social o trastorno de pánico; se entiende que la depresión y ansiedad concomitantes también pueden denominarse mediante las expresiones de depresión ansiosa, ansiedad y depresión mixtas, trastorno mixto de ansiedad-depresivo o trastorno depresivo mayor con síntomas de ansiedad, que se usan indistintamente en este documento.

Actualmente, la cuarta edición del Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) de la American Psychiatric Association proporciona una herramienta de diagnóstico para la identificación de los trastornos descritos en este documento. Los expertos en la materia reconocerán que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en este documento, y que estos evolucionan con el progreso médico y científico. Por ejemplo, el "American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, quinta edición. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013" (DSM-5™) utiliza términos tales como trastornos depresivos, en particular, trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo persistente (distimia), trastorno depresivo inducido por sustancias-medicación; trastornos neurocognitivos (NCD) (tanto mayor como leve), en particular, trastornos neurocognitivos debidos a enfermedad de Alzheimer, NCD vascular (tal como NCD vascular presente con múltiples infartos), NCD debido a infección por VIH, NCD debido a lesión cerebral traumática (TBI), NCD debido a enfermedad de Parkinson, NCD debido a enfermedad de Huntington, NCD frontotemporal, NCD debido a enfermedad por priones y NCD inducido por sustancias/medicación; trastornos del neurodesarrollo, en particular, discapacidad intelectual, trastorno específico del aprendizaje, trastorno motor del neurodesarrollo, trastorno de la comunicación y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD); trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos, en particular, trastorno por consumo de alcohol, trastorno por consumo de anfetaminas, trastorno por consumo de hachís, trastorno por consumo de cocaína, trastorno por consumo de otros alucinógenos, trastorno por consumo de tabaco, trastorno por consumo de opioides y trastorno por consumo de fenciclidina; espectro de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, en particular, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico inducido por sustancias/medicación; y trastorno ciclotímico (que según DSM-5™ está en la categoría de trastornos bipolares y relacionados). Dichos términos pueden usarlos los expertos en la materia como nomenclatura alternativa para algunas de las enfermedades o afecciones mencionadas en este documento. Un trastorno del neurodesarrollo adicional incluye trastorno del espectro autista (ASD), que abarca, de acuerdo con el DSM-5™, trastornos previamente conocidos por los términos de autismo infantil, autismo en la niñez, autismo de Kanner, autismo de elevada función, autismo atípico, trastorno generalizado del desarrollo no especificado de otro modo, trastorno desintegrativo de la infancia y trastorno de Asperger.

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

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IA) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención, para su uso en tratar una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento.

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

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (IA) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (IA) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento.

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

En vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (IA), y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, de acuerdo con la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (IA) para su uso en un método de tratamiento de un trastorno o enfermedad mencionada anteriormente en este documento, que comprende administrar

a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IA) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o composiciones farmacéuticas descritas en este documento.

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

Por lo tanto, la invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IA) para su uso en un método para la prevención y/o tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IA) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención a un paciente que lo necesita.

El inhibidor de PDE2 descrito en este documento puede usarse en solitario, en combinación o en combinación con otros agente farmacéuticos tales como otros agentes usados en el tratamiento de psicosis, tales como esquizofrenia y trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo, enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo y/o pérdida de memoria, por ejemplo, agonistas nicotínicos α -7, inhibidores de PDE4 (Rolipram, GEBR-7b, GSK356278, GSK256066, Apremilast, MK-0952, Roflumilast, AN2898, AN2728, Ariflo Cilomilast, Dotraverina, Ronomilast Elbimilast, Revamilast, Tetomilast, E6005, GDP-1116, HT0712, MK-0873), inhibidores de PDE5 (Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil, Udenafil, Avanafil, Mirodenafil, Lodenafil, Dasantafil, PF-00489791), PDE9 (PF-04447943), otros inhibidores de PDE2 (Bay 60-7550, PF-999, ND-7001), inhibidores de PDE10 (PF-02545920, AMG579), inhibidores de PDE2 y 10, bloqueantes de los canales de calcio, moduladores muscarínicos m1 y m2, moduladores del receptor de adenosina, ampacinas, moduladores de NMDA-R, moduladores de mGluR, moduladores de dopamina, moduladores de serotonina, moduladores de cannabinoides, inhibidores de HDAC (Vorinostat SAHA, Panobinostat, Quisinostat, ácido valproico) e inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, donepezil, rivastigmina y galantamina). En dichas combinaciones, el compuesto de fórmula (IA) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención puede utilizarse en combinación con uno o más fármacos distintos en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que el compuesto de fórmula (IA) o los otros fármacos pueden tener utilidad, donde la combinación de los fármacos conjuntamente son más seguros o más eficaces que cualquier fármaco en solitario.

Un experto en la materia reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de PDE2 de la presente invención es la cantidad suficiente para inhibir la enzima PDE2 y que esta cantidad varía, entre otras cosas, dependiendo del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica y el estado del paciente. En general, una cantidad de inhibidor de PDE2 a administrar como agente terapéutico para tratar enfermedades en que la inhibición de la enzima PDE2 es beneficiosa, tal como los trastornos descritos en este documento, se determinará caso a caso por un médico a cargo.

En general, una dosis adecuada es una que provoque una concentración del inhibidor de PDE2 en el sitio de tratamiento en el intervalo de 0,5 nM a 200 μ M, y más habitualmente de 5 nM a 50 μ M. Para obtener estas concentraciones de tratamiento, a un paciente que necesite tratamiento probablemente se le administrará entre 0,001 mg/kg y 15 mg/kg de peso corporal, en particular de 0,01 mg/kg a 2,50 mg/kg de peso corporal, en particular, de 0,01 a 1,5 mg/kg de peso corporal, en particular de 0,1 mg/kg a 0,50 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, también denominado en esta ocasión ingrediente activo, que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará, por supuesto según el caso, con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y estado del destinatario y el trastorno o enfermedad particular que se esté tratando. Un método de tratamiento también puede incluir administrar el ingrediente activo en una pauta entre una y cuatro ingestas al día. En estos métodos de tratamiento, el compuesto de acuerdo con la invención se formula preferiblemente antes de la admisión. Como se describe en este documento a continuación, se preparan formulaciones farmacéuticas adecuadas por procedimientos conocidos usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles.

Composiciones farmacéuticas

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

Aunque es posible que el ingrediente activo se administre en solitario, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. El vehículo o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudiciales para los destinatarios de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden prepararse por cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, en forma de base o forma de sal

de adición, como ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas deseablemente están en forma farmacéutica unitaria adecuada, preferiblemente, para administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o administración tópica tal como mediante inhalación, un pulverizador nasal, colirio o mediante crema, gel, champú o similar. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, glúcidos, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. A causa de su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma farmacéutica unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo habitualmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar en la solubilidad. Pueden prepararse, por ejemplo, soluciones inyectables en que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo opcionalmente comprende un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones mínimas, que son aditivos que no provocan ningún efecto perjudicial importante en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser de ayuda para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una unción puntual o como una pomada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma farmacéutica unitaria por la facilidad de administración y la uniformidad de la dosificación. Forma farmacéutica unitaria como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones en este documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de dichas formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, sobres de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de los mismos.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá de un 0,05 a un 99 % en peso, preferiblemente de un 0,1 a un 70 % en peso, más preferiblemente de un 0,1 a un 50 % en peso del ingrediente activo, y de un 1 a un 99,95 % en peso, preferiblemente de un 30 a un 99,9 % en peso, más preferiblemente de un 50 a un 99,9 % en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando basados todos los porcentajes en el peso total de la composición.

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

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

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

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

Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos, como será evidente para los expertos en la materia. Además, se aprecia que el médico o facultativo a cargo conocerá la manera y el momento de empezar, interrumpir, ajustar o terminar el tratamiento junto con la respuesta individual del paciente.

Para las composiciones, métodos y kits proporcionados anteriormente, un experto en la materia entenderá que el compuesto preferido para su uso en cada uno es el compuesto indicado en este documento.

Parte experimental

Como se usa en este documento, el término "ACN" significa acetonitrilo, "AcOH" significa ácido acético, "DMAP" 4-dimetilaminopiridina, "DSC" significa calorimetría diferencial de barrido, "CLEM" significa cromatografía de líquidos/espectrometría de masas, "HPLC" significa cromatografía de líquidos de alto rendimiento, "RP HPLC" significa cromatografía de líquidos de alto rendimiento en fase inversa, "ac." significa acuoso, "DCM" significa diclorometano, "DIPE" significa éter diisopropílico, "DIPEA" significa diisopropiletilamina, "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida, "EtOH" significa etanol, "Et₂O" significa éter dietílico, "EtOAc" significa acetato de etilo, "Et₃N" significa trietilamina, "HBTU" significa hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N'*,'-tetrametiluronio, "THF" significa tetrahidrofurano, "min" significa minutos, "h" significa horas, "MeOH" significa metanol, "MTBE" significa éter terc-butilmetílico, "iPrOH" significa 2-propanol, "MR" significa mezcla de reacción, "TA" significa temperatura ambiente, "CO" significa capa orgánica, "T_R" significa tiempo de retención (en minutos), "quant." significa cuantitativo, "sat." significa saturado, "sol." significa solución, "p.f." significa punto de fusión, "c.s." significa cantidad suficiente.

La cromatografía en capa fina (CCF) se realizó sobre placas de gel de sílice 60 F254 (Merck) usando disolventes de calidad de reactivo. La cromatografía en columna abierta se realizó sobre gel de sílice, tamaño de partícula de malla 230-400 y tamaño de poro de 60 Å (Merck) según técnicas convencionales. La cromatografía en columna ultrarrápida automatizada se realizó usando cartuchos listos para conectar de Merck, sobre gel de sílice irregular, tamaño de partícula de 15-40 µm (columnas ultrarrápidas desechables en fase normal) en un sistema SPOT o LAFLASH de Armen Instrument.

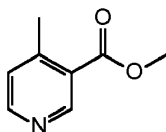
Cuando se indica un estereocentro con "RS" esto significa que se obtuvo una mezcla racémica en el centro indicado, salvo que se indique de otro modo. La configuración estereoquímica para centros en algunos compuestos puede denominarse "*R*" o "*S*" cuando se separaba la mezcla o mezclas; para algunos compuestos, la configuración estereoquímica en los centros indicados se ha denominado "*R*" o "*S*" cuando la estereoquímica absoluta no se ha determinado, aunque el propio compuesto se ha aislado como un estereoisómero individual y es enantioméricamente/diastereoisoméricamente puro.

La configuración estereoquímica absoluta para algunos de los compuestos se determinó usando dicroísmo circular vibratorio (VCD). Se midieron en un Bruker Equinox 55 equipado con un PMA 37, en una cubeta de líquidos de KBr usando CD₂Cl₂ como disolvente (PEM: 1350 cm⁻¹, LIA: 1 mV, resolución: 4 cm⁻¹). Puede encontrarse una descripción sobre el uso de VCD para la determinación de la configuración absoluta en Dyatkin A.B. *et al.*, Chirality, 14:215-219 (2002). Cálculos desde el inicio: Se realizó una búsqueda conformacional minuciosa al nivel de mecanismos moleculares usando Macromodel para hacer un muestreo mixto de torsión/en modo bajo con el campo de fuerza OPLS-2005. Los mínimos ubicados se optimizaron usando Jaguar al nivel B3LYP/6-31G** con un modelo de solvatación continuo de Poisson-Boltzmann para imitar un disolvente de diclorometano. Todas las conformaciones con intervalo de 10 kJ/mol se usaron para simular el espectro VCD e IR. Se calcularon las fuerzas de dipolo y rotación al mismo nivel B3LYP/6-31G**, usando Jaguar. Los espectros VCD calculados, generados después de graduar las frecuencias con un factor de 0,97, convertir a una forma de banda lorentziana y sumando la contribución de cada conformero suponiendo un conjunto de Boltzmann, se compararon visualmente con los espectros experimentales para asignar la estereoquímica correcta.

Como entenderán los expertos en la materia, los compuestos sintetizados usando los protocolos indicados pueden existir como un solvato, por ejemplo, hidrato y/o contienen disolvente o impurezas mínimas residuales. Los compuestos aislados como una forma salina, pueden ser de estequiometría entera, es decir, mono- o disales, o de estequiometría intermedia.

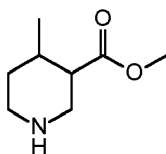
Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren, pero no limiten, el alcance de la presente invención. Salvo que se indique de otro modo, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

A. Síntesis de intermedios y ejemplos ilustrativos

Intermedio 1

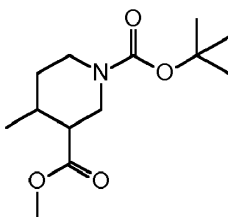
Procedimiento a: Se añadió clorhidrato de ácido 4-metil-3-piridincarboxílico (1:1) (40 g, 230,4 mmol) a una mezcla a reflujo de ácido sulfúrico (20 ml) y MeOH (400 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche, después se evaporó y la suspensión resultante se añadió a una solución fría de NaHCO₃ (64 g) en agua (360 ml). El producto se extrajo con DCM y la CO se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó, produciendo intermedio 1 (28,70 g, 83 %).

Procedimiento b: Un reactor metálico se cargó con 3-bromo-4-metil-piridina (200 g, 0,116 mol) y una mezcla de DMF/MeOH (1 l/1 l). A esto se le añadió Et₃N (400 g, 0,395 mol), acetato de paladio (II) (8 g, 0,036 mol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (16 g, 0,029 mol). El reactor se cerró y se presurizó con gas de CO (3 MPa) y la mezcla de reacción se agitó y se calentó durante una noche a 140 °C. La MR se enfrió, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: EtOAc/éter de petróleo de 1/1 a 1/0). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó para producir el intermedio 1 deseado (90 g, 51 %).

Intermedio 2

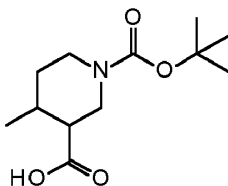
Procedimiento a: Un matraz de hidrogenación se cargó con AcOH (500 ml) y después se le añadió PtO₂ (15,02 g, 66,2 mmol). Se añadió intermedio 1 (50 g, 330,8 mmol) y la mezcla se hidrogenó a 50 °C durante 7 días. La MR se filtró sobre dicalite® y el filtrado se evaporó para producir intermedio 2 (52 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento b: Se añadió óxido de platino (5 g, 0,022 mol) a una solución de intermedio 1 (90 g, 0,595 mol) y AcOH (1 l). La m.r. se agitó y se hidrogenó durante 5 días a 50 °C a una presión de 3,5 kPa. La MR enfriada se concentró al vacío para dar intermedio 2 como la sal de ácido acético (140 g, 97 %, 90 % de pureza determinada por RMN de ¹H).

Intermedio 3

Procedimiento a: A una solución de intermedio 2 (52 g, 330,8 mmol) en DCM (869 ml), se le añadieron DIPEA (85,5 g, 661,5 mmol) y DMAP (4,04 g, 33,08 mmol). Después se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (72,19 g, 330,8 mmol) a esta solución en pequeñas porciones y la reacción se agitó a TA durante 1 h. La MR se lavó con agua y salmuera y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: DCM, 1 % de MeOH en DCM, 2 %, 4 %). Las fracciones deseadas se evaporaron, produciendo intermedio 3 (64,1 g, 75 %).

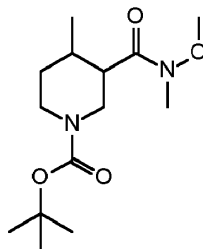
Procedimiento b: A una solución agitada y enfriada (0 °C) de intermedio 2 (140 g, 0,595 mol) en DCM (1,5 l) se le añadió secuencialmente dicarbonato de di-terc-butilo (130 g, 0,596 mol), Et₃N (225 g, 1,74 mol) y DMAP (10 g, 0,082 mol) y la agitación se continuó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (500 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se separaron, se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó para dar intermedio 3 en bruto (150 g, 90 %, 90 % de pureza determinada por RMN de ¹H) que se usó tal cual a continuación.

Intermedio 4

5 Procedimiento a: El intermedio 3 (64,1 g, 249,1 mmol) se agitó en MeOH (500 ml) a TA. Se añadió NaOH (2 M, 747,3 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. La MR se acidificó con HCl 1 N y el producto se extrajo con Et₂O. La CO se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó, produciendo intermedio 4 (59,70 g) como un sólido blanco.

10 Procedimiento b: A una solución agitada de intermedio 3 (150 g, 90 % puro, 0,524 mol) en MeOH (0,9 l) se le añadió una solución de una solución 2 M de NaOH (1,8 mol). Después de 14 h a TA, la MR se extrajo con MTBE (2 x 0,8 l). La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico al 10 % y después se extrajo con EtOAc (4 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar intermedio 4 en bruto (142 g, 90 % de pureza determinada por RMN de ¹H, 100 %) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

15

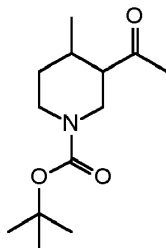
Intermedio 5

20 Procedimiento a: A una solución de intermedio 4 (59,7 g, 0,25 mol) en THF (800 ml), se le añadió di-1H-imidazol-1-il-metanona (54 g, 0,33 mol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. En otro matraz, a una suspensión de clorhidrato de N-metoxi-metanamina (1:1) (32,93 g, 0,34 mol) en ACN (500 ml), se le añadió trimetilamina (35,75 g, 0,35 mol). Ambas mezclas se combinaron y se agitaron a 50 °C mientras se controlaban. El producto intermedio cristalizó en la MR y no reaccionó con N-metoxi-metanamina para formar el producto deseado. Se añadió DCM hasta que se disolvió el intermedio. La reacción se dejó agitar durante 1 semana a 80 °C. Los disolventes se evaporaron. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua, solución de AcOH al 20 % y finalmente con una solución saturada de NaHCO₃. La CO se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: 2 % de MeOH en DCM, 4 %). Las fracciones puras se evaporaron, produciendo intermedio 5 (70 g, cuantitativo).

25

30 Procedimiento b: A una solución agitada y enfriada en hielo de intermedio 4 (140 g, 0,518 mol) en DCM (2 l) se le añadió N,O-dimetilhidroxilamina (113 g, 1,16 mol) y Et₃N (113 g, 1,79 mol). Después se añadió HATU (235 g, 0,618 mol) y la agitación se continuó durante 14 h. El disolvente se evaporó y se añadió una solución de NaHCO₃ (0,5 l) y después se extrajo con DCM (3 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un 1-10 % de EtOAc en éter de petróleo para producir intermedio 5 (152 g, 100 %).

35

Intermedio 6

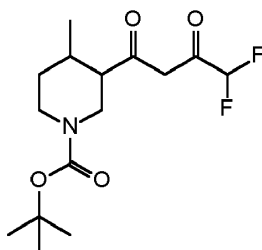
40

Procedimiento a: El intermedio 5 (70 g, 244,4 mmol) en THF (250 ml) se cargó en un matraz en atmósfera de N₂ y se enfrió hasta -15 °C. Se añadió bromuro de metilmagnesio (1,4 M en tolueno/THF 75/25, 206 ml) gota a gota, sin que la temperatura excediera 0 °C. Después de la adición, la MR se agitó a TA durante 1 h. Después la MR se vertió en

hielo con 20 ml de AcOH. El producto se extrajo con Et₂O y la CO se lavó con una solución al 5 % de NaHCO₃. La CO se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar intermedio 6 (53,35 g, 90 %).

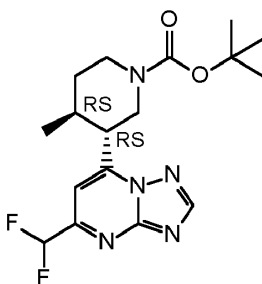
Procedimiento b: A una solución agitada y enfriada (0 °C) de intermedio 5 (150 g, 0,524 mol) en THF (2 l) se le añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio 3 M en THF (0,75 l, 2,25 mol) y la agitación se continuó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de NH₄Cl y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un 1-5 % de EtOAc en éter de petróleo para producir intermedio 6 (120 g, 95 %).

Intermedio 7



El intermedio 6 (53,35 g, 0,22 mol) se agitó en tolueno (1500 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂. Se añadió terc-butoxido de potasio (34,14 g) a 0-5 °C y se añadió éster etílico del ácido 2,2-difluoro-acético (33,01 g, 0,27 mol) gota a gota a 0-5 °C. La MR se agitó a TA durante 2 h, después se lavó con H₂SO₄ al 10 % en agua y la CO se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó, produciendo intermedio 7 (70,50 g, cuantitativo).

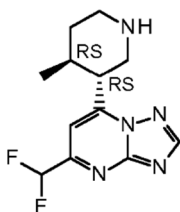
Intermedio 8



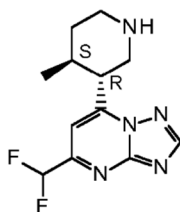
Se agitaron intermedio 7 (70,5 g, 220,8 mmol), clorhidrato de 1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (1:1) (53,22 g, 441,52 mmol) y DMF (1500 ml) a 80 °C durante 24 h. Se añadieron Et₃N (20 g) y dicarbonato de di-terc-butilo (20 g). La mezcla se agitó durante 30 min, se evaporó y después se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera. La CO se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se observaron cuatro isómeros. La primera fracción cristalizó en Et₂O. Los cristales se retiraron por filtración y se secaron, produciendo intermedio 8 (24,60 g, 30 %). Las aguas madre produjeron una segunda fracción del compuesto. Los cristales se retiraron por filtración y se secaron, produciendo intermedio 8 (2,53 g, 3%).

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

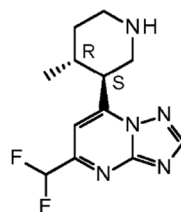
Intermedios 9, 9A y 9B



Intermedio 9



Intermedio 9a



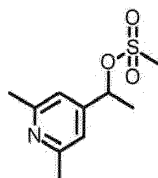
Intermedio 9b

A una solución de intermedio 8 (24,6 g, 67 mmol) en MeOH (350 ml), se le añadió HCl-iPrOH (350 ml) y la MR se agitó durante 2 h a TA. La MR se evaporó y el producto se cristalizó en EtOH. Los cristales se retiraron por filtración y se secaron, produciendo 20,33 g de un producto en bruto, al que se añadieron agua, Na₂CO₃ y DCM. La CO se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó, produciendo 12,80 g de intermedio 9. Esta base libre se separó en enantiómeros

9a y 9b por purificación por CFS prep. (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm; fase móvil: CO₂, ((MeOH - iPrOH 50/50) con iPrNH₂ al 0,4 %), produciendo intermedio 9a (5 g, 19 %, T_R = 7,57 min) e intermedio 9b (5,13 g, 19 %, T_R = 9,36 min).

- 5 Los intermedios 9a y 9b se aislaron como bases libres o, como alternativa, se disolvieron en MeOH, seguido de la adición de HCl/i-PrOH y la mezcla se evaporó. Las sales de clorhidrato (en cada caso, .HCl) se cristalizaron en ACN, se retiraron por filtración y se secaron.

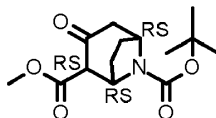
Intermedio 15



- 15 Se disolvió 4-piridinometanol [1702281-97-7] (300 mg, 1,98 mmol) en DCM anhidro [75-09-2] (5,52 ml, 1,326 g/mL, 86,13 mmol). La solución resultante se enfrió hasta 0 °C. Se añadió Et₃N [121-44-8] (552 µl, 0,728 g/mL, 3,97 mmol) seguida de MsCl [124-63-0] (231 µl, 1,474 g/mL, 2,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C hasta que se completó. Se añadió una sol. ac. sat. de NaHCO₃ y la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío, para obtener 500 mg del intermedio 15 como un producto bruto, el cual se utilizó como tal en la siguiente etapa.

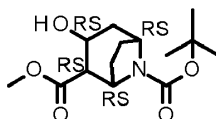
Intermedio 16

20 Etapa 1. Intermedio 17



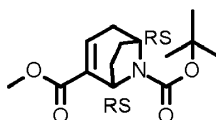
- 25 Se añadió n-butil-litio (nBuLi, 106,5 ml, 266,3 mmol, 2,5 M en hexanos) a 0 °C a una solución de diisopropilamina (26,95 g, 266,3 mmol) en THF (500 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después se enfrió hasta -78 °C y se trató con una solución de N-Boc-nortropinona (50 g, 221,9 mmol) en THF (75 ml). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 90 min, después se añadió cianoformiato de metilo (22,9 ml, 288,5 mmol). La MR se dejó calentar hasta TA y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, después se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó, después se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando como eluyente un gradiente: 100 % de DCM a 1 % de MeOH en DCM, para proporcionar intermedio 17 (60,25 g, 95,8 %).

35 Etapa 2. Intermedio 18



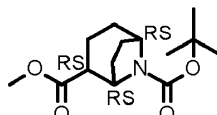
- 40 Se añadió borohidruro de sodio (16,02 g, 423,5 mmol) a una solución fría (baño de hielo) de intermedio 17 (60 g, 211,8 mmol) en metanol (700 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 5 h. La reacción completada se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, después el disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en agua y se extrajo 3x con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, para producir intermedio 18 (59 g, 97,6 %) que se usó tal cual sin purificación adicional.

45 Etapa 3. Intermedio 19



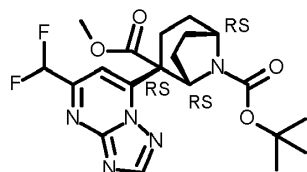
Se añadió anhídrido trifluoroacético (57,5 ml, 413,5 mmol) gota a gota muy lentamente (PRECAUCIÓN exotérmica) a una solución de intermedio 18 (59 g, 206,8 mmol), trietilamina (115 ml, 827,1 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (2,52 g, 20,7 mmol) en DCM (800 ml), mientras se mantenía la temperatura por debajo de 60 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche, después se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con agua. El pH de la solución resultante se ajustó a 8-8,5 usando una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se dejó en agitación a TA durante 1 hora. La capa acuosa se extrajo después 3x con DCM, después las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, usando como eluyente un gradiente de 100 % de DCM a 2 % de MeOH en DCM, para producir intermedio 19 (33,7 g, 61 %).

Etapa 4. Intermedio 20



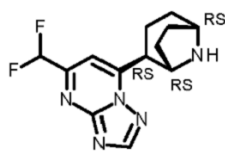
Se añadió MeOH (59 ml) a un matraz que contenía intermedio 19 (2,44 g, 9,13 mmol) y Pd/C (10 %) (0,971 g, 0,913 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Este se evacuó y se volvió a llenar con gas de hidrógeno y se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se filtró sobre una capa de Celite®, después el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, usando como eluyente un gradiente de 100 % de DCM a 2 % de MeOH en DCM, para producir intermedio 20 (2 g, 81 %).

Etapa 5. Intermedio 21

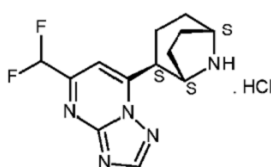


Se añadió LDA (54,3 ml, 108,7 mmol, 2 M en ciclohexano/etilbenceno/THF) gota a gota a -78 °C hasta -60 °C a una solución de intermedio 20 (24,4 g, 90,6 mmol) en THF anhidro (363 ml), en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta -30 °C y se agitó durante 10 min, antes de enfriarla de nuevo hasta -78 °C. Se disolvió 7-cloro-5-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina ([1340394-63-9], 18,5 g, 90,6 mmol) en una cantidad mínima de THF y se añadió gota a gota con una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a -60 °C durante 1 h, después la temperatura se elevó hasta TA y la reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Los volátiles se evaporaron al vacío y el residuo resultante se repartió entre EtOAc y agua. Las capas se separaron, después la capa acuosa se extrajo 2x con EtOAc. La CO combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se cristalizó en éter dietílico, para producir intermedio 47 (23,8 g, 60 %). El filtrado se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, usando como eluyente un gradiente de 100 % de DCM a 2 % de MeOH en DCM, para producir intermedio 21 (2 g, 5 %), después de recristalización en éter dietílico.

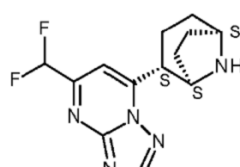
Etapa 6. Intermedio 16, intermedio 16A e intermedio 16B



Intermedio 16



Intermedio 16A

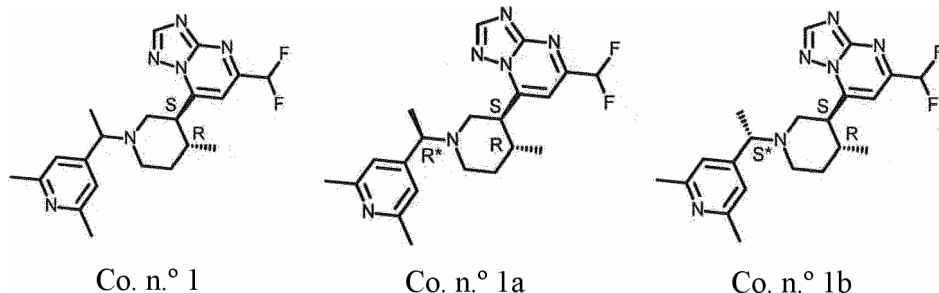


Intermedio 16B

El intermedio 21 (25,8 g, 58,9 mmol) se agitó en una solución de HCl concentrado (266 ml, 3,19 mol, 37 % en H₂O) a 150 °C durante una noche. Los volátiles se evaporaron al vacío y el residuo resultante se coevaporó dos veces con tolueno. El producto se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta pH básico. La capa acuosa se extrajo con DCM, después la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, usando como eluyente un gradiente de 100 % de DCM a 8 % de MeOH/NH₃ en DCM, para producir el intermedio 16 como una mezcla racémica (13 g, 79 %). Este material se purificó mediante CFS prep. (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, fase móvil: CO₂, EtOH + iPrNH₂ 0,4). El enantiómero 1S,4S,5S se convirtió en su sal HCl y se recristalizó en CH₃CN para proporcionar intermedio 16a (5,58 g, 30 %, T_R = 2,91 min, [α]_D²⁰ = -66,6 (c = 0,48, DMF)).

B-Síntesis de los compuestos finales y ejemplos ilustrativos

Los compuestos que no se encuentran dentro del alcance de la reivindicación 1 se incluyen únicamente a efectos de referencia.

Compuestos de referencia 1, 1A y 1B

Se añadió Et₃N [121-44-8] (643,574 µL, 0,728 g/ml, 4,63 mmol) a una solución agitada del intermedio 9b (401,811 mg, 1,323 mmol) en DMF [68-12-2] (16,928 ml, 0,944 g/ml) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 15 min y a continuación se añadió una solución del intermedio 15 (material bruto, 455 mg, 1,984 mmol) en DMF [68-12-2] (5 ml, 0,944 g/ml). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta t.a. y a continuación se agitó durante 72 h más a t.a. Una vez transcurrido este tiempo, se desactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El compuesto bruto 1 se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice, utilizando como eluyente un gradiente de DCM-MeOH (9:1, v/v)/DCM, de 0/100 a 10/90). Se recolectaron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío. El compuesto 1 (254 mg) se separó en los dos diastereómeros mediante SFC, utilizando como fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm y como fase móvil: CO₂, iPrOH + 0,4 iPrNH₂. Se recolectaron dos fracciones, las cuales se lavaron disgregándolas, cada una de ellas, con una mezcla de DCM y DIPE (1/1, v/v), para obtener los compuestos del título:

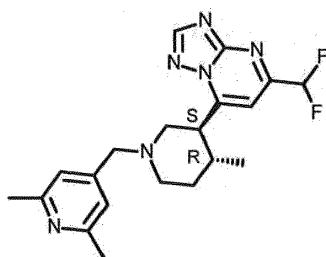
5-(difluorometil)-7-[(3S,4R)-1-[(1R*)-1-(2,6-dimetil-4-piridil)etil]-4-metil-3-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (compuesto 1a) (100 mg, 18,87 %) como un sólido blanquecino y 5-(difluorometil)-7-[(3S,4R)-1-[(1S*)-1-(2,6-dimetil-4-piridil)etil]-4-metil-3-piperidil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (compuesto 1b) (95 mg, 17,93 %) como un sólido blanquecino.

Utilizando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de los compuestos 1, 1a y 1b, partiendo de los correspondientes alcoholes o haluros de bencilo preparados, conocidos o disponibles en el mercado, se obtuvieron los siguientes ejemplos.

Tabla 1a:

Co. n.º	Estructura	Preparado a partir de	Rendimiento (%)
56	. HCl	I-16a bromuro de 3-(difluorometoxi)bencilo [72768-95-7]	49,5

Síntesis del compuesto de referencia 33



. HCl

Se añadió DIPEA [7087-68-5] (496 µl, 2,9 mmol) gota a gota a t.a. a una mezcla del intermedio 9b (175 mg, 0,58 mmol), 2,6-dimetil-4-piridinocarboxaldehído [18206-06-9] (156 mg, 1,15 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio [56553-60-7] (244 mg, 1,15 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h, a continuación se desactivó con agua (1 ml) y se agitó a t.a. durante una hora más. La mezcla resultante se filtró sobre un filtro Extrelute, que se lavó con DCM (2 x 10 ml). El filtrado se evaporó al vacío y el residuo resultante se purificó mediante HPLC Prep en (fase estacionaria RP Vydac Denali C18 -10 µm, 200 g, 5 cm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, CH₃CN) para obtener el compuesto del título como una base libre. Este material se trató con una solución de HCl en éter, para obtener el compuesto 33 (139 mg, 57 %) en forma de cristales blancos.

Utilizando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto de referencia 33, partiendo de los correspondientes aldehídos conocidos o disponibles en el mercado, se obtuvieron los siguientes ejemplos.

Tabla 1b:

Co. n.º	Estructura	Preparado a partir de	Rendimiento(%)
57	 . HCl	I-16 3,4-diclorobenzaldehído [6287-38-3]	13

Parte analítica

Puntos de fusión

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

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

TABLA 2

Co. N.º	P.f. (°C)
Ref. 1a	141,46

Métodos de CFS-EM

La medición de CFS se realizó usando un sistema analítico de cromatografía de fluidos supercríticos (CFS) compuesto de una bomba binaria para suministrar dióxido de carbono (CO₂) y modificado, un tomamuestras automatizado, un horno de columna, un detector de matriz de diodos equipado con una cubeta de flujo de alta presión que se mantiene a 400 bares. Si se configuraba con un espectrómetro de masas (EM) el flujo de la columna se llevaba al (EM). Pertenece a los conocimientos de los expertos en la materia el ajuste de los parámetros de calibrado (por ejemplo, intervalo de exploración, tiempo de permanencia...) para obtener iones que permitan la identificación del peso molecular (PM) monoisotópico nominal del compuesto. La adquisición de datos se realizó con el programa informático apropiado.

Tabla 4A. Métodos analíticos de CFS-EM (flujo expresado en ml/min; temperatura de columna (T) en °C; tiempo de migración en minutos, contrapresión (BPR) en bares.

Código de método	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ----- T col.	Tiempo de migración ----- BPR
2	columna Daicel Chiralpak® AD-3 (3,0 µm, 150 x 4,6 mm)	A: CO ₂ B: iPrOH+iPrNH ₂ al 0,2 %	10 %-50 % de B en 6 min, mantenido 3,5 min	25 ----- 40	9,5 ----- 110

Tabla 4B. Datos analíticos de CFS - T_R significa tiempo de retención (en minutos), [M+H]⁺ significa la masa protonada del compuesto, método se refiere al método usado para análisis por (CFS)EM de compuestos enantioméricamente puros.

Co. n.º	T _R (min)	[M+H] ⁺	Método	Orden de elución de isómeros
Ref. 1a	2,82	sin respuesta	1	Enantiómero 1
Ref. 1b	3,11	sin respuesta	1	Enantiómero 2

Métodos de CL/EM

- 10 La medición de cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) se realizó usando una bomba de CL, una matriz de diodos (DAD) o un detector UV y una columna como se especifica en los métodos respectivos. Si era necesario, se incluían detectores adicionales (véase la tabla de métodos a continuación).

- 15 El flujo desde la columna se llevó al espectrómetro de masas (EM) que estaba configurado con una fuente de iones a presión atmosférica. Pertenece a los conocimientos de los expertos en la materia el ajuste de los parámetros de calibrado (por ejemplo, intervalo de exploración, tiempo de permanencia...) para obtener iones que permitan la identificación del peso molecular (PM) monoisotópico nominal del compuesto. La adquisición de datos se realizó con el programa informático apropiado. Los compuestos se describen por sus tiempos de retención experimentales (T_R) e iones. Si no se especifica de forma diferente en la tabla de datos, el ion molecular presentado corresponde a [M+H]⁺ (molécula protonada) y/o [M-H]⁻ (molécula desprotonada). En caso de que el compuesto no fuera directamente ionizable, se especifica el tipo de aducto (es decir [M+NH₄]⁺, [M+HCOO]⁻, etc.). Para moléculas con múltiples patrones isotópicos (Br, Cl), el valor presentado es el obtenido para la masa más baja del isótopo. Todos los resultados se obtuvieron con imprecisiones experimentales que están habitualmente asociadas con el método usado. A partir de ahora en este documento, "SQD" significa detector de cuadrupolo único, "MSD" detector selectivo de masas, "TA" temperatura ambiente, "BEH" híbrido unido por puente de etilsiloxano/sílice, "DAD" detector de matriz de diodos, "HSS" sílice de alta resistencia.

Tabla 5A. Códigos de método de CLEM (flujo expresado en ml/min; temperatura de columna (T) en °C; tiempo de migración en minutos)

Código de método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ----- T col.	Tiempo de migración (min)
A	Waters: Acquity® UPLC® -DAD-SQD	Waters: BEH C18 (1,7 µm, 2,1*50 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10 mM en 95 % de H ₂ O + 5 % de CH ₃ CN B: CH ₃ CN	de 95 % de A a 5 % de A en 1,3 min, mantenido durante 0,7 min.	55	

Tabla 5B. Datos analíticos de CLEM - T_R significa tiempo de retención (en minutos), [M+H]⁺ significa la masa protonada del compuesto, método se refiere al método usado para análisis por (CL)EM.

Co. n.º	T _R (min)	[M+H] ⁺	[M+H] ⁻	Método
*1a	0,95	401	399	A
*1b	0,95	401	399	A
*33	1,02	387	385	A
56	1,15	436	434	A

Co. n. ^o	T _R (min)	[M+H] ⁺	[M+H] ⁻	Método
57	1,31	438	436	A
*Significa compuesto de referencia				

Resonancia magnética nuclear (RMN)

5 El espectro de RMN de ¹H se registró en espectrómetro Bruker DPX-400 con secuencias de impulso convencionales, que funciona a 400 MHz o en un Bruker DPX-360 que funciona a 360 MHz, usando DMSO-*d*₆ (DMSO deuterado, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) como disolventes. Los desplazamientos químicos (δ) se presentan en partes por millón (ppm) con respecto a tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

10 Co. de ref. n.^o 1b: ¹H RMN (360 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0,88 (d a, *J*=5,49 Hz, 3 H); 1,35 (d, *J*=6,59 Hz, 3 H); 1,51 – 1,68 (m, 1 H); 1,90 (d a, *J*=10,61 Hz, 2 H); 2,06 - 2,33 (m, 2 H); 2,50 (s, 6 H); 2,95 – 3,10 (m, 2 H); 3,45 (q, *J*=6,59 Hz, 1 H); 3,73 (s a, 1 H); 6,66 (t, *J*=54,70 Hz, 1 H); 6,93 (s, 2 H); 7,27 (s, 1 H); 8,55 (s, 1 H).

Ejemplos farmacológicos

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

Ensayo *in vitro* PDE2A

20 Se expresó PDE2A recombinante humana (hPDE2A) en células Sf9 usando una construcción vaculovírica de rPDE10A recombinante. Las células se recogieron después de 48 h de infección y la proteína hPDE2A se purificó por cromatografía de quelatos metálicos sobre Ni-sepharose 6FF. Los compuestos ensayados se disolvieron y diluyeron en DMSO al 100 % hasta una concentración de 100 veces la concentración final en el ensayo. Las diluciones de compuesto (0,4 µl) se añadieron en placas de 384 pocillos a 20 µl de tampón de incubación (Tris 50 mM pH 7,8, MgCl₂ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM). Se añadieron 10 µl de enzima hPDE2A en tampón de incubación y la reacción se inició mediante la adición de 10 µl de sustrato hasta una concentración final de GMPc 10 µM y 0,01 µCi de ³H-GMPc. La reacción se incubó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Después de la incubación, la reacción se detuvo con 20 µl de solución de parada que consistía en 17,8 mg/ml de microesferas SPA (ensayo de proximidad de centelleo) de PDE complementadas con ZnCl₂ 200 mM. Después de la sedimentación de las microesferas durante 30 minutos, se midió la radioactividad en un contador de centello Perkin Elmer Topcount y los resultados se expresaron como cpm. Para los valores de blanco se omitió la enzima de la reacción y se reemplazó por tampón de incubación. Los valores de control se obtuvieron mediante la adición de una concentración final de DMSO al 1 % en lugar de compuesto. Una curva de mejor ajuste se ajusta mediante un método de mínima suma de cuadrados al diagrama del % del valor de control con el valor de blanco sustraído frente a la concentración de compuesto y el valor de la concentración inhibidora que es la mitad de la máxima (Cl₅₀) se obtiene de esta curva.

Ensayo *in vitro* PDE3A

40 Se aportó PDE3A recombinante humana (hPDE3A) como un lisado de células de insecto parcialmente purificado de Scottish Biomedical, se clonó a partir de cerebro humano y se expresó en células Sf9. Los compuestos ensayados se disolvieron y diluyeron en DMSO al 100 % hasta una concentración de 100 veces la concentración final en el ensayo. Las diluciones de compuesto (0,4 µl) se añadieron en placas de 384 pocillos a 20 µl de tampón de incubación (Tris 50 mM pH 7,8, MgCl₂ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM). Se añadieron 10 µl de enzima hPDE3A en tampón de incubación y la reacción se inició mediante la adición de 10 µl de sustrato hasta una concentración final de AMPc 0,4 µM y 2,4 µCi/ml de [³H]-AMPc. La reacción se incubó durante 60 min a temperatura ambiente. Después de la incubación, la reacción se detuvo con 20 µl de solución de parada que consistía en 17,8 mg/ml de microesferas SPA (ensayo de proximidad de centelleo) de PDE complementadas con ZnCl₂ 200 mM. Después de la sedimentación de las microesferas durante 30 min, se midió la radioactividad en un contador de centello Perkin Elmer Topcount y los resultados se expresaron como cpm. Para los valores de blanco se omitió la enzima de la reacción y se reemplazó por tampón de incubación. Los valores de control se obtuvieron mediante la adición de una concentración final de DMSO al 1 % en lugar de compuesto. Una curva de mejor ajuste se ajusta mediante un método de mínima suma de cuadrados al diagrama del % del valor de control con el valor de blanco sustraído frente a la concentración de compuesto y el valor de la concentración inhibidora que es la mitad de la máxima (Cl₅₀) se obtiene de esta curva.

Ensayo *in vitro* PDE10A

55 Se expresó PDE10A recombinante de rata (rPDE10A2) en células Sf9 usando una construcción vaculovírica de rPDE10A recombinante. Las células se recogieron después de 48 h de infección y la proteína rPDE10A se purificó por cromatografía de quelatos metálicos sobre Ni-sepharose 6FF. Los compuestos ensayados se disolvieron y diluyeron en DMSO al 100 % hasta una concentración de 100 veces la concentración final en el ensayo. Se expresó PDE10A recombinante humana (hPDE2A) en células Sf9 usando una construcción vaculovírica de hPDE10A recombinante y

se amplificó en el propio laboratorio. Las células se recogieron después de 72 h de infección y la proteína hPDE10A se purificó por cromatografía de quelatos metálicos sobre Ni-sepharose. Las diluciones de compuesto (0,4 µl) se añadieron en placas de 384 pocillos a 20 µl de tampón de incubación (Tris 50 mM pH 7,8, MgCl₂ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM). Se añadieron 10 µl de enzima rPDE10A o hPDE10A en tampón de incubación y la reacción se inició mediante la adición de 10 µl de sustrato hasta una concentración final de AMPc 60 nM y 0,008 µCi de ³H-AMPc. La reacción se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente. Después de la incubación, la reacción se detuvo con 20 µl de solución de parada que consistía en 17,8 mg/ml de microesferas SPA (ensayo de proximidad de centelleo) de PDE. Después de la sedimentación de las microesferas durante 30 minutos, se midió la radioactividad en un contador de centello Perkin Elmer Topcount y los resultados se expresaron como cpm. Para los valores de blanco se omitió la enzima de la reacción y se reemplazó por tampón de incubación. Los valores de control se obtuvieron mediante la adición de una concentración final de DMSO al 1 % en lugar de compuesto. Una curva de mejor ajuste se ajusta mediante un método de mínima suma de cuadrados al diagrama del % del valor de control con el valor de blanco sustraído frente a la concentración de compuesto y el valor de la concentración inhibidora que es la mitad de la máxima (CI₅₀) se obtiene de esta curva.

TABLA 6

Co. n. ^o	pCI ₅₀ de hPDE2A	E _{máx} de hPDE2A	pCI ₅₀ de hPDE3B	E _{máx} de hPDE3B	pCI ₅₀ de hPDE10A2 o rPDE10A2	E _{máx} de hPDE10A2 o rPDE10A2
*1	7,68	100	<5	45	5,53	74
*1a	6,99	99	<5	34	5,25	64
*1b	7,93	100	<5	19	5,54	80
*33	7,65	96	<5	8	5,39	72
56	6,28	97	<5	26	<5	43
57	6,98	100	<5	35	5,1	58
*Significa compuesto de referencia						

Ocupación de PDE2 por compuestos de ensayo

Métodos

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

Después de descongelarlas, las secciones se secaron bajo una corriente fría de aire y se incubaron durante un minuto con [³H]B-17a 30 nM en Tris-HCl (50 mM, pH 7,4) que contenía BSA al 0,3 %. Se incubaron en paralelo secciones cerebrales de animales tratados con fármaco y tratados con vehículo. Se midió la unión no específica en secciones cerebelares, una zona cerebral que no contiene la enzima PDE2A. Después de la incubación, se retiró por lavado el exceso de [³H]B-17a en tampón enfriado en hielo 2 veces 10 minutos, seguido de una rápida inmersión en agua destilada. Las secciones después se secaron bajo una corriente de aire frío.

Las secciones cerebrales se cargaron en un β-Imager (Biospace, París) durante 4 h y se cuantificó la radioactividad que surgía de la zona cerebral delimitada usando el programa Beta vision (Biospace, París). Se determinó la unión específica como la diferencia entre la unión total en el cuerpo estriado y la unión no específica en el cerebelo. El porcentaje de ocupación del receptor del fármaco administrado al animal correspondía a un 100 % menos el porcentaje de receptor marcado en el animal tratado. Para la determinación de los valores de DE₅₀, el porcentaje de ocupación del receptor se representó frente a la dosis y se calculó la curva logarítmica sigmoidea de dosis-efecto de mejor ajuste por análisis de regresión no lineal, usando el programa GraphPad Prism. Las DE₅₀ (la dosis de fármaco que produce un 50 % de ocupación del receptor) con límites de confianza del 95 % se calcularon a partir de las curvas de dosis-respuesta.

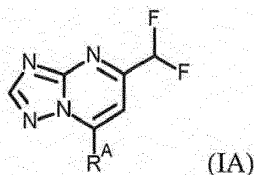
TABLA 7. PO = oral; SC = subcutáneo

Co. n.º	Ocupación de PDE2 a 10 mg/kg	Ocupación de la ruta de PDE2 a 10 mg/kg
*1b	42	SC
*33	37	SC
*Significa compuesto de referencia		

5 No se debe considerar que las variaciones razonables queden fuera del alcance de la invención. Será obvio que la invención descrita de este modo puede ser modificada de muchas maneras por los expertos en la técnica.

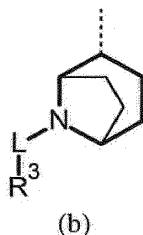
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene fórmula (IA)



o una forma estereoisomérica del mismo, en la que

R^A representa un radical (b):



en el que

L se selecciona del grupo que consiste en $>CH_2$, $>CH(CH_3)$, $>CH(CF_3)$ y $-CH_2CH_2-$; y

R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} ; arilo y Het; en el que

arilo representa un fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; $-CN$; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente;

Het es

(a) un radical heteroarilo de 5 miembros seleccionado de tiofenilo y pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes alquilo C_{1-4} seleccionados independientemente; o

(b) un radical heteroarilo de 6 miembros seleccionado de piridilo y pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; $-CN$; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; cicloalquilo C_{3-6} ; y 1-piperidinilo; o

(c) un radical heteroarilo de 9 o 10 miembros seleccionado del grupo que consiste en 1H-indolilo, benzofuranilo, 1H-indazolilo, 1,3-benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo e isoquinolinilo; cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente alquilo C_{1-4} ; o

(d) tetrahidropiranilo;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

L se selecciona del grupo que consiste en $>CH_2$ y $>CH(CH_3)$; y

R^3 se selecciona del grupo que consiste en arilo y Het; en el que

arilo representa un fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; $-CN$; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente;

Het es un radical heteroarilo de 6 miembros seleccionado de piridilo y pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; $-CN$; alquilo C_{1-4}

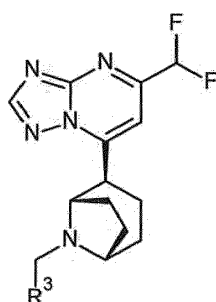
opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; cicloalquilo C₃₋₆; y 1-piperidinilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que

L se selecciona del grupo que consiste en >CH₂ y >CH(CH₃); y

R³ es un radical heteroarilo de 6 miembros seleccionado de piridilo y pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; -CN; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; cicloalquilo C₃₋₆; y 1-piperidinilo.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene la fórmula (I-b)



(I-b).

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo; -CN; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente.

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, para su uso como medicamento.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado del grupo de trastornos y afecciones psicóticas; trastornos de ansiedad; trastornos del movimiento; drogadicción; trastornos del estado de ánimo; trastornos neurodegenerativos; trastornos o afecciones que comprenden como síntoma una deficiencia en la atención y/o las funciones intelectuales; trastornos relacionados con la adquisición y consolidación de la memoria; apoplejía; y trastorno autista.

9. Un compuesto o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que

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

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

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

los trastornos relacionados con sustancias se seleccionan del grupo de alcoholismo; alcoholismo agudo; abstinencia alcohólica; delirio de abstinencia alcohólica; trastorno psicótico inducido por alcohol; anfetaminomanía; abstinencia de anfetaminas; cocaínomanía; abstinencia de cocaína; nicotinomanía; abstinencia de nicotina; dependencia de opioides y abstinencia de opioides;

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

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

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

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

20 10. Un proceso para preparar una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 6, **caracterizado por que** se mezcla íntimamente un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

25 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en combinación con un agente farmacéutico adicional para su uso en el tratamiento o prevención de una afección citada en una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9.

12. Un producto que comprende

30 (a) un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; y

(b) un agente farmacéutico adicional,

35 como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o prevención de una afección citada en una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9.