

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 553**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/04** (2006.01)

**C07D 403/04** (2006.01)

**C07D 413/04** (2006.01)

**C07D 407/14** (2006.01)

**A61K 31/541** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07764480 .5**

96 Fecha de presentación: **10.07.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2057153**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.05.2009**

54 Título: **Derivados (3-aril-piperazina-1-ilo) de 6,7-dialcoxiquinazolina, 6,7-dialcoxifitalazina y 6,7-dialcoxiisoquinolina**

30 Prioridad:

**10.07.2006 DK 200600951**

**10.07.2006 US 819855 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

**11.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**11.12.2012**

73 Titular/es:

**H. LUNDBECK A/S (100.0%)**

**OTTILIAVEJ 9**

**2500 VALBY-COPENHAGEN, DK**

72 Inventor/es:

**KEHLER, JAN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 392 553 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

Derivados (3-aril-piperazina-1-ilo) de 6,7-dialcoxiquinazolina, 6,7-dialcoxifitalazina y 6,7-dialcoxiisoquinolina

**Campo de la invención**

5 La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de la enzima PDE10A, y como tales son útiles para tratar los trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos asociados. La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas y métodos para tratar dichos trastornos utilizando los compuestos de la invención.

**Antecedentes de la invención**

10 Los nucleótidos cíclicos, monofosfato de adenosina cíclica (cAMP) y monofosfato de guanosina cíclica (cGMP) funcionan como mensajeros secundarios intracelulares que regulan un vasto ordenamiento de procesos en las neuronas. Los cAMP y cGMP intracelulares se generan por las adenil-ciclasas y guanil-ciclasas, y se degradan por las fosfodiesterasas (PDE) de los nucleótidos cíclicos. Los niveles intracelulares de cAMP y cGMP se controlan por señalización intracelular, y la estimulación/represión de las adenil-ciclasas y guanil-ciclasas en respuesta a la activación de GPCR es un modo bien caracterizado de controlar las concentraciones de nucleótidos cíclicos (Antoni, F. A. *Front. Neuroendocrinol.* 2000, 21(2), 103-132). En las neuronas, esto incluye la activación de las cinasas dependientes de cAMP y cGMP y la subsiguiente fosforilación de las proteínas implicadas en la regulación aguda de la transmisión sináptica así como en la diferenciación y supervivencia neuronal.

20 Hay 21 genes de fosfodiesterasas que se pueden dividir en 11 familias de genes. Hay diez familias de adenil-ciclasas, dos de guanil-ciclasas, y once de fosfodiesterasas. Las PDE son una clase de enzimas intracelulares que regulan los niveles de cAMP y cGMP mediante la hidrólisis del nucleótido cíclico en sus respectivos monofosfatos de nucleótido. Algunas PDE degradan los cAMP, algunas los cGMP y algunas ambos. La mayor parte de las PDEs tienen una expresión relativamente dispersada y desempeñan papeles en muchos tejidos, mientras que algunas están más espacialmente restringidas.

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

30 La PDE10A de ratón es el primer miembro de la familia PDE10 de fosfodiesterasas (Fujishige, K. *et al. J. Biol. Chem.* 1999, 274, 18438-18445 y Loughney, K. *et al. Gene* 1999, 234, 109-117) y se han identificado variantes de corte y empalme en N-terminal tanto de genes de la rata como de genes humanos (Kotera, J. *et al. Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1999, 261, 551-557 y Fujishige, K. *et al. Eur. J. Biochem.* 1999, 266, 1118-1127). Hay un alto grado de homología entre especies. La PDE10A se localiza únicamente en los mamíferos en relación con otras familias PDE. El mRNA de la PDE10 está altamente expresado en los testículos y en el cerebro (Fujishige, K. *et al. Eur J Biochem.* 1999, 266, 1118-1127; Soderling, S. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999, 96, 7071-7076 y Loughney, K. *et al. Gene* 1999, 234,109-117). Estos estudios indican que dentro del cerebro, la expresión de PDE10 es más alta en el cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen), núcleo accumbens y tubérculo olfatorio. Más recientemente, se ha hecho un análisis del modelo de expresión en el cerebro de roedor del mRNA de PDE10A (Seeger, T.F. *et al. Abst. Soc. Neurosci.* 2000, 26, 345.10) y proteína PDE10A (Menniti, F.S. *et al. William Harvey Research Conference 'Phosphodiesterase in Health and Disease'*, Porto, Portugal, Dec. 5-7, 2001).

40 La PDE10A se expresa a niveles altos por las neuronas espinosas mediales (MSN) del núcleo caudado, núcleo accumbens y las correspondientes neuronas del tubérculo olfatorio. Esto constituye el núcleo del sistema de ganglios basales. Las MSN desempeñan un papel en un bucle ganglio-tálamo-cortical cortical-basal, que integra el aporte cortical/talámico convergente, y que vuelve a enviar esta información integrada a la corteza. Además, las MSN expresan dos clases funcionales de neuronas: la clase D<sub>1</sub> que expresa los receptores D<sub>1</sub> de dopamina y la clase D<sub>2</sub> que expresa los receptores D<sub>2</sub> de dopamina. La clase D<sub>1</sub> de neuronas es parte de la ruta de salida estriatal 'directa', que funciona ampliamente para facilitar las respuestas de comportamiento. La clase D<sub>2</sub> de neuronas es parte de la ruta de salida estriatal 'indirecta', que funciona para suprimir las respuestas de comportamiento que compiten con las que son facilitadas por la ruta 'directa'. Estas rutas competidoras actúan como el freno y el acelerador de un coche. A simple vista, la limitación de movimiento en la enfermedad de Parkinson resulta de la sobreactividad de la ruta 'indirecta', mientras que el exceso de movimiento en trastornos tales como la enfermedad de Huntington representa una sobreactividad de la ruta directa. La regulación por la PDE10A de la señalización de cAMP y/o cGMP en el compartimento dendrítico de estas neuronas puede estar implicada en la filtración del aporte córtico/talámico en las MSN. Además, la PDE10A puede estar implicada en la regulación de la liberación de GABA en la *substantia nigra* y en el *globus pallidus* (Seeger, T.F. *et al. Brain Research*, 2003, 985, 113-126).

55 El antagonismo del receptor D<sub>2</sub> de dopamina está bien establecido en el tratamiento de la esquizofrenia. Desde la década de 1950, el antagonismo del receptor D<sub>2</sub> de dopamina ha sido el pilar del tratamiento de las psicosis y todos los fármacos antipsicóticos eficaces antagonizan a los receptores D<sub>2</sub>. Los efectos de D<sub>2</sub> es probable que estén mediados principalmente por las neuronas del cuerpo estriado, núcleo accumbens y tubérculo olfatorio, ya que estas

áreas reciben las proyecciones dopaminérgicas más densas y tienen la expresión más fuerte de los receptores D<sub>2</sub> (Konradi, C. and Heckers, S. *Society of Biological Psychiatry*, 2001, 50, 729-742). El agonismo del receptor D<sub>2</sub> de dopamina lleva a una disminución de los niveles de cAMP en las células cuando es expresado por la inhibición de la adenilato-ciclasa, y este es un componente de señalización de D<sub>2</sub> (Stoof, J.C. and Keabian J.W. *Nature* 1981, 294, 366-368 y Neve, K. A. *et al.* *Journal of Receptors and Signal Transduction* 2004, 24(3), 165-205). Inversamente, el antagonismo del receptor D<sub>2</sub> aumenta de un modo efectivo los niveles de cAMP, y este efecto podría ser imitado por la inhibición de las fosfodiesterasas que degradan el cAMP.

La mayor parte de los 21 genes de fosfodiesterasas están ampliamente expresados; por lo que es probable que la inhibición tenga efectos secundarios. Puesto que la PDE10A, en este contexto, tiene el perfil de expresión deseado con alta y relativamente específica expresión en las neuronas del cuerpo estriado, núcleo accumbens y tubérculo olfatorio, la inhibición de la PDE10A es probable que tenga efectos similares al antagonismo del receptor D<sub>2</sub> y por tanto que tenga efectos antipsicóticos.

Aunque se espera que la inhibición de la PDE10A imite al antagonismo del receptor D<sub>2</sub> en parte, se puede esperar que tenga un perfil diferente. El receptor D<sub>2</sub> tiene componentes de señalización además del cAMP (Neve, K. A. *et al.* *Journal of Receptors and Signal Transduction* 2004, 24(3), 165-205), por lo que la interferencia con cAMP por la inhibición de PDE10A puede modular negativamente más bien que antagonizar directamente la señalización de dopamina por los receptores D<sub>2</sub>. Esto puede reducir el riesgo de los efectos secundarios extrapiramidales que se observan con un fuerte antagonismo de D<sub>2</sub>. A la inversa, la inhibición de la PDE10A puede tener algunos efectos no observados con el antagonismo del receptor D<sub>2</sub>. La PDE10A se expresa también en los receptores D<sub>1</sub> que se expresan en las neuronas estriatales (Seeger, T.F. *et al.* *Brain Research*, 2003, 985, 113-126). Puesto que el agonismo del receptor D<sub>1</sub> lleva a la estimulación de la adenilato-ciclasa y produce un aumento de los niveles de cAMP, la inhibición de la PDE10A es probable que también tenga efectos que imiten el agonismo del receptor D<sub>1</sub>. Finalmente, la inhibición de la PDE10A no sólo aumentará el cAMP en las células, sino que se podría esperar también que aumente los niveles de cGMP, puesto que la PDE10A es una fosfodiesterasa con especificidad dual. El cGMP activa una serie de proteínas diana en células tales como cAMP y también interactúa con las rutas de señalización del cAMP. En conclusión, la inhibición de la PDE10A es probable que imite el antagonismo del receptor D<sub>2</sub> en parte y por tanto tiene efecto antipsicótico, pero el perfil podría diferir del observado con los antagonistas clásicos del receptor D<sub>2</sub>.

El inhibidor de la PDE10A, la papaverina, se muestra como activo en varios modelos antipsicóticos. La papaverina potenció el efecto cataléptico del antagonista del receptor D<sub>2</sub> haloperidol en las ratas, pero no produjo la catalepsia por sí misma (documento WO 03/093499). La papaverina redujo la hiperactividad en las ratas inducida por PCP (fenciclidina), mientras que la reducción de la hiperactividad inducida por la anfetamina fue insignificante (documento WO 03/093499). Estos modelos sugieren que la inhibición de la PDE10A tiene el potencial antipsicótico clásico que se podría esperar de consideraciones teóricas. El documento WO 03/093499 describe además el uso de inhibidores selectivos de la PDE10 para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados. Además, la inhibición de la PDE10A invierte los déficits subcrónicos, inducidos por la PCP, en el desplazamiento de la atención en las ratas (Rodefer, *et al.* *Eur. J. Neurosci.* 2005, 4, 1070-1076). Este modelo sugiere que la inhibición de la PDE10A puede aliviar los déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia.

Por consiguiente, el aumento de la señal por elevación de cAMP y cGMP puede ser inducido por la administración de inhibidores de la PDE10A para tratar los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados. Los inhibidores de la PDE10A de la presente invención se espera que sirvan como terapias para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados y pueden tener el beneficio de no tener efectos secundarios no deseados, que están asociados con las terapias actuales en el mercado.

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

El documento WO 05/113517 describe compuestos estereoespecíficos de benzodiazepina como inhibidores de las fosfodiesterasas, especialmente los tipos 2 y 4, y la prevención y tratamiento de patologías que implican un trastorno central y/o periférico. El documento WO 02/88096 describe derivados de benzodiazepina y sus usos como inhibidores de las fosfodiesterasas, especialmente tipo 4 en el campo terapéutico. El documento WO 04/41258 describe derivados de benzodiazepina y sus usos como inhibidores de las fosfodiesterasas, especialmente tipo 2 en el campo terapéutico.

Las pirrolodihidroisoquinolinas y sus variantes se describen como inhibidores de la PDE10 en los documentos WO 05/03129 y WO 05/02579. Las quinazolinas e isoquinolinas sustituidas con piperidinilo que sirven como inhibidores de la PDE10 están descritas en el documento WO 05/82883. El documento WO 06/11040 describe compuestos de quinazolina e isoquinolina sustituidas que sirven como inhibidores de la PDE10. El documento US20050182079 describe derivados de quinazolina e isoquinolina sustituidas con tetrahidroisoquinolinilo que sirven como inhibidores efectivos de las fosfodiesterasas (PDE). En particular, el documento US20050182079 se refiere a dichos compuestos, que son inhibidores selectivos de la PDE-10. Análogamente, el documento US20060019975 describe

derivados de quinazolina e isoquinolina con piperidina que sirven como inhibidores efectivos de las fosfodiesterasas (PDE). El documento US20060019975 se refiere también a compuestos que son inhibidores selectivos de la PDE10.

El documento WO 06/028957 describe derivados de cinolina como inhibidores de las fosfodiesterasas tipo 10 para el tratamiento de síndromes psiquiátricos y neurológicos.

- 5 Sin embargo, estas descripciones no pertenecen a compuestos que comprenden quinazolina, ftalazina o isoquinolina unidas a 2-arilpiperazina mediante un enlace N-C; habiendo sido encontrado ahora por los autores de esta invención que dichos compuestos son inhibidores altamente activos de la enzima PDE10A. Tales compuestos pueden ofrecer alternativas a los tratamientos actuales del mercado para los trastornos neurodegenerativos y/o psiquiátricos, que no son eficaces en todos los pacientes. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de métodos  
10 alternativos de tratamiento.

### Sumario de la invención

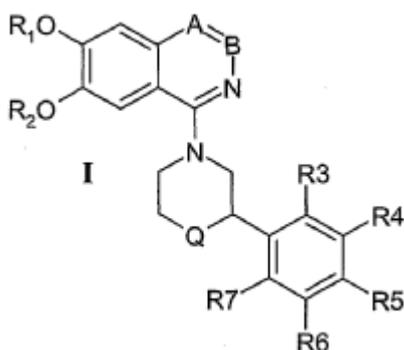
El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que son inhibidores de la enzima PDE10A.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos con actividades tales que tienen mejor solubilidad, estabilidad metabólica y/o biodisponibilidad en comparación con los compuestos de la técnica anterior.

- 15 Otro objetivo de la invención es proporcionar un tratamiento eficaz, en particular un tratamiento a largo plazo, de un paciente humano, sin causar los efectos secundarios típicamente asociados con las terapias actuales para los trastornos neurológicos y psiquiátricos.

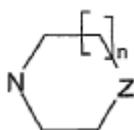
Otros objetivos de la invención quedarán claros después de leer la presente memoria descriptiva.

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



20 en la que

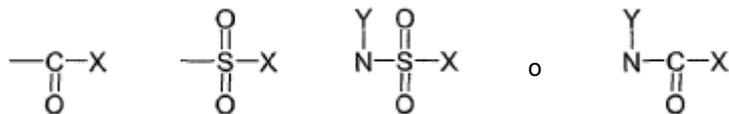
- Q es NH
- A y B se seleccionan independientemente de CH y N con la condición de que A y B no son ambos N al mismo tiempo
- 25 • R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>
- R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente de:
  - H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxicicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxi (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, hidroxiheterocicloalquilo, y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heterocicloalquilo, en los que cada resto cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) o heterocicloalquilo puede estar independientemente sustituido con uno a tres alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
  - un grupo -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, en el que R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo;
  - un heterociclo alifático de 6-7 miembros:



35

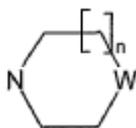
en el que n es 1 o 2 y Z es oxígeno o NR<sub>10</sub>, en el que R<sub>10</sub> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o

- o una cetona, sulfona, éster, amida, éster sulfónico o sulfonamida, seleccionado de



donde Y es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y X se selecciona de:

- 5
- un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido o sustituido con uno o más halógenos,
  - -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido o sustituido con uno o más halógenos,
  - un grupo -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, donde R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, o
  - un heterociclo alifático de 6-7 miembros:



en el que n es 1 o 2; y W es oxígeno o NR<sub>13</sub>, donde R<sub>13</sub> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o

- R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente nitro, o
  - dos sustituyentes adyacentes seleccionados de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un anillo saturado o insaturado de 5-7 miembros, que contiene carbono y opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O o S, y opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los tres sustituyentes restantes seleccionados de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, que no forman parte del anillo, se seleccionan independientemente como se ha indicado antes.
- 15

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 En una realización particular, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I en la forma de un único enantiómero, un único diastereoisómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de diastereoisómeros, o un polimorfo.

En realizaciones separadas de la invención, el compuesto se selecciona de uno de los compuestos específicos descritos en la Sección experimental.

25 La invención proporciona un compuesto de la fórmula I, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, para uso como un medicamento.

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

30 La invención proporciona además el uso de un compuesto de la fórmula I, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos o psiquiátricos.

Además, en otro aspecto más la presente invención proporciona un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno neurodegenerativo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I. En otro aspecto más la presente invención proporciona un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno psiquiátrico, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I.

35

### Descripción detallada de la invención

#### Definición de sustituyentes

Como se usa en la presente invención, los términos "halo" y "halógeno" se usan de modo intercambiable y se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

Además, el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono inclusive. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero sin limitarse a ellos, metilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo y n-hexilo. Similarmente, el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a cuatro átomos de carbono inclusive. La expresión "hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como se ha definido antes, que está sustituido con un grupo hidroxilo. El término "halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como se ha definido antes, que está sustituido con hasta tres átomos de halógeno.

La expresión "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo alcoxi saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono inclusive con una valencia libre sobre el oxígeno. Ejemplos de tales grupos incluyen, pero sin limitarse a ellos, metoxi, etoxi, n-butoxi, 2-metil-pentoxi y n-hexiloxi. El término "haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como se ha definido antes, que está sustituido con hasta tres átomos de halógeno. El término "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como se ha definido antes, que está sustituido con un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como se ha definido antes.

El término "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>" se refiere típicamente a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El término "hidroxicicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>" se refiere a cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> como se ha definido antes, que está sustituido con un grupo hidroxilo. La expresión "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)" se refiere a un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> como se ha definido antes, que está sustituido con un alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada. El término "cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>" se refiere típicamente a ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptoxi y ciclooctoxi en los que la valencia libre está sobre el átomo de oxígeno.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo de cuatro a ocho miembros que contiene átomos de carbono y hasta tres átomos de N, O o S con la condición de que el anillo de cuatro a ocho miembros no contenga átomos adyacentes de O o de S. La valencia libre está sobre el heteroátomo o sobre el átomo de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero sin limitarse a ellos, azetidino, oxetano, piperazino, morfolino, tiomorfolino y [1,4]diazepano. El término "hidroxiheterocicloalquilo" se refiere a un heterocicloalquilo como se ha definido antes, que está sustituido con un grupo hidroxilo. El término "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heterocicloalquilo" se refiere a un heterocicloalquilo como se ha definido antes, que está sustituido con un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Adicionalmente, la presente invención proporciona además ciertas realizaciones de la invención, que se describen a continuación

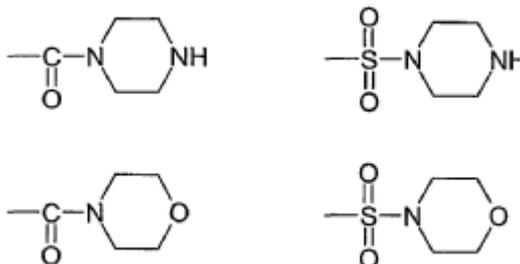
La fórmula I define los compuestos de la presente invención por las variables A y B del anillo, y por los sustituyentes R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>.

Para cada una de las 3 combinaciones siguientes de variables del anillo la presente invención comprende además realizaciones individuales de los compuestos de la fórmula I:

A =	B =
CH	N
CH	CH
N	CH

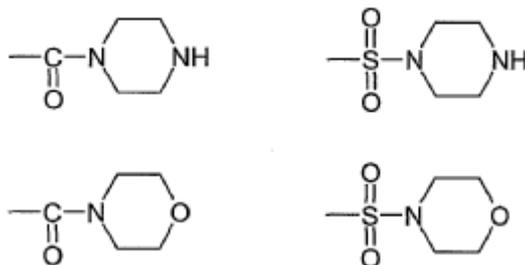
En una realización R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, tal como metilo. Típicamente, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son los dos metilo.

En una realización, R<sub>3</sub> se selecciona de hidrógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o halógeno, tal como hidrógeno, metoxi, cloro y bromo; o una carboxamida o sulfonamida seleccionada de:



Típicamente R<sub>3</sub> es hidrógeno.

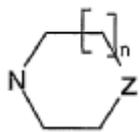
En otra realización de la invención, R<sub>4</sub> se selecciona de hidrógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno o nitro tal como hidrógeno, metoxi, cloro, bromo y nitro, o una carboxamida o sulfonamida seleccionada de:



Típicamente R<sub>4</sub> es hidrógeno o metoxi.

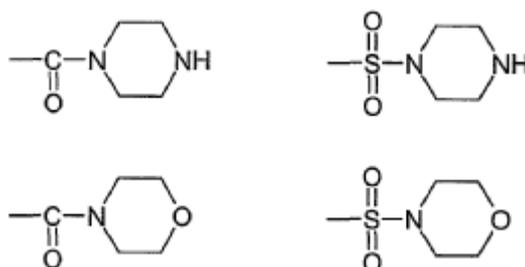
5 En otra realización más R<sub>5</sub> se selecciona de:

- H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro o
- un grupo amino -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, en el que R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, o
- un heterociclo alifático de 6-7 miembros:



10

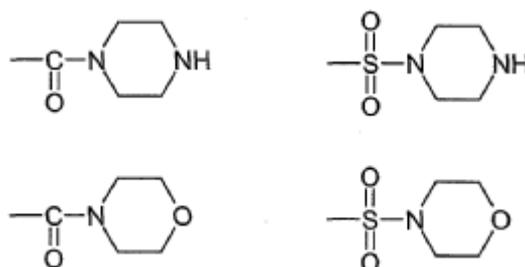
en el que n es 1 o 2 y Z es oxígeno o NR<sub>10</sub>, donde R<sub>10</sub> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o una carboxamida o sulfonamida seleccionada de:



15

tal como hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, nitro, dimetilamino, morfolino. Típicamente R<sub>5</sub> es hidrógeno, metilo, dimetilamino, metoxi, flúor, cloro o trifluorometilo.

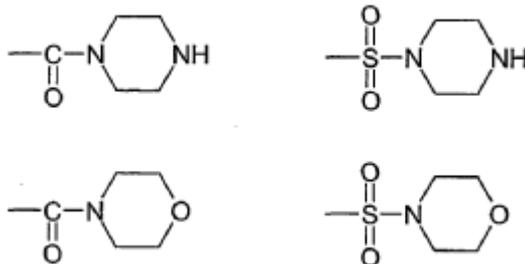
En otra realización, R<sub>6</sub> se selecciona de hidrógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno o nitro tal como hidrógeno, metoxi, cloro, bromo y nitro, o una carboxamida o sulfonamida seleccionada de:



Típicamente R<sub>6</sub> es hidrógeno o metoxi.

20

En una realización, R<sub>7</sub> se selecciona de hidrógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o halógeno, tal como hidrógeno, metoxi, cloro y bromo; o una carboxamida o sulfonamida seleccionada de:



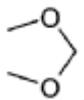
Típicamente R<sub>7</sub> es hidrógeno.

- 5 En otra realización dos sustituyentes adyacentes seleccionados de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> pueden formar, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo saturado o insaturado de 5-7 miembros, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O o S, tal como un anillo de cinco miembros que contiene dos átomos de oxígeno, o un anillo de seis miembros que contiene solamente átomos de carbono.

En una realización más, dos de los cinco R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son H. Típicamente tres a cuatro de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son H.

- 10 En una realización preferida uno a tres de R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> o R<sub>6</sub> son sustituyentes donadores de electrones tales como alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, donde R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, tal como metoxi, metilo, etilo, dimetilamino y morfolino.

En otra realización dos sustituyentes adyacentes se seleccionan de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> pueden formar, junto con el anillo aromático al que están unidos, un anillo saturado de 5 miembros, que contiene dos átomos de oxígeno:

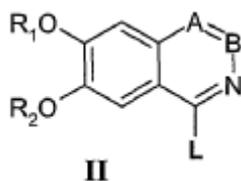


- 15 En otra realización más dos sustituyentes adyacentes seleccionados de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> pueden formar, junto con el anillo aromático al que están unidos, un anillo aromático de 6 miembros:

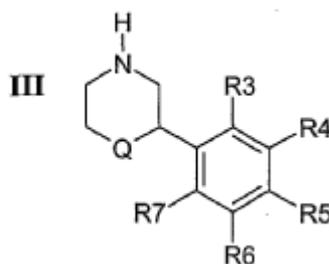


o sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 20 Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



en la que L es un grupo saliente seleccionado de Cl, Br, I, OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, y A, B, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido antes; con un compuesto de la fórmula III:



- 25 bien como la base o libre o bien como una sal de adición de la misma; donde Q, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son como se ha definido antes; en un disolvente neto, o en un disolvente inerte o mezcla de disolventes, a una temperatura entre 0 y

aproximadamente 200 °C, opcionalmente en presencia de una base, seguido por el tratamiento y aislamiento del producto de la fórmula I, como su base libre o como una sal de adición de la misma.

5 En una realización de la presente invención el disolvente utilizado para la preparación de los compuestos de la fórmula I es tolueno o mezclas de tolueno con un disolvente prótico tal como 2-propanol, preferiblemente una mezcla 1:1 de tolueno y 2-propanol.

En otra realización de la presente invención la base utilizada para la preparación de los compuestos de la fórmula I es carbonato de potasio.

En otra realización más de la presente invención la temperatura de reacción preferida utilizada para la preparación de los compuestos de la fórmula I es 180 °C.

10 En una realización más el procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III en presencia de una base alcóxido, tal como *tert*-butóxido de sodio, y un catalizador de paladio preparado *in situ* mezclando una fuente de paladio (II) tal como Pd(OAc)<sub>2</sub> o Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> con un ligando de bifosfina tal como BINAP (esto es, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo), en un disolvente de reacción adecuado tal como tolueno, seguido por el calentamiento de la mezcla de reacción a 50-150 °C durante 3-12 horas, típicamente durante 7 horas a 100 °C.

Sales farmacéuticamente aceptables

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

20 Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen los ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metanosulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilensalicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ácidos teofilin-acético, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina y similares.

25 Otros ejemplos de sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables listadas en Berge, S.M. *et al.*, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia.

Además, los compuestos de esta invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de esta invención.

35 Las formas racémicas se pueden resolver en los antípodas ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de sus sales diastereoisómeras con un ácido ópticamente activo, y liberando el compuesto amino ópticamente activo por tratamiento con una base. La separación de dichas sales diastereoisómeras se puede conseguir, por ejemplo, por cristalización fraccionada. Los ácidos ópticamente activos adecuados para este fin pueden incluir, pero sin limitarse a ellos los ácidos d- o l-tartárico, mandélico o canforsulfónico. Otro método para resolver los racematos en los antípodas ópticos se basan en la cromatografía sobre una matriz ópticamente activa.

40 Los compuestos de la presente invención se pueden resolver también por la formación y separación, por ejemplo separación cromatográfica, de derivados diastereoisómeros a partir de reactivos de derivatización quiral, tales como un reactivo alquilante quiral o acilante quiral, seguido por la escisión del auxiliar quiral.

Se pueden utilizar métodos adicionales para la resolución de isómeros ópticos, conocidos por los expertos en la técnica. Tales métodos incluyen los expuestos por J. Jaques, A. Collet and S. Wilen en *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley and Sons, New York 1981. También se prepararon los compuestos ópticamente activos a partir de materiales de partida ópticamente activos.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos específicos descritos en la Sección experimental y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en combinación con vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis única o en dosis múltiples. Las composiciones farmacéuticas

según la invención pueden ser formuladas con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como con otros adyuvantes y excipientes conocidos de acuerdo con las técnicas convencionales tales como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>th</sup> Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

5 Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas específicamente para administración por cualquier vía adecuada tal como las vías oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (que incluye las vías bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (que incluye las vías subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica). Se debe apreciar que la vía dependerá de la condición general y la edad del sujeto a tratar, de la naturaleza de la enfermedad a tratar y del ingrediente activo.

10 Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas farmacéuticas sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, comprimidos para chupar, polvos y gránulos. Cuando sea apropiado, se pueden preparar las composiciones con recubrimientos tales como los recubrimientos entéricos o pueden ser formuladas de tal modo que proporcionen la liberación controlada del ingrediente activo tal como la liberación sostenida o prolongada según métodos bien conocidos en la técnica. Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

15 Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables acuosas y no acuosas estériles así como polvos estériles para ser reconstituidos en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de su uso. Otras formas de administración adecuadas incluyen, pero sin limitarse a ellas, supositorios, pulverizaciones, pomadas, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos e implantes.

20 Las dosis orales típicas varían desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Las dosis orales típicas varían también desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día. Las dosis orales típicas varían adicionalmente desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día. Las dosis orales se administran usualmente en una o más dosis, típicamente, una a tres dosis al día. La dosis exacta dependerá de la frecuencia y modo de administración, del sexo, edad, peso y condición general del sujeto a tratar, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratar y las enfermedades concomitantes a tratar y de otros factores evidentes para los expertos en la técnica.

25 Las formulaciones también se pueden presentar como una forma farmacéutica unitaria por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Con fines ilustrativos, una forma farmacéutica unitaria típica para administración oral puede contener desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 500 mg, o desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 200 mg.

30 Para las vías parenterales tales como administración intravenosa, intratecal, intramuscular y similar, las dosis típicas están en el orden de la mitad de la dosis empleada para administración oral.

35 La presente invención proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I y al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una realización de la presente invención, el compuesto utilizado en el procedimiento mencionado antes es uno de los compuestos específicos descritos en la Sección experimental.

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

45 Para administración parenteral, se pueden emplear soluciones de los compuestos de la fórmula I en solución acuosa, propilenglicol acuoso, vitamina E o aceite de sésamo o de cacahuete, estériles. Tales soluciones acuosas deben estar suficientemente tamponadas si es necesario y el diluyente líquido se hace primero isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los compuestos de la fórmula I se pueden incorporar fácilmente en medios acuosos estériles conocidos utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica.

50 Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o agentes de carga sólidos inertes, soluciones acuosas estériles y diferentes disolventes orgánicos. Los ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar-agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres de celulosa con alquilo inferior. Los ejemplos de vehículos líquidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. Similarmente, el vehículo o diluyente pueden incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas combinando los compuestos de la fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable se administran entonces fácilmente en una variedad de formas farmacéuticas adecuadas para las vías de

administración descritas. Las formulaciones se pueden presentar en dosis farmacéuticas conocidas en el arte de la farmacia.

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

10 Si se utiliza un vehículo sólido para administración oral, la preparación se puede comprimir, llenar en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o de pelet o puede estar en la forma de una pastilla o comprimido para chupar. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente pero estará en el intervalo de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g por unidad de dosis. Si se utiliza un vehículo líquido, la preparación puede estar en la forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por métodos convencionales en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar comprimidos mezclando el ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes ordinarios y seguidamente comprimiendo la mezcla en una máquina de comprimir convencional para preparar comprimidos. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas, y similares. Se pueden usar otros adyuvantes o aditivos usualmente utilizados para fines tales como dar coloración, aromatizar, conservar etc. con la condición de que sean compatibles con los ingredientes activos.

#### 20 Tratamiento de trastornos

Como se ha mencionado antes, los compuestos de la fórmula I son inhibidores de la enzima PDE10A y como tales son útiles para tratar los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados. La presente invención proporciona un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno neurodegenerativo seleccionado de un trastorno de cognición o un trastorno de movimiento que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I.

30 Esta invención proporciona también un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno psiquiátrico, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I. Los ejemplos de trastornos psiquiátricos que se pueden tratar según la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, esquizofrenia, por ejemplo del tipo paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada, o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo de tipo delirante o de tipo depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo psicosis inducida por alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides, o fenciclidina; trastorno de la personalidad de tipo paranoide; y trastorno de la personalidad de tipo esquizoide; y el trastorno de ansiedad se selecciona de trastorno de pánico; agorafobia; una fobia específica; fobia social; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de estrés post-traumático; trastorno de estrés agudo; y trastorno de ansiedad generalizada.

40 La presente invención proporciona un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno de cognición, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I. Los ejemplos de trastornos de cognición que se pueden tratar según la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, la enfermedad de Alzheimer, demencia por multi-infartos, demencia alcohólica o demencia relacionada con otros fármacos, demencia asociada con tumores intracraneales o trauma cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o con la enfermedad de Parkinson, o demencia relacionada con el SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno de estrés post-traumático; retraso mental; un trastorno de aprendizaje, por ejemplo trastorno de lectura, trastorno para las matemáticas, o un trastorno de expresión escrita; trastorno de déficit de atención/hiperactividad; y deterioro cognitivo relacionado con la edad.

45 Esta invención proporciona también un método para tratar un trastorno de movimiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I. Los ejemplos de trastornos de movimiento que pueden ser tratados según la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, la enfermedad de Huntington y la discinesia asociada con la terapia agonista de dopamina. Esta invención proporciona además un método para tratar un trastorno de movimiento seleccionado de la enfermedad de Parkinson y el síndrome de las piernas inquietas, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I.

50 Esta invención proporciona también un método para tratar un trastorno del estado de ánimo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I. Los ejemplos de trastornos del estado de ánimo y episodios del estado de ánimo que pueden ser tratados según la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, episodio depresivo mayor de tipo leve, moderado o grave, un episodio maníaco o mixto del estado de ánimo, un episodio hipomaníaco del estado de ánimo; un episodio depresivo con características típicas; un episodio depresivo con características melancólicas; un episodio depresivo con características catatónicas; un episodio del estado de ánimo con aparición postpartum; depresión post-ictus;

trastorno depresivo mayor; trastorno distímico; trastorno depresivo menor; trastorno premenstrual disfórico; trastorno depresivo post-psicótico de esquizofrenia; un trastorno depresivo mayor superpuesto con un trastorno psicótico tal como trastorno delirante o esquizofrenia; un trastorno bipolar, por ejemplo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, y trastorno ciclotímico. Se entiende que un trastorno del estado de ánimo es un trastorno psiquiátrico.

- 5 La invención proporciona también el uso de un compuesto de la fórmula I o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos o psiquiátricos en el que el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, demencia por multi-infartos, demencia alcohólica o demencia relacionada con otros fármacos, demencia asociada con tumores intracraneales o trauma cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Parkinson, o demencia relacionada con el SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno de estrés post-traumático; retraso mental; un trastorno de aprendizaje, por ejemplo trastorno de lectura, trastorno para las matemáticas, o un trastorno de expresión escrita; trastorno de déficit de atención/hiperactividad; y deterioro cognitivo relacionado con la edad, y en el que el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, por ejemplo del tipo paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada, o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo de tipo delirante o de tipo depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo psicosis inducida por alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides, o fenciclidina; trastorno de la personalidad de tipo paranoide; y trastorno de la personalidad de tipo esquizoide.

- 20 La presente invención se entenderá mejora a partir de la Sección experimental que sigue. Sin embargo, los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que los métodos específicos y los resultados expuestos en ella son meramente ilustrativos de la invención que se describe de modo más completo en las reivindicaciones que siguen después.

#### Sección experimental

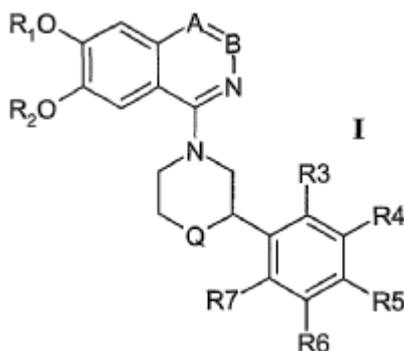
##### Métodos generales

- 25 Los datos analíticos de LC-MS se obtuvieron en un instrumento PE Sciex API 150EX equipado con fotoionización a presión atmosférica y un sistema de LC Shimadzu LC-8A/SLC-10A.

- 30 Columna: columna Waters Symmetry C18 de 30 X 4,6 mm con un tamaño de partícula de 3,5 µm; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (100:0,05) y B = agua/acetronitrilo/ácido trifluoroacético (5:95:0,03); Método: elución de gradiente lineal con 90 % de A a 100 % de B en 4 minutos y con un caudal de 2 mL/minuto. Se determinó la pureza por integración de los resultados de UV (254 nm) y señales del detector ELSD. Los tiempos de retención ( $t_R$ ) se expresan en minutos.

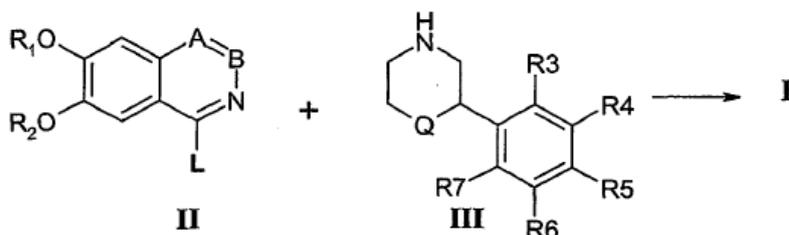
- La purificación por LC-MS preparativa se realizó en el mismo instrumento con ionización química a presión atmosférica. Columna: YMC ODS-A 50 X 20 mm con un tamaño de partícula de 5 µm; Método: elución de gradiente lineal con 80 % de A a 100 % de B en 7 minutos y con un caudal de 22,7 mL/minuto. La recogida de fracciones se realizó mediante detección por división del flujo (split-flow) MS.

- 35 Preparación de los compuestos de la invención



- 40 Los compuestos de la fórmula general I de la invención se pueden preparar como se describe en los siguientes esquemas de reacción. A menos que se indique otra cosa, en los esquemas de reacción y en el texto que sigue, R<sub>1</sub>-R<sub>7</sub>, A, B, Q, L, X, Y, Z y n son como se han definido antes. El Esquema 1 que sigue representa una reacción de acoplamiento entre un compuesto de la fórmula II y un derivado de 2-arilpiperazina, 2-ariltiomorfina o 2-arilmorfina de la fórmula III, para generar los compuestos sustituidos con dialcoxi de la fórmula I.

#### Esquema 1



Esta reacción se lleva a cabo típicamente en un disolvente tal como, por ejemplo, tolueno, opcionalmente en presencia de una base de carbonato, a un intervalo de temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 200 °C. Otros disolventes adecuados incluyen benceno, cloroformo, dioxano, acetato de etilo, 2-propanol y xileno. Alternativamente, se pueden usar mezclas de disolventes tales como tolueno/2-propanol. Preferiblemente se calientan los reactivos a reflujo en una mezcla de disolventes de tolueno y 2-propanol durante un período de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas, opcionalmente utilizando un horno de microondas.

La reacción representada en el Esquema 1 puede ser también realizada de forma conveniente de una manera catalizada por paladio. Típicamente, una mezcla de un compuesto de la fórmula II, un compuesto de la fórmula III y una fuente de paladio (II) tal como Pd(OAc)<sub>2</sub> o Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> se calienta en un disolvente apropiado tal como tolueno en presencia de un ligando de bisfosfina, tal como 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo "BINAP", y una base alcóxido tal como *tert*-butóxido de sodio. La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 7 horas, seguido por purificación del producto por HPLC preparativa para obtener el producto deseado.

Los compuestos preparados presentan todos una solubilidad acuosa satisfactoria.

Los materiales de partida de la fórmula II donde A = nitrógeno y B = carbono, esto es quinazolininas o están comercialmente disponibles o se pueden preparar como se describe en la bibliografía por ejemplo PC Int. Appl. 2003008388, 30 January 2003; US\_20060019975\_A1 y Wright, S. W., *et al.*, J. Med. Chem., 2002. 45: p. 3865-3877.

Los materiales de partida de la fórmula II donde A = carbono y B = nitrógeno esto es ftalazinas y los materiales de partida de la fórmula II donde A = B = carbono, esto es isoquinolininas o están comercialmente disponibles o se pueden preparar como se describe en la bibliografía por ejemplo J. Med. Chem. 1999, 42, 3860-3873, Weinstock, J. Org. Chem. 26, 3511 (1961); F.Elou and A.Deryckere, Helv. Chim. Acta 52, 1755 (1969); Patent; Pfizer Inc.; Publ: US4370328 A1 (1983/01/25), Appl.: US1980-170777 (1980/07/21).

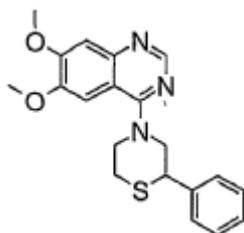
Los materiales de partida de la fórmula III o están comercialmente disponibles o se pueden preparar como se describe en la bibliografía por ejemplo Wolters, R.J. *et al.*; J. Pharm. Sci.; 63; 1974; 1379-1382, Busch, N. *et al.*; Eur. J. Med. Chem. China. Ther.; 11; 1976; 201-207, Ruano, J. L. *et al.* J. Org. Chem.; 57; 15; 1992; 4215-4224, J. Med. Chem. 1983, 26, p 254; Ref. Patent; Hokuriku Pharm.; DE 2718451; 1977; Chem. Abstr.; EN; 88; 89714; Blythin *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 3161.

El material de partida de la fórmula III se puede producir también siguiendo el siguiente procedimiento: Una mezcla en agitación de 0,03 equivalentes de Pd(OAc)<sub>2</sub> y 0,04 equivalentes de 1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno (dppf) en dimetilformamida se calentó a 50 °C durante 0,25 h. Después de enfriar, se añadieron 1 equivalente de la 2-cloropirazina, 1,1 equivalentes del ácido *areneboronac*, y 1,4 equivalentes de Et<sub>3</sub>N, y se agitó la mezcla a 90 °C durante 12 h. Después de enfriar, se concentró a sequedad la mezcla negra en el evaporador, y se recogió el producto en 50 mL de cloroformo, se lavó con 25 mL de solución de NH<sub>4</sub>OH diluida, y se concentró a sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía rápida para dar el producto puro de la fórmula III.

La invención descrita aquí se ilustra además por los siguientes ejemplos no limitantes.

### Ejemplo 1 (Muestra de referencia)

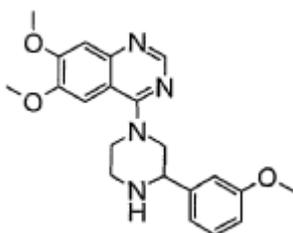
#### 1. 6,7-dimetoxi-4-(2-fenil-tiomorfolin-4-il)-quinazolina



- 5 Se añadieron 2-fenil-tiomorfolina (1 equivalente mol), 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina (1 equivalente mol) y carbonato de potasio (1 equivalente mol) a una mezcla 1:1 de tolueno y 2-propanol, que corresponde a una concentración final aproximadamente 0,5 molar. Se calentó la mezcla de reacción en un horno de microondas a 180 °C durante 15 minutos, y se filtró. Se separó el disolvente a vacío y se sometió el sólido resultante a purificación por LC-MS preparativa. Se recogieron las fracciones que contienen el producto, se reunieron y se evaporaron a vacío para dar el producto.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

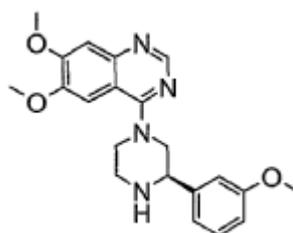
2. 6,7-dimetoxi-4-(3-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il)-quinazolina



10

Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(3-metoxifenil)-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

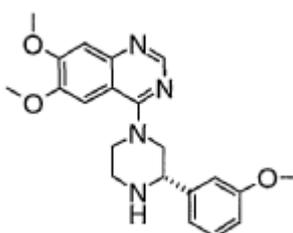
4. 6,7-dimetoxi-4-((R)-3-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il)-quinazolina



Se preparó el compuesto del título a partir de (R)-2-(3-metoxifenil)-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

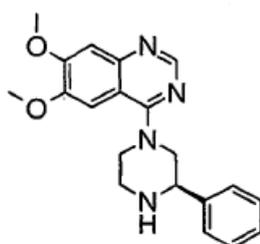
15

5. 6,7-dimetoxi-4-((S)-3-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il)-quinazolina



Se preparó el compuesto del título a partir de (S)-2-(3-metoxifenil)-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

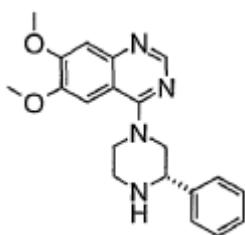
6. 6,7-dimetoxi-4-((R)-3-fenil-piperazin-1-il)-quinazolina



20

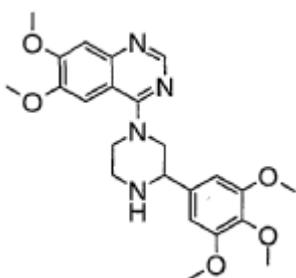
Se preparó el compuesto del título a partir de (R)-2-fenil-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

6. 6,7-dimetoxi-4-((S)-3-fenil-piperazin-1-il)-quinazolina



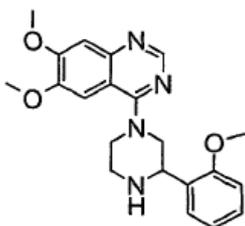
Se preparó el compuesto del título a partir de (S)-2-fenil-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

7. 4-[3-(3, 4, 5-trimetoxifenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina



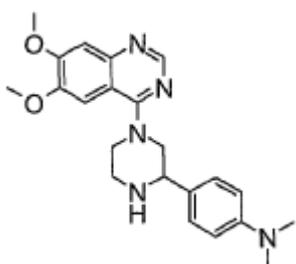
5 Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

8. 4-[3-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina



Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(2-metoxifenil)-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

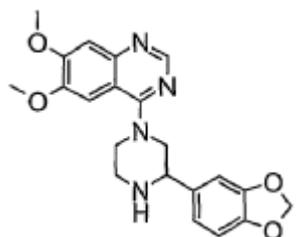
13. 4-[3-(4-dimetilaminofenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina



10

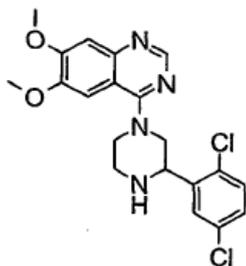
Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(4-dimetilaminofenil)-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

14. 4-[3-(3, 4-metiloendioxifenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina



Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(3,4-metilendioxifenil)-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

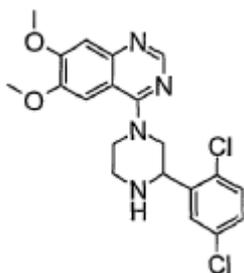
15. 4-[3-(2,5-diclorofenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina



Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(2,5-diclorofenil)-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

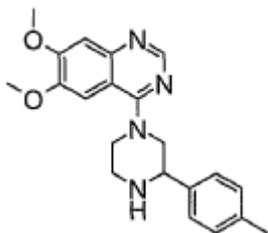
Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

5 17. 4-[3-(2,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina



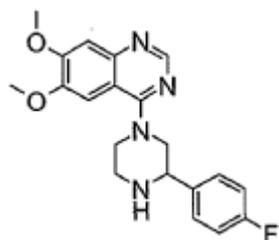
Se prepara el compuesto del título a partir de 2-(2,5-diclorofenil)-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

18. 4-[3-(4-metilfenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina



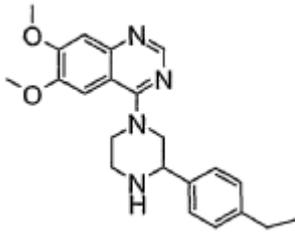
10 Se prepara el compuesto del título a partir de 2-(4-metilfenil)-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

19. 4-[3-(4-fluorofenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina



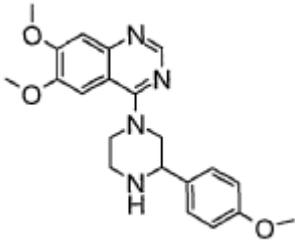
Se prepara el compuesto del título a partir de 2-(4-fluorofenil)-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

20. 4-[3-(4-etilfenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina



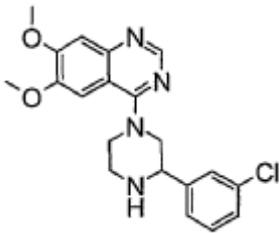
Se prepara el compuesto del título a partir de 2-(4-etilfenil)-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

21. *4-[3-(4-metoxifenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina*



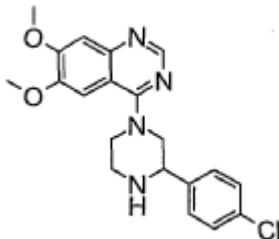
5 Se prepara el compuesto del título a partir de 2-(4-metoxifenil)-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

22. *4-[3-(3-clorofenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina*



Se prepara el compuesto del título a partir de 2-(3-clorofenil)-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

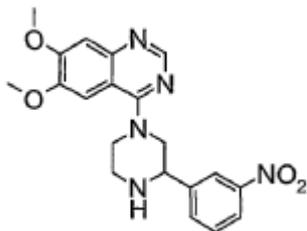
23. *4-[3-(4-clorofenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina*



10

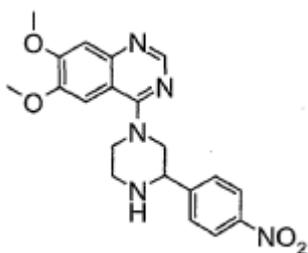
Se prepara el compuesto del título a partir de 2-(4-clorofenil)-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

24. *4-[3-(3-nitrofenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina*



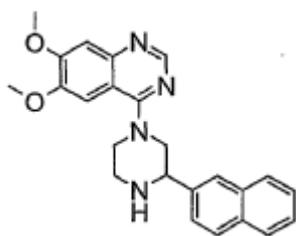
Se prepara el compuesto del título a partir de 2-(3-nitrofenil)-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

15 25. *4-[3-(4-nitrofenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina*



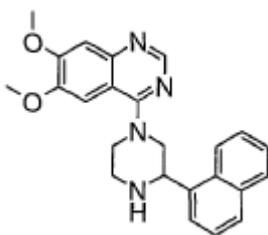
Se prepara el compuesto del título a partir de 2-(4-nitrofenil)-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

26. 6,7-dimetoxi-4-(3-naftalen-2-il-piperazin-1-il)-quinazolina



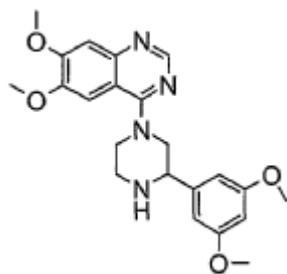
5 Se prepara el compuesto del título a partir de 2-naftalen-2-il-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

27. 6,7-dimetoxi-4-(3-naftalen-1-il-piperazin-1-il)-quinazolina



Se prepara el compuesto del título a partir de 2-naftalen-1-il-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

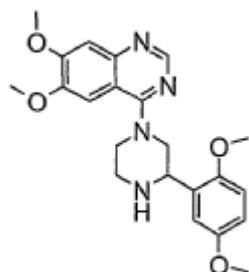
28. 4-[3-(3,5-dimetoxifenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina



10

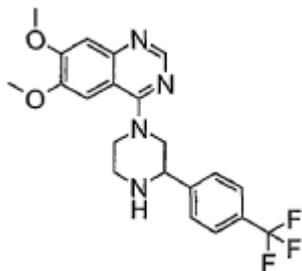
Se prepara el compuesto del título a partir de 2-(3,5-dimetoxifenil)-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

29. 4-[3-(2,5-dimetoxifenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina



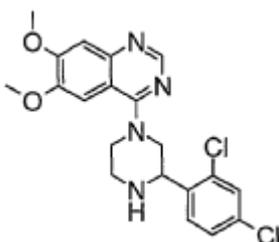
Se prepara el compuesto del título a partir de 2-(2,5-dimetoxifenil)-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

30. 4-[3-(4-trifluorometilfenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina



Se prepara el compuesto del título a partir de 2-(4-trifluorometilfenil)-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

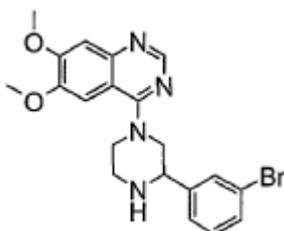
31. 4-[3-(2,4-diclorofenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina



5

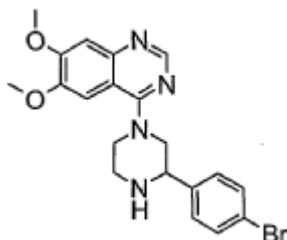
Se prepara el compuesto del título a partir de 2-(2,4-diclorofenil)-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

32. 4-[3-(3-bromofenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina



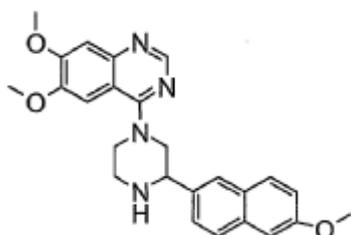
Se prepara el compuesto del título a partir de 2-(3-bromofenil)-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

10 34. 4-[3-(4-bromofenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina



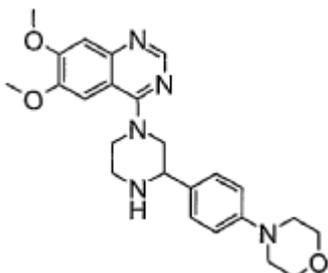
Se prepara el compuesto del título a partir de 2-(4-bromofenil)-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

35. 6,7-dimetoxi-4-(3-(6-metoxi-naftalen-2-il)-piperazin-1-il)-quinazolina



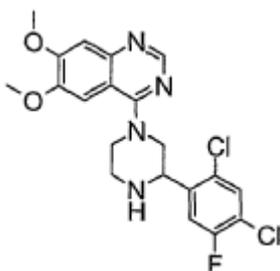
Se prepara el compuesto del título a partir de 2-(6-metoxinaftalen-2-il)-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

36. 6,7-dimetoxi-4-[3-(4-morfolin-4-il-fenil)-piperazin-1-il]-quinazolina



Se prepara el compuesto del título a partir de 4-(4-piperazin-2-il-fenil)-morfolina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

5 37. 4-[3-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina



Se prepara el compuesto del título a partir de 2-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-piperazina y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina

Ensayo farmacológico

10 Enzima PDE10A

La enzima PDE10A activa se prepara de muchos modos para uso en los ensayos de PDE (Loughney, K. *et al.* Gene 1999, 234, 109-117; Fujishige, K. *et al.* Eur J Biochem. 1999, 266, 1118-1127 y Soderling, S. *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. 1999, 96, 7071-7076). La PDE10A se puede expresar como proteína de longitud completa o como proteína troncada, siempre que exprese el dominio catalítico. La PDE10A se puede preparar en diferentes tipos de células, por ejemplo células de insectos o en *E. coli*. Un ejemplo de un método para obtener la PDE10A catalíticamente activa es como sigue: el dominio catalítico de la PDE10A humana (aminoácidos 440-779 de la secuencia con número de acceso NP 006652) se amplifica a partir del RNA total del cerebro humano total por el método RT-PCR estándar y es clonado en los sitios BamHI y XhoI del vector pET28a (Novagen). La expresión en *E. coli* se realiza según protocolos estándar. En resumen, los plásmidos de expresión se transforman en la cepa de *E. coli* BL21(DE3), y se deja que 50 mL de cultivos inoculados con células se multipliquen hasta una DO 600 de 0,4-0,6 antes de que sea inducida la expresión de proteínas con IPTG 0,5 mM. Después de la inducción, se incuban las células durante la noche a temperatura ambiente, tras lo cual se recogen las células por centrifugación. Se resuspenden las células que expresan PDE10A en 12 mL (TRIS-HCl 50 mM pH 8,0, MgCl<sub>2</sub> 1 mM e inhibidores de la proteasa). Se lisan las células por ultrasonidos, y una vez lisadas todas las células, se añade Triton X100 según protocolos de Novagen. La PDE10A se purifica parcialmente sobre Q sefarosa y las fracciones más activas se reúnen.

Ensayo de inhibición de la PDE10A

Los ensayos de la PDE10A han sido descritos previamente (Loughney, K. *et al.* Gene 1999, 234, 109-117; Fujishige, K. *et al.* Eur J Biochem. 1999, 266, 1118-1127 y Soderling, S. *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. 1999, 96, 7071-7076). Los ensayos de la PDE10A se podrían realizar por ejemplo como sigue: se realizan los ensayos de la PDE10A en muestras de 60 uL que contienen una cantidad fija de la enzima PDE relevante (suficiente para convertir 20-25 % del sustrato de nucleótido cíclico), un tampón (HEPES 7,6 50 mM; MgCl<sub>2</sub> 10 mM; Tween 20 al 0,02 %), 0,1 mg/ml de BSA, 225 pCi de sustrato de nucleótido cíclico marcado con <sup>3</sup>H, cAMP marcado con tritio hasta una concentración final 5 nM y cantidades variables de inhibidores. Se inician las reacciones por adición del sustrato de nucleótido cíclico, y se deja que continúen las reacciones durante una hora a temperatura ambiente antes de que terminen por mezcla con 15 uL de perlas SPA de 8 mg/mL de silicato de itrio (Amersham). Se deja que reposen las perlas durante una hora en la oscuridad antes de contar las placas en un contador Wallac 1450 Microbeta. La señal medida se puede convertir en actividad con relación a un control no inhibido (100 %) y se pueden calcular los valores de IC<sub>50</sub> utilizando la extensión Xifit de EXCEL.

Los resultados de los experimentos demostraron que los compuestos ensayados de la invención inhiben la enzima PDE10A con valores de IC<sub>50</sub> inferiores a 700 nM.

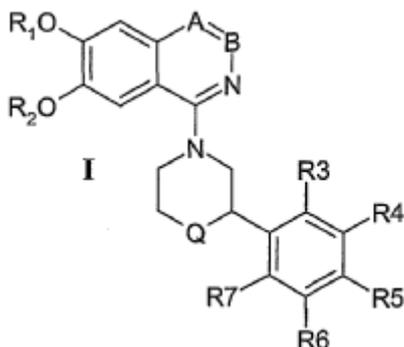
La siguiente tabla resume los datos analíticos de los compuestos elegidos como ejemplos:

Compuesto Nº	TIEMPO DE RETENCIÓN	PUREZA UV (%)	PUREZA ELSD (%)	M+H+ medido	IC50 de PDE10 (nM)
1*	0,92	99,891	96,901	368,2	89
2	0,46	99,868	94,520	381,3	33
4	0,84	99,921	99,353	381,4	600
5	0,85	98,670	99,131	381,4	14
6	0,79	97,883	97,348	351,3	65
7	0,84	95,314	98,813	351,4	90
8	0,51	96,51	100	441,4	180
13	0,96	95,26	100	386,3	190
14	0,75	94,326	91,560	394,3	62
15	0,82	97,384	89,073	395	35
16	0,9	94,918	97,613	419,4	170
17	0,90	94,918	97,613	420,3	
18	0,55	91,18	100	365,4	
19	0,50	90,39	100	369,4	
20	0,64	91,56	99,45	379,5	
21	0,50	88,97	99,64	381,4	
22	0,58	89,1	98,58	385,9	
24	0,50	90,5	99,01	396,4	
27	0,63	98,65	100	401,5	
29	0,52	99,140	98,461	411,5	
32	0,76	98,99	100	427,5	
34	0,61	99,48	100	430,3	
37	0,69	82,31	97,09	438,3	

\* Ejemplo de referencia

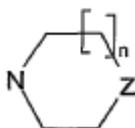
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura I



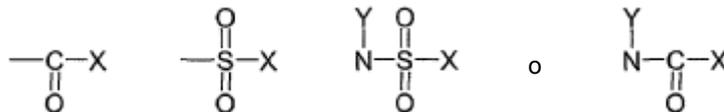
en la que

- 5
- Q es NH
  - A y B se seleccionan independientemente de CH y N con la condición de que A y B no son ambos N al mismo tiempo
  - R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>
  - R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente de:
- 10
- H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxicicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxi (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, hidroxiheterocicloalquilo, y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heterocicloalquilo, en los que cada resto cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) o heterocicloalquilo puede estar independientemente sustituido con uno a tres alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 15
- un grupo -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, en el que R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo;
  - un heterociclo alifático de 6-7 miembros:



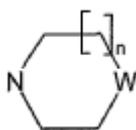
en el que n es 1 o 2 y Z es oxígeno o NR<sub>10</sub>, en el que R<sub>10</sub> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o

- 20
- una cetona, sulfona, éster, amida, éster sulfónico o sulfonamida, seleccionado de



donde Y es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y X se selecciona de:

- un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido o sustituido con uno o más halógenos,
  - -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido o sustituido con uno o más halógenos,
- 25
- un grupo -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, donde R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, o
  - un heterociclo alifático de 6-7 miembros:



en el que n es 1 o 2; y W es oxígeno o NR<sub>13</sub>, donde R<sub>13</sub> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o

- R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente nitro, o
  - dos sustituyentes adyacentes seleccionados de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un anillo saturado o insaturado de 5-7 miembros, que contiene carbono y opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O o S, y opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los tres sustituyentes restantes seleccionados de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, que no forman parte del anillo, se seleccionan independientemente como se ha indicado antes,
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A = N y B = CH, o en el que A = CH y B = CH, o en el que A = CH y B = N, y en el que Q, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son como se definen en la reivindicación 1.

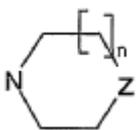
15 3. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sub>3</sub> se selecciona de H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o halógeno.

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sub>4</sub> se selecciona de H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno o nitro.

20 6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sub>5</sub> se selecciona de

- hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, o
- un grupo -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, en el que R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, o
- un heterociclo alifático de 6-7 miembros:



25 en el que n es 1 o 2 y Z es oxígeno o NR<sub>10</sub>, donde R<sub>10</sub> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sub>6</sub> se selecciona de H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno o nitro.

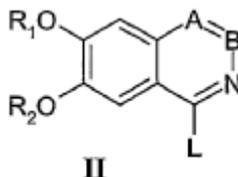
30 8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sub>7</sub> se selecciona de H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o halógeno.

9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dos sustituyentes adyacentes seleccionados de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo saturado o insaturado de 5-7 miembros, que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O o S.

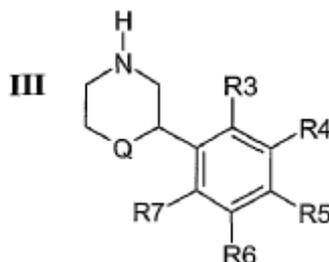
35 10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de 6,7-dimetoxi-4-(3-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il)-quinazolina; 6,7-dimetoxi-4-((R)-3-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il)-quinazolina; 6,7-dimetoxi-4-((S)-3-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il)-quinazolina; 6,7-dimetoxi-4-((R)-3-fenil-piperazin-1-il)-quinazolina; 6,7-dimetoxi-4-((S)-3-fenil-piperazin-1-il)-quinazolina; 4-[3-(3,4,5-trimetoxifenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina; 4-[3-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina; 4-[3-(4-dimetilaminofenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina; 4-[3-(3,4-metilendioxfenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina; 4-[3-(2,5-diclorofenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina; 4-[3-(4-metilfenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina; 4-[3-(4-fluorofenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina; 4-[3-(4-etilfenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina; 4-[3-(4-metoxifenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina; 4-[3-(4-clorofenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina; 4-[3-(3-clorofenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina; 4-[3-(3-nitrofenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina; 4-[3-(4-nitrofenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-

- 5 quinazolina; 6,7-dimetoxi-4-(3-naftalen-2-il-piperazin-1-il)-quinazolina; 6,7-dimetoxi-4-(3-naftalen-1-il-piperazin-1-il)-quinazolina; 4-[3-(3,5-dimetoxifenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina; 4-[3-(2,5-dimetoxifenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina; 4-[3-(4-trifluoro-metilfenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina; 4-[3-(2,4-diclorofenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina; 4-[3-(3-bromofenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina; 4-[3-(4-bromofenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina; 6,7-dimetoxi-4-(3-(6-memoxi-naftalen-2-il)-piperazin-1-il)-quinazolina; 6,7-dimetoxi-4-[3-(4-morfolin-4-il-fenil)-piperazin-1-il]-quinazolina; 4-[3-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



- 10 en la que L es un grupo saliente seleccionado de Cl, Br, I, OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, y A, B, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definen en la reivindicación 1; con un compuesto de la fórmula III:



- 15 bien como la base o libre o bien como una sal de adición de la misma; donde Q, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son como se definen en la reivindicación 1; en un disolvente neto, o en un disolvente inerte o mezcla de disolventes, a una temperatura entre 0 y aproximadamente 200 °C, opcionalmente en presencia de una base, opcionalmente en presencia de un catalizador de paladio, seguido por el tratamiento y aislamiento del producto de la fórmula I, como su base libre o como una sal de adición de ácido de la misma.

- 20 12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que el catalizador de paladio se forma *in situ* mezclando una fuente de paladio (II) tal como Pd(OAc)<sub>2</sub> o Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> con un ligando de bifosfina tal como BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo), en el disolvente de reacción.

13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 25 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o psiquiátrico, en el que el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, demencia por multi-infartos, demencia alcohólica o demencia relacionada con otros fármacos, demencia asociada con tumores intracraneales o trauma cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Parkinson, o demencia relacionada con el SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno de estrés post-traumático; retraso mental; un trastorno de aprendizaje, por ejemplo trastorno de lectura, trastorno para las matemáticas, o un trastorno de expresión escrita; trastorno de déficit de atención/hiperactividad; y deterioro cognitivo relacionado con la edad, y el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, por ejemplo del tipo paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada, o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo de tipo delirante o de tipo depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo psicosis inducida por alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides, o fenciclidina; trastorno de la personalidad de tipo paranoide; y trastorno de la personalidad de tipo esquizoide;
- 30
- 35

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, para uso como un medicamento.