

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 791**

51 Int. Cl.:

A61K 31/404 (2006.01) **A61P 25/18** (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/542 (2006.01)
C07D 215/12 (2006.01)
C07D 235/08 (2006.01)
C07D 235/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.11.2007 PCT/US2007/085440**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.05.2008 WO08064342**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2007 E 07845135 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2083819**

54 Título: **Inhibidores de PDE10 y composiciones y métodos relacionados**

30 Prioridad:

21.11.2006 US 866745 P
22.03.2007 US 896386 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.07.2017

73 Titular/es:

OMEROS CORPORATION (100.0%)
1420 FIFTH AVENUE, SUITE 2600
SEATTLE, WA 98101, US

72 Inventor/es:

CUTSHALL, NEIL S.;
JOHNSTON, DEREK;
UROGDI, LAZLO;
BERGMANN, JOHN E.;
ONRUST, RENE;
HONGKUI, ZENG;
CSEH, SANDOR y
PAPP, AKOS

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 624 791 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

Inhibidores de PDE10 y composiciones y métodos relacionados

La presente invención se refiere en general a compuestos que tienen actividad como inhibidores de PDE10 y a composiciones que los contienen, así como a compuestos para usar en el tratamiento de esquizofrenia por administración de tales compuestos a un animal de sangre caliente que lo necesita.

Las nucleótido cíclico fosfodiesterasas (PDEs) están representadas por una gran superfamilia de enzimas. Las PDEs se conocen por tener una arquitectura modular, con un dominio catalítico conservado próximo al término carboxilo y dominios reguladores o motivos a menudo cercanos al término amino. La superfamilia de PDE actualmente incluye más de veinte diferentes genes subagrupados en once familias de PDE (Lugnier, C., "Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) superfamily: a new target for the development of specific therapeutic agents". *Pharmacol Ther.* 2006 Mar; 109(3):366-98).

Se informó acerca de una PDE recientemente descrita, PDE10, simultáneamente por tres grupos independientes (Fujishige et al., "Cloning and characterization of a novel human phosphodiesterase that hydrolyzes both cAMP and cGMP (PDE10A)", *J Biol Chem* 1999, 274:18438-18445; Loughney et al., "Isolation and characterization of PDE10A, a novel human 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase", *Gene* 1999, 234:109-117; Soderling et al., "Isolation and characterization of a dual-substrate phosphodiesterase gene family: PDE10A", *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96:7071-7076). La PDE10 tiene la capacidad de hidrolizar tanto cAMP como cGMP; sin embargo, K_m para cAMP es de aproximadamente 0,05 μ M, mientras que K_m para cGMP es de 3 μ M. Además, V_{max} para la hidrólisis de cAMP es cinco veces menor que para cGMP. Debido a esta cinética, la hidrólisis de cGMP por PDE10 está potentemente inhibida por cAMP *in vitro*, lo que sugiere que PDE10 puede funcionar como cGMP fosfodiesterasa inhibida por cAMP *in vivo*. A diferencia de PDE8 o PDE9, PDE10 es inhibida por IBMX con una IC_{50} (concentración de inhibición al 50%) de 2,6 μ M. (Ver Soderling y Beavo, "Regulation of cAMP and cGMP signaling: new phosphodiesterasas and new functions", *Current Opinion in Cell Biology*, 2000, 12:174-179.)

La PDE10 contiene dos dominios amino-terminales que son similares a los dominios de unión con cGMP de PDE2, PDE5 y PDE6, que son dominios conservados a través de una amplia variedad de proteínas. Debido a la amplia conservación de este dominio, se refiere ahora como el dominio GAF (para las proteínas GAF: fosfodiesterasas de unión a cGMP; la adenililciclase cinobacteriana *Anabaena*; y el regulador transcripcional de *Escherichia coli* fhIA). A pesar de que en PDE2, PDE5 y PDE6, los dominios de GAF se unen co cGMP, esta no es probablemente la función primaria de este dominio en todos los casos (*por ejemplo*, no se piensa que *E. coli* sintetiza cGMP). De modo interesante, algunos estudios de unión *in vitro* de PDE10 indican la constante de disociación (K_d) para la unión de cGMP está bien por encima de 9 μ M. Como no se piensa que las concentraciones *in vivo* de cGMP alcancen tales altos niveles en la mayoría de las células, parece probable que la afinidad de PDE10 por cGMP se incremente por regulación o que la función primaria del dominio GAF en PDE10 pueda ser para cualquier otra cosa que para la unión con cGMP.

Los inhibidores de la familia de enzimas PDE fueron ampliamente buscados para una amplia indicación de usos terapéuticos. Los usos terapéuticos informados de inhibidores de PDE incluyen alergias, enfermedad pulmonar obstruiva, hipertensión, carcinoma renal, angina, insuficiencia cardíaca congestiva, depresión y disfunción eréctil (documento WO 01/41807 A2). Otros inhibidores de PDE fueron descritos para el tratamiento de condiciones cardíacas isquémicas (patente U. S. N.º 5.693.652). Más específicamente, los inhibidores de PDE10 fueron descritos para el tratamiento de determinados trastornos neurológicos y psiquiátricos que incluyen enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esquizofrenia, trastornos delirantes, psicosis inducida por drogas y pánico y trastornos obsesivos-compulsivos (solicitud de patente U. S. N.º 2003/0032579). PDE10 mostró estar presente en altos niveles en neuronas en áreas del cerebro que están íntimamente asociadas con muchos trastornos neurológicos y psiquiátricos. Al inhibir la actividad de PDE10, se incrementan los niveles de cAMP y cGMP dentro de las neuronas y se mejora así la capacidad de estas neuronas de funcionar apropiadamente. De esta manera, se cree que la inhibición de PDE10 es útil en el tratamiento de una amplia variedad de condiciones o trastornos que se beneficiarían de mayores niveles de cAMP y cGMP dentro de las neuronas, que incluyen aquellos trastornos neurológicos, psiquiátricos, ansiedad y/o trastornos del movimiento mencionados con anterioridad.

El documento WO 2006/113236 (A2) describe un método de tratamiento de un trastorno inflamatorio en un sujeto. El método implica la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto que modula la adenililciclase soluble, tratando así el trastorno inflamatorio en el sujeto. El documento WO 2006/113236 (A2) también se refiere a un método de inhibición del estallido respiratorio en neutrófilos adherentes sin inhibir la desgranulación de neutrófilos o la muerte bacteriana por neutrófilos. El método implica el contacto de neutrófilos adherentes con una cantidad efectiva de un compuesto que modula la adenililciclase soluble.

El documento WO 2005/070419 (A1) describe un método de tratamiento de un trastorno mediado por la adenililciclase soluble en un sujeto. El método implica la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente que modula la adenililciclase soluble, en condiciones efectivas para tratar el trastorno mediado por la adenililciclase soluble. El documento WO 2005/070419 (A1) también se refiere a un método de tratamiento de un trastorno mediado por adenililciclase soluble en un sujeto, donde el trastorno se selecciona del

grupo que consiste en trastornos del aprendizaje o de memoria, paludismo, infección fúngica, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y neuropatía periférica. El método implica la modulación de adenililciclase soluble en el sujeto. Otro aspecto se refiere a un método de modulación de la adenililciclase soluble. El método implica poner en contacto las células eucariotas con un compuesto que modula la adenililciclase soluble, en condiciones efectivas para modular la adenililciclase soluble.

El documento WO 2005/037779 (A2) describe sustancias usadas en medicina que inhiben específicamente las peptidasas que dividen la Gly-Pro-p-nitroanilida. El documento WO 2005/037779 (A2) también se refiere al uso de al menos una de tales sustancias o al menos una composición farmacéutica o cosmética que contiene al menos una de tales sustancias para prevenir y tratar enfermedades, en particular enfermedades con una respuesta inmune superada (enfermedades autoinmunes, alergias y rechazos de trasplantes), otras enfermedades inflamatorias crónicas, enfermedades neuronales, daños cerebrales, enfermedades cutáneas (acné y psoriasis, entre otros), enfermedades tumorales e infecciones virales especiales (que incluyen SARS).

El documento WO 02/32896 (A1) describe composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de 1-(furazanil-3-il)-[1,2,3]triazol para el tratamiento y/o la prevención de trastornos y enfermedades, en donde es beneficiosa una inhibición de GSK-3 (glucógeno sintasa quinasa-3), en especial enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, IGT (tolerancia a la glucosa alterada), diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2 y obesidad.

El documento WO 2006/033318 (A1) describe un compuesto útil como un antagonista de NMDA que tiene una amplia región de seguridad que es un agente terapéutico para enfermedad de Alzheimer, demencia vascular (agnosia vascular), enfermedad de Parkinson, apoplejía isquémica y dolores o un agente de prevención para ella. El compuesto es un derivado de amina o una de sus sales, caracterizado porque comprende una estructura que contiene amina (A) y un anillo fusionado di- o tricíclico (indano, tetralona, 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano, 7,8-dihidro-6H-indeno[4,5-b]furano, 2,3-dihidro-1H-ciclopenta[a]naftaleno, etc.) ligado con la estructura (A) a través, por ejemplo, de un enlace o alquileo inferior. El antagonista de NMDA contiene el derivado o la sal como un ingrediente activo.

El documento WO 2006/127396 (A1) se refiere a compuestos, a sus usos para la elucidación de la actividad de PAR2 y sus usos para el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos relacionados con la actividad de PAR2, en donde el compuesto es un derivado de ácido 2-oxo-4-fenil-3-pirrolidincarboxílico.

El documento WO 2008/020920 (A1) describe derivados de dioxaborolano tales como ácido isonicotínico [2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)enciliden]-hidrazida junto con composiciones que los contienen y sus métodos de uso en el tratamiento de estrés oxidativo.

Dayam R. et al. describen el descubrimiento de inhibidores de estructura diversa de HIV-1 integrasa en el Journal of medicinal chemistry, American Chemical Society, Washington, vol. 48, no. 25, páginas 8009 - 8015.

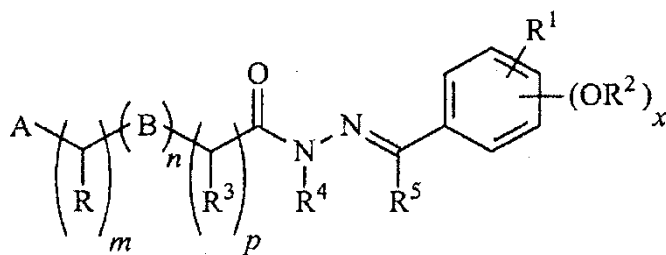
El documento WO 2007/008529 (A2) describe compuestos y métodos de utilidad como inhibidores de la absorción del colesterol para el tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con el colesterol, tales como aterosclerosis.

El documento WO 00/73280 (A1) describe nuevos derivados de catecol hidrazona.

El documento US 2003/018047 (A1) describe un método para el tratamiento de determinados trastornos neurológicos y psiquiátricos en mamíferos, que incluyen seres humanos, que comprende la administración de un inhibidor selectivo de PDE10. En particular, el documento US 2003/018047 (A1) se refiere al tratamiento de trastornos del humor, el movimiento y la ansiedad; psicosis; drogas, por ejemplo, alcohol, adicción; trastornos que tienen como un síntoma la cognición deficiente; y trastornos y condiciones neurodegenerativos. El documento US 2003/018047 (A1) también proporciona el uso de papaverina como un inhibidor selectivo de PDE10. El documento US 2003/018047 (A1) también proporciona ensayos para identificar compuestos químicos que tienen actividad como inhibidores selectivos de PDE10.

Si bien se han hecho avances respecto de la inhibición de PDE10, aún persiste una necesidad en el campo de inhibidores de PDE10, así como la necesidad de tratar diversas condiciones y/o trastornos que se beneficiarían de ellos.

La presente invención proporciona un compuesto para usar en el tratamiento de esquizofrenia en un animal de sangre caliente que lo necesita, que tiene la siguiente estructura (I):



(I)

o una de sus sales, estereoisómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables,

5 en donde:

m, n y p son, de modo individual, 0 ó 1;

x es 1, 2 ó 3;

A es un heterociclo opcionalmente sustituido;

B es -O-, -NR⁶- o -S(O)_z- donde z es 0, 1 ó 2;

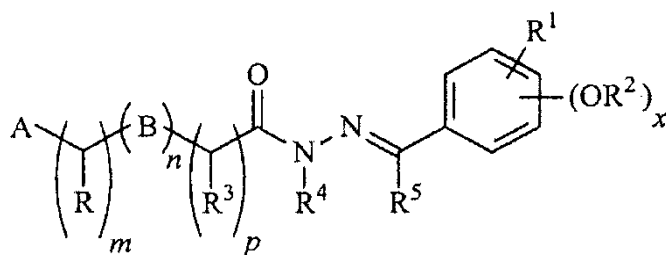
10 R es hidrógeno u oxo;

R¹ está ausente o representa 1, 2 ó 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y son, de modo independiente, halógeno, alquilo C₁₋₆, -CHF₂, -CF₃, -CH₂NH₂, -CH₂NH(alquilo C₁₋₆) o -CH₂N(alquilo C₁₋₆)₂;

15 R² es, en cada aparición, igual o diferente y es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(=O)(alquilo C₁₋₆), bencilo, -CH₂CONH₂, -CHF₂, -CF₃ o dos grupos R² cualesquiera se pueden tomar juntos para formar un alcandilo C₁₋₆; y

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto para la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento de esquizofrenia en un animal de sangre caliente que lo necesita, compuesto que tiene la siguiente estructura (I):



(I)

o una de sus sales, estereoisómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

m, n y p son, de modo individual, 0 ó 1;

x es 1, 2 ó 3;

A es un heterociclo opcionalmente sustituido;

25 B es -O-, -NR⁶- o -S(O)_z- donde z es 0, 1 ó 2;

R es hidrógeno u oxo;

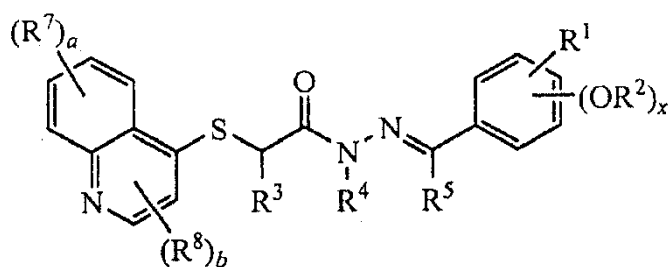
R¹ está ausente o representa 1, 2 ó 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y son, de modo

independiente, halógeno, alquilo C₁₋₆, -CHF₂, -CF₃, -CH₂NH₂, -CH₂NH(alquilo C₁₋₆) o -CH₂N(alquilo C₁₋₆)₂;

R² es, en cada aparición, igual o diferente y es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(=O)(alquilo C₁₋₆), bencilo, -CH₂CONH₂, -CHF₂, -CF₃ o dos grupos R² cualesquiera se pueden tomar juntos para formar un alcandiilo C₁₋₆; y

5 R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura (IVg):



(IVg)

o una de sus sales, estereoisómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

10 a es 1, 2, 3 ó 4;

b es 1 ó 2;

x es 1, 2 ó 3 siempre que, cuando x es 1, R¹ no sea un sustituyente de metilo simple;

R¹ representa 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halógeno, alquilo C₁₋₆, -CHF₂ o -CF₃;

15 R² es, en cada aparición, igual o diferente y es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, bencilo, -CH₂CONH₂, -CHF₂, -CF₃ o dos grupos R² cualesquiera se pueden tomar juntos para formar un alcandiilo C₁₋₆; y

R³, R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

20 R⁷ y R⁸ son iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, -O(alquilo C₁₋₆), haloalquilo C₁₋₆ o nitro.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Las realizaciones preferidas se establecen en las reivindicaciones subordinadas.

25 La FIGURA 1 ilustra que el compuesto 5-1 (Tabla 3) incrementa la inhibición de prepulsos (PPI) similar a la olanzapina. Se inyectó a ratones macho C57BL/6 por vía intraperitoneal (i.p.) compuesto o vehículo como se describe en el Ejemplo 9. La FIGURA 1A muestra que la olanzapina (3 mg/kg) reduce de modo significativo la respuesta de sobresalto (panel izquierdo) y aumenta PPI en 3 diferentes niveles de prepulsos (panel derecho) en comparación con el control de vehículo (* p < 0,05, n = 8 por grupo, prueba t de Student). La FIGURA 1B muestra que el compuesto 5-1 (50 mg/kg) no afecta la respuesta de sobresalto (panel izquierdo) sino que aumenta significativamente PPI en 3 diferentes niveles de prepulsos (panel derecho) en comparación con el control del vehículo (* p < 0,05, ** p < 0,01, n = 24 por grupo, prueba t de Student).

30 La FIGURA 2 ilustra que el compuesto 5-1 (Tabla 3) reduce la hiperactividad inducida por PCP similar a olanzapina y haloperidol como se describe en el Ejemplo 10. La FIGURA 2A muestra que tanto la olanzapina (0,2 mg/kg) como el haloperidol (0,2 mg/kg) reducen de modo significativo la hiperactividad (panel izquierdo) y la estereotipia (panel derecho) inducida por PCP como se ve en el vehículo + control de PCP (p < 0,001, n = 8 por grupo, repetidas mediciones de ANOVA). La FIGURA 2B muestra que el compuesto 5-1 (50 mg/kg) anula por completo la hiperactividad (panel izquierdo) y la estereotipia (panel derecho) inducida por PCP como se ve en el vehículo + control de PCP (p < 0,001, n = 8 por grupo, repetidas mediciones de ANOVA).

40 La FIGURA 3 ilustra que el compuesto 5-1 (Tabla 3) reduce la hiperactividad inducida por anfetamina similar a la olanzapina, como se describe en el Ejemplo 11. La FIGURA 3A muestra que la olanzapina (0,2 mg/kg) reduce parcialmente pero de modo significativo la hiperactividad (panel izquierdo) y la estereotipia (panel derecho) inducida por anfetamina ("amph") como se ve en el vehículo + control de amph (p < 0,05, n = 8 por grupo, repetidas mediciones de ANOVA).

mediciones de ANOVA). La FIGURA 3B muestra que el compuesto 5-1 (50 mg/kg) reduce también parcialmente pero de modo significativo la hiperactividad (panel izquierdo) y la estereotipia (panel derecho) inducida por la Anfetamina como se ve en el vehículo + control de Amph (p < 0,01, n = 8 por grupo, repetidas mediciones de ANOVA).

- 5 La FIGURA 4 ilustra que el compuesto 5-1 (Tabla 3) reduce la respuesta de evitación condicionada (CAR) similar al haloperidol y la olanzapina, como se describe en el Ejemplo 12. La FIGURA 4A muestra que el haloperidol (0,15 mg/kg) reduce de modo significativo la cantidad de respuestas de evitación (** p < 0,001, n = 6 por grupo, prueba t pareada). La FIGURA 4B muestra que la olanzapina (0,45 mg/kg) reduce de modo significativo la cantidad de respuestas de evitación (** p < 0,01, n = 6 por grupo, prueba t pareada). La FIGURA 4C muestra que el compuesto 5-1 (30 mg/kg) reduce de modo significativo la cantidad de respuestas de evitación (** p < 0,001, n = 6 por grupo, prueba t pareada). En todos estos casos, las cantidades de respuesta de escape aumentan de modo correspondiente y las cantidades totales de transiciones entre las dos cámaras no cambian (datos no mostrados), que indican una reducción específica de CAR que no se debe a una función motriz comprometida.

- 15 La FIGURA 5 ilustra que el compuesto 5-110 (Tabla 3) exhibe propiedades antipsicóticas en dos ensayos de comportamiento, como se describe en el Ejemplo 13. La FIGURA 5A muestra que el compuesto 5-110 (10 mg/kg) reduce de modo significativo la cantidad de respuestas de evitación en el ensayo de CAR (** p < 0,01, n = 6 por grupo, prueba t pareada). La FIGURA 5B muestra que el compuesto 5-110 (30 mg/kg) reduce de modo significativo la hiperactividad (panel izquierdo) y la estereotipia (panel derecho) inducida por PCP (5 mg/kg) (p < 0,001, n = 8 por grupo, repetidas mediciones de ANOVA).

- 20 La FIGURA 6 ilustra que el compuesto 5-103 (Tabla 3) reduce la respuesta de evitación condicionada (CAR), como se describe en el Ejemplo 14. El compuesto 5-103 (10 mg/kg) reduce de modo significativo la cantidad de respuestas de evitación (** p < 0,01, n = 6 por grupo, prueba t pareada).

Como se usa en la presente, los términos anteriores tienen el siguiente significado:

- 25 “Alquilo C₁₋₆” significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificado, no cíclico o cíclico, insaturado o saturado alifático que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los alquilos de cadena lineal saturados representativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, isopentilo, y similares. Los alquilos cíclicos saturados representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares; mientras que los alquilos cíclicos insaturados incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo, y similares. Los alquilos insaturados contienen al menos un enlace doble o triple entre átomos de carbono adyacentes (mencionados como un “alqueno” o “alquino”, respectivamente). Los alquenos de cadena lineal y ramificada representativos incluyen etilenilo, propilenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, y similares; mientras que los alquinos de cadena lineal y ramificados representativos incluyen acetilenilo, propinilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butenilo, y similares.

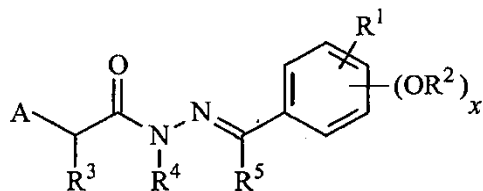
- 35 “Alcandiilo C₁₋₆” significa un alquilo C₁₋₆ divalente de los que dos átomos de hidrógeno se toman del mismo átomo de carbono o de diferentes átomos de carbono, tales como -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH=C(CH₃)-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH=CH-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂- y similares.

- 40 “Heterociclo” significa un anillo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros que es saturado, insaturado o aromático y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre y en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden opcionalmente oxidar y el heteroátomo de nitrógeno se puede opcionalmente cuaternizar, que incluye anillos bicíclicos en los que cualquiera de los heterociclos anteriores se fusionan con un anillo benceno. El heterociclo se puede unir por medio de cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Un heterociclo aromático se menciona en la presente como un “heteroarilo” e incluye furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isooxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, bencisoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo y quinazolinilo. Además de los heteroarilos enumerados con anterioridad, los heterociclos también incluyen morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, y similares.

- 50 La expresión “opcionalmente sustituido” como se usa en el contexto de un heterociclo opcionalmente sustituido (así como heteroarilo) significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un sustituyente. En el caso de un sustituyente oxo (“=O”), están reemplazados dos átomos de hidrógeno. Cuando se sustituyen, uno o varios de los grupos anteriores están sustituidos. Los “sustituyentes” dentro del contexto de esta invención incluyen halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitrógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo y heterocicloalquilo, así como -NR_aR_b-, -NR_aC(=O)R_b-, -NR_aC(=O)NR_bNR_c-, -NR_aC(=O)OR_b-, -NR_aSO₂R_b-, -C(=O)R_a-, -C(=O)OR_a-, -C(=O)NR_aR_b-, -OC(=O)NR_aR_b-, -OR_a-, -SR_a-, -SOR_a-, -S(=O)₂R_a-, -OS(=O)₂R_a y -S(=O)₂OR_a-. Además, los sustituyentes anteriores también se pueden sustituir con uno o varios de los anteriores sustituyentes, de modo tal que el sustituyente sea un alquilo sustituido, arilo sustituido, arilalquilo sustituido, heterociclo sustituido o heterocicloalquilo sustituido. R_a y R_b en este contexto pueden ser igual es o

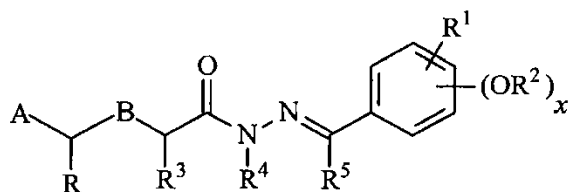
diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido.

En una realización, tanto m como n son 0 y p es 1 y los compuestos tienen la siguiente estructura (II) o una de sus sales, estereoisómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables:



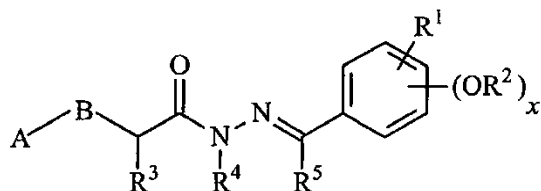
5 (II)

En otra realización, m , n y p son 1 y los compuestos tienen la siguiente estructura (III) o una de sus sales, estereoisómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables:



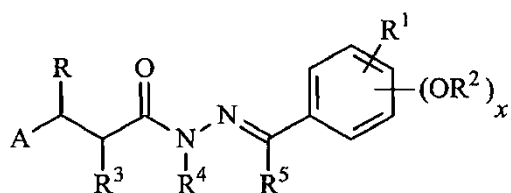
(III)

10 En otra realización, m es 0 y n y p son ambos 1 y los compuestos tienen la siguiente estructura (IV) o una de sus sales, estereoisómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables:



(IV)

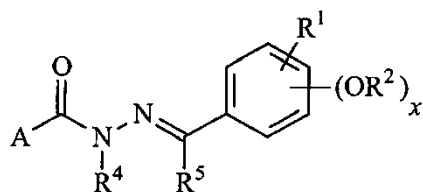
En otra realización, tanto m como p son 1 y n es 0 y los compuestos tienen la siguiente estructura (V) o una de sus sales, estereoisómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables:



(V)

15

En otra realización, cada uno de m , n y p son 0 y los compuestos tienen la siguiente estructura (VI) o una de sus sales, estereoisómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables:

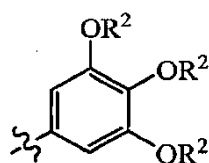


(VI)

En realizaciones más específicas de la estructura (II), R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno.

- 5 En realizaciones más específicas de la estructura (II), R^2 es metilo o difluorometilo.

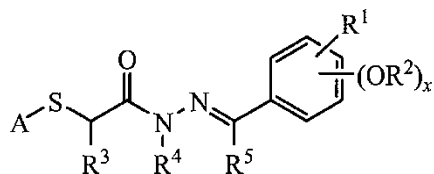
En realizaciones aún más específicas de la estructura (II), R^1 está ausente y x es 3 con los grupos R^2 en las posiciones 3, 4 y 5, como se representa por la estructura (IIa):



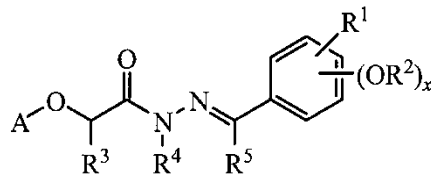
(IIa)

En otras realizaciones específicas de la estructura (II), A es 1H-indol-3-ilo o 2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-on-2-ilo.

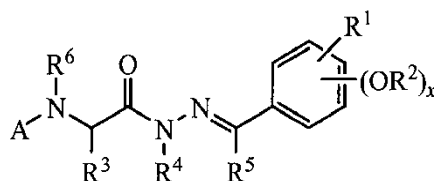
- 10 En realizaciones más específicas de la estructura (IV), B es -S-, -O- o -NR⁶-, respectivamente y los compuestos tienen las siguientes estructuras (IVa), (IVb) y (IVc):



(IVa)



(IVb)

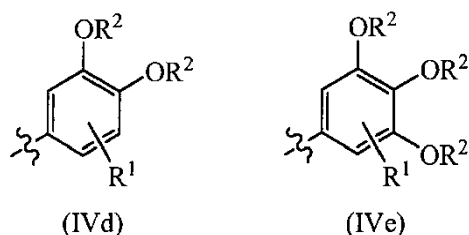


(IVc)

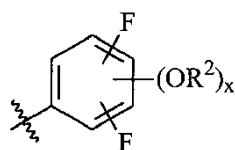
En realizaciones más específicas de las estructuras (IVa), (IVb) y (IVc), R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno.

- 15 En realizaciones más específicas de las estructuras (IVa), (IVb) y (IVc), R^2 es hidrógeno, metilo, etilo, difluorometilo, 2-propenilo, 2-metilpropilo, alcandiilo C_{11} , $-CH_2CONH_2$ y más específicamente metilo.

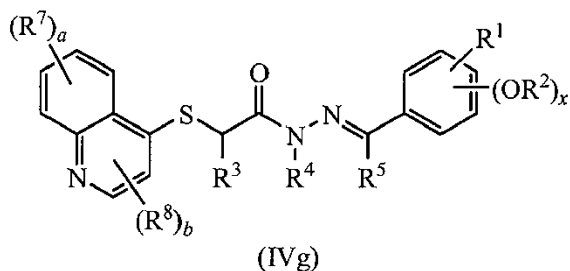
En realizaciones más específicas de las estructuras (IVa), (IVb) y (IVc), R^1 está ausente o halógeno, x es 2 con los grupos R^2 ubicados en las posiciones 3 y 4 o x es 3 con los grupos R^2 ubicados en las posiciones 3, 4 y 5, como se representa por las estructuras (IVd) y (IVe), respectivamente:



- 5 En realizaciones más específicas de las estructuras (IVa), (IVb) y (IVc), R^1 son 2 sustituyentes que son iguales o diferentes y son, de modo independiente, halógeno, tales como flúor, como se representado por la estructura (IVf):



- 10 En otras realizaciones específicas de la estructura (IVa), A es un quinolin-4-ilo opcionalmente sustituido como se representa por la estructura (IVg), donde a es 1, 2, 3 ó 4, b es 1 ó 2 y R^7 y R^8 son iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , -O(alquilo C_{1-6}), haloalquilo C_{1-6} o nitro.

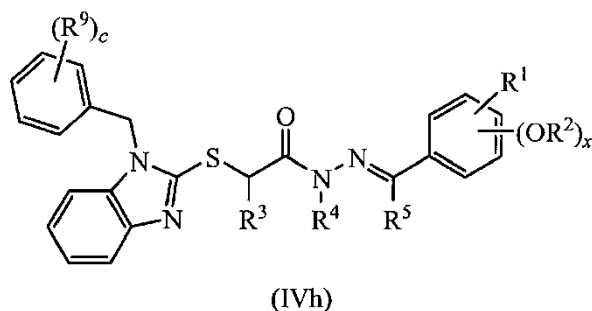


En otras realizaciones específicas más de la estructura (IVg), x es 1 siempre que R^1 no sea hidrógeno o metilo.

En otras realizaciones específicas más de la estructura (IVg), x es 2 ó 3 siempre que R^1 no sea hidrógeno.

- 15 En otras realizaciones específicas más de la estructura (IVg), A es 2-metilquinolin-4-ilo, quinolin-4-ilo, 2-metil-6-nitroquinolin-4-ilo, 6-bromoquinolin-4-ilo, 8-metoxi-5-metilquinolin-4-ilo, 6,7-dimetoxi-2-metilquinolin-4-ilo, 8-metoxiquinolin-4-ilo, 7-(trifluorometil)quinolin-4-ilo, 2-metil-8-(trifluorometil)quinolin-4-ilo o 6-metoxiquinolin-4-ilo.

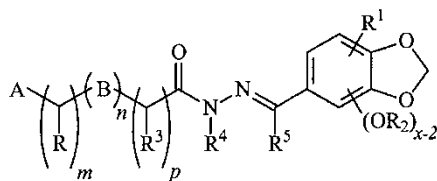
En otras realizaciones específicas más de la estructura (IVa), A es un 1-bencil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-ilo opcionalmente sustituido como se representa por la estructura (IVh), donde c es 1, 2, 3, 4 ó 5 y R^9 es hidrógeno o halógeno.



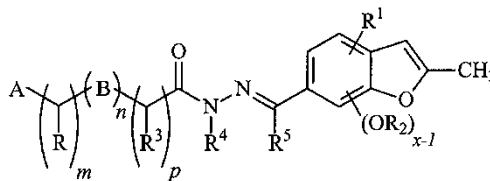
- 20 En otras realizaciones específicas más de la estructura (IVh), A es 1-bencil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-ilo, 1-(2-clorobencil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-ilo o 1-(4-clorobencil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-ilo.

- 25 En realizaciones más específicas de las estructuras (I) a (VI) anteriores, dos grupos R^2 cualesquiera o cualquier grupo R^2 y grupo R^1 se pueden tomar juntos para formar un alcandiilo C_{1-6} . Por ejemplo, cuando dos grupos R^2 se toman juntos para formar un alcandiilo C_{1-6} (como $-CH_2-$), los compuestos representativos tienen la siguiente estructura (I-1) y cuando un grupo R^2 y un grupo R^1 se toman juntos para formar un alcandiilo C_{1-6} (como -

CH=C(CH₃)-, los compuestos representativos tienen la siguiente estructura (I-2):



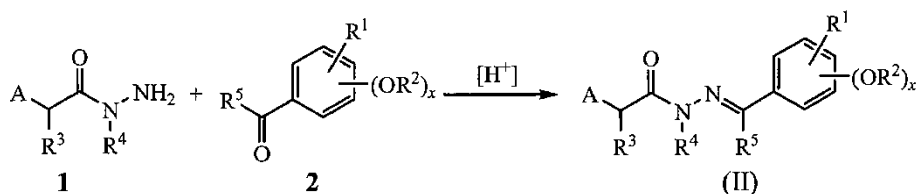
(I-1)



(I-2)

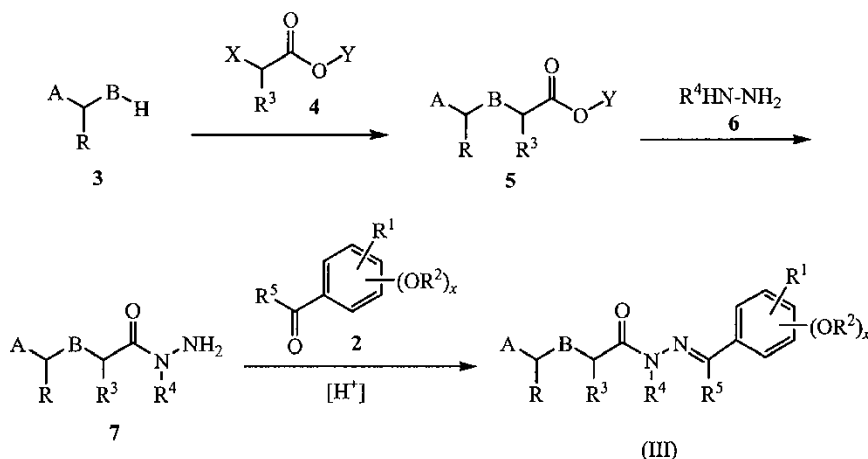
- 5 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por medio de técnicas de síntesis orgánicas conocidas, que incluyen los métodos descritos con mayor detalle en los Ejemplos o en algunas instancias, se pueden obtener de fuentes asequibles en comercios. En general, los compuestos de la estructura (I) anterior se pueden preparar por medio de los siguientes esquemas de reacción, en donde todos los sustituyentes son como se definió con anterioridad, a menos que se indique otra cosa.

Esquema de reacción 1



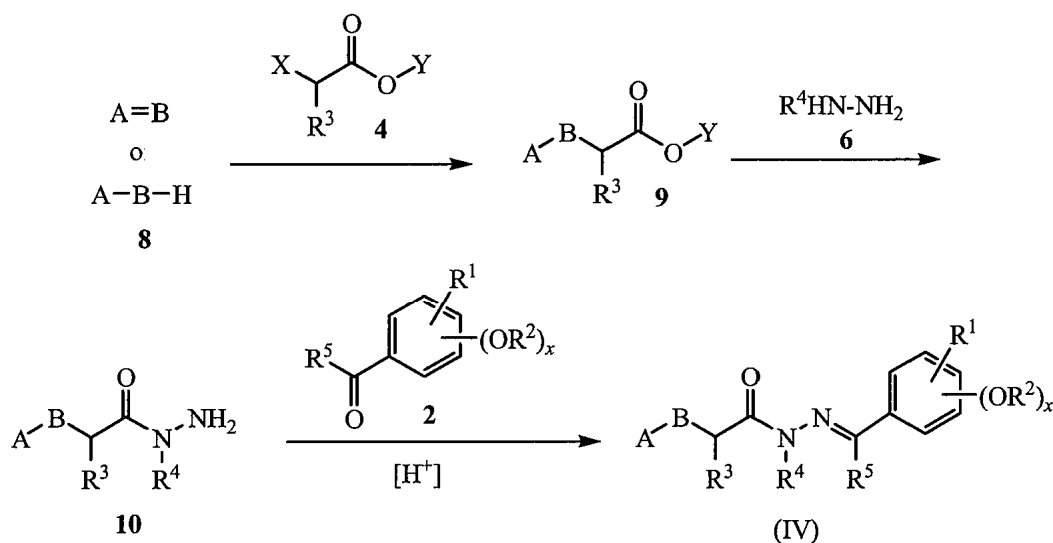
- 10 Los compuestos de la fórmula (1) se pueden obtener en comercios o se pueden sintetizar a través de métodos estándar de la bibliografía. Los compuestos de la fórmula (1) se pueden hacer reaccionar con una variedad de derivados de benzaldehído de la fórmula (2) en disolventes alcohólicos, tales como etanol y en presencia de una cantidad catalítica de ácido, como ácido acético y a reflujo para proporcionar compuestos de la estructura (II).

Esquema de reacción 2



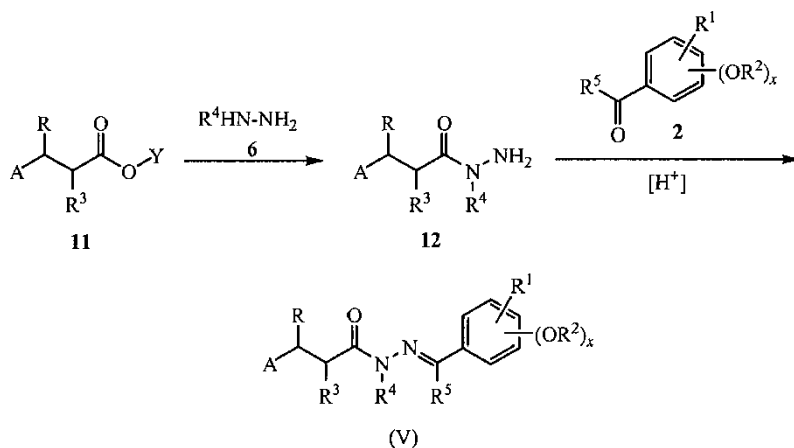
- 15 Los compuestos de la fórmula (3) se pueden preparar por métodos estándar o se pueden adquirir en comercios y se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula (4), donde X = Br, Cl y similares e Y = Me, Et y similares en un disolvente alcohólico apropiado tales como etanol y en presencia de una base, como carbonato de potasio y se calentó hasta reflujo para proporcionar los compuestos de la fórmula (5). Los compuestos de la fórmula (5) en etanol se pueden hacer reaccionar luego con un compuesto de hidrazina, como (6), a reflujo para proporcionar los compuestos de la fórmula (7). Los compuestos de la fórmula (7) se pueden hacer reaccionar luego con una variedad de derivados de arilcarbonylo de la fórmula (2) en disolventes alcohólicos, como etanol y en presencia de una cantidad catalítica de ácido, tales como ácido acético y a reflujo para proporcionar compuestos de la estructura (III).
- 20

Esquema de reacción 3



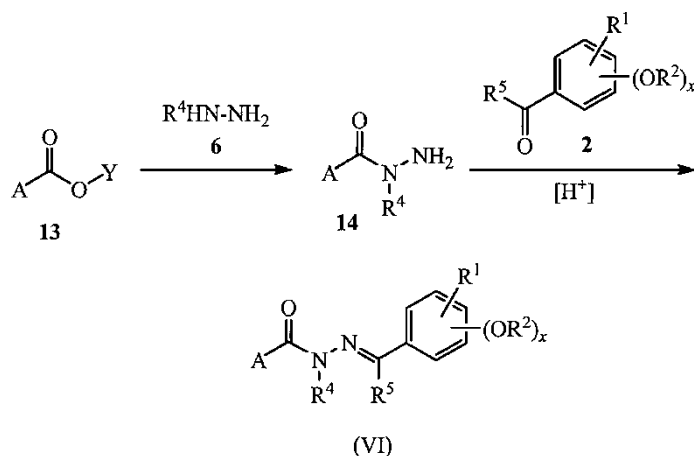
Los compuestos de la fórmula (8) se pueden adquirir en comercios o se pueden preparar por medio de métodos estándar. Como se muestra en el esquema 3, los compuestos de la fórmula (8) se pueden hacer reaccionar con compuestos de la fórmula (4), donde $X = Br, Cl$ y similares e $Y = Me, Et$ y similares en un disolvente alcohólico apropiado, como etanol y en presencia de una base, como carbonato de potasio y se calentó hasta reflujo para proporcionar los compuestos de la fórmula (9). Los compuestos de la fórmula (9) en etanol se pueden hacer reaccionar luego con un compuesto de hidrazina, como (6), a reflujo para proporcionar los compuestos de la fórmula (10). Los compuestos de la fórmula (10) se pueden hacer reaccionar luego con una variedad de derivados de arilcarbonilo de la fórmula (2) en disolventes alcohólicos, como etanol y en presencia de una cantidad catalítica de ácido, tales como ácido acético y a reflujo para proporcionar los compuestos de la estructura (IV).

Esquema de reacción



Los compuestos de la fórmula (11), donde $Y = Me, Et$ y similares, se pueden obtener en comercios o se pueden preparar por medio de métodos estándar. Los compuestos de la fórmula (11) en etanol se pueden hacer reaccionar con un compuesto de hidrazina como (6) para obtener los compuestos de la fórmula (12). Los compuestos de la fórmula (12) se pueden hacer reaccionar luego con una variedad de derivados de benzaldehído, como (2), en disolventes alcohólicos, como etanol y en presencia de una cantidad catalítica de ácido, tales como ácido acético y a reflujo para proporcionar los compuestos de la estructura (V).

Esquema de reacción 5



Los compuestos de la fórmula (13), donde Y = metilo (Me), etilo (Et), etc. se pueden obtener en comercios o se pueden preparar por medio de métodos estándar. Los compuestos de la fórmula (13) en etanol se pueden hacer reaccionar con un compuesto de hidrazina, como (6), para obtener los compuestos de la fórmula (14). Los compuestos de la fórmula (14) se pueden hacer reaccionar luego con una variedad de derivados de benzaldehído, como (2), en disolventes alcohólicos, como etanol y en presencia de una cantidad catalítica de ácido, tales como ácido acético y a reflujo para proporcionar los compuestos de la estructura (VI).

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en general como el ácido libre o la base libre. De modo alternativo, los compuestos de esta invención se pueden usar en la forma de sales por adición de ácidos o bases. Las sales por adición de ácidos de los compuestos amino libres de la presente invención se pueden preparar por medio de métodos bien conocidos en la técnica y se pueden formar a partir de ácidos orgánicos y ácidos inorgánicos. Los ácidos orgánicos apropiados incluyen ácido maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, metansulfónico, acético, trifluoroacético, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, mandélico, cinnámico, aspártico, esteárico, palmítico, glicólico, glutámico y bencensulfónico. Los ácidos inorgánicos apropiados incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítrico. Las sales por adición de bases incluyen aquellas sales que se forman con el anión del carboxilato e incluyen sales formadas con cationes orgánicos e inorgánicos tales como aquellos seleccionados de metales alcalinos y metales alcalinotérreos (por ejemplo, litio, sodio, potasio, magnesio, bario y calcio), así como el ion amonio y sus derivados sustituidos (por ejemplo, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxiethylamonio, y similares). De esta manera, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de las estructuras (I) a (VI) pretende comprender todas y cada una de las formas salinas aceptables.

Respecto de los estereoisómeros, los compuestos de las estructuras (I) a (VI) pueden tener centros quirales y se pueden producir como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereómeros individuales. Todas estas formas isoméricas están incluidas dentro de la presente invención, que incluye sus mezclas. Por otra parte, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de las estructuras (I) a (VI) pueden existir como polimorfos, que están incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de las estructuras (I) a (VI) también pueden formar solvatos con agua u otros solventes orgánicos. Estos solvatos se incluyen de modo similar dentro del alcance de esta invención.

En otra realización de la invención, se describen las composiciones farmacéuticas que contienen uno o varios compuestos de las estructuras (I) a (VI). Con fines de administración, los compuestos de la presente invención se pueden formular como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden uno o varios compuestos de la presente invención y un portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. El inhibidor de PDE10 está presente en la composición en una cantidad que es efectiva para tratar un trastorno particular —es decir, en una cantidad suficiente para lograr la inhibición deseada de PDE10 y, con preferencia, con toxicidad aceptable para el animal de sangre caliente. Normalmente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir un inhibidor de PDE10 en una cantidad de 0,1 mg a 250 mg por dosis según la vía de administración y, más normalmente, de 1 mg a 60 mg. Las concentraciones y las dosis apropiadas pueden ser determinadas con facilidad por el experto en la técnica.

En términos generales, una dosis diaria típica puede variar de aproximadamente 1 µg/kg a 100 mg/kg, con preferencia, de 0,01-100 mg/kg, con mayor preferencia, de 0,1-70 mg/kg, según el tipo y la gravedad de la enfermedad, por ejemplo, por una o varias administraciones separadas. Para administraciones repetidas durante varios días o más tiempo, según la condición, el tratamiento se sostiene hasta que se produzca una supresión deseada de los síntomas de la enfermedad. Sin embargo, pueden ser útiles otros regímenes posológicos. El progreso de esta terapia se puede controlar por medio de técnicas y ensayos estándar. La especificación para las formas de unidad de dosis de la invención se dictamina y depende directamente de las exclusivas características del

compuesto activo y el efecto terapéutico particular por lograr y las limitaciones inherentes en la técnica de la formación de compuestos como un compuesto activo para el tratamiento de individuos.

Los portadores y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables son familiares para los expertos en la técnica. Para las composiciones formuladas como soluciones líquidas, los portadores y/o diluyentes aceptables incluyen solución salina y agua estéril y pueden incluir opcionalmente antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y otros aditivos comunes. Las composiciones también se pueden formular como píldoras, cápsulas, gránulos o comprimidos que contienen, además de un inhibidor de PDE10, diluyentes, agentes dispersantes y tensioactivos, aglutinantes y lubricantes. Un experto en esta técnica puede formular también el inhibidor de PDE10 de una manera apropiada y de acuerdo con las prácticas aceptadas, tales como aquellas descritas en Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 1990.

El compuesto para usar en el tratamiento de esquizofrenia incluye la administración sistémica de un inhibidor de PDE10 mencionado en la reivindicación 1 de esta invención, con preferencia, en la forma de una composición farmacéutica como se analizó con anterioridad. Como se usa en la presente, la administración sistémica incluye métodos de administración oral y parenteral, que incluye la administración subcutánea, intramuscular, intracraneal, intraorbital, oftálmica, intraventricular, intracapsular, intraarticular, intraespinal, intracisternal, intraperitoneal, intranasal, aerosol, intravenosa, intradérmica, por inhalación, transdérmica, transmucosal y rectal.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas apropiadas de inhibidores de PDE10 incluyen polvos, gránulos, píldoras, comprimidos y cápsulas, así como líquidos, jarabes, suspensiones y emulsiones. Estas composiciones también pueden incluir saborizantes, conservantes, agentes de suspensión, espesantes y emulsificantes y otros aditivos y excipientes farmacéuticamente aceptables. Para la administración parenteral, los compuestos de la presente invención se pueden preparar en soluciones acuosas para inyección que pueden contener, además del inhibidor de PDE10, tampones, antioxidantes, bacteriostáticos y otros aditivos y excipientes comúnmente empleados en tales soluciones. Las composiciones de la presente invención se pueden llevar a cabo en un sistema de suministro para proporcionar una liberación sostenida o mayor captación o actividad del compuesto terapéutico, tales como un sistema liposomal o de hidrogel para inyección, un sistema de micropartículas, nanopartículas o micelas para suministro oral o parenteral o un sistema de cápsulas escalonado para el suministro oral.

En otra ventaja de la presente invención, se espera que los compuestos de las estructuras (I) a (VI) eviten o reduzcan los efectos colaterales metabólicos asociados con antipsicóticos convencionales, en particular, la incidencia de obesidad terapéuticamente inducida. Por ejemplo, el uso crónico de olanzapina (Zyprexa®), la medicación más ampliamente prescrita para tratar esquizofrenia y antipsicóticos atípicos relacionados está asociada con efectos colaterales metabólicos significativos que incluyen obesidad y condiciones asociadas tales como diabetes.

En animales, el tratamiento subcrónico con olanzapina estimula la ingesta de comida y aumenta el peso corporal, consistente con las situaciones humanas. Por otra parte, la olanzapina reduce en forma aguda los niveles en sangre de leptina. La leptina es una hormona de la saciedad producida por tejidos adiposos y la reducción del nivel de leptina estimula el apetito. Se ha de teorizar que la olanzapina podría estimular la ingesta de comida al menos parcialmente al reducir los niveles de leptina. La administración aguda de olanzapina también cambia la respuesta del animal en los niveles de glucosa e insulina en ensayos de tolerancia a la glucosa, que también se puede ligar directamente con el efecto de la olanzapina sobre la ingesta de comida y el aumento del peso corporal. La examinación del efecto agudo de los inhibidores de PDE10 de la presente invención sobre el metabolismo, tales como los cambios de leptina, insulina y glucosa durante una estimulación metabólica en modelos animales estándar, así como el efecto crónico de los inhibidores de PDE10 de la presente invención en la ingesta de comida, el peso corporal y la homeostasis energética, en comparación con la olanzapina, proporcionará una evidencia de la ventaja farmacéutica de inhibidores de PDE10 como agentes antipsicóticos en términos de menores problemas en cuanto a efectos colaterales.

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar en combinación con uno o varios otros agentes terapéuticos adicionales, en combinación o por administración concurrente o secuencial. Los agentes adicionales apropiados (es decir, adyuvantes) pueden incluir los agentes antipsicóticos típicos que bloquean los a los receptores de dopamina-D₂ y de serotonina 5HT₂, por ejemplo, haloperidol, flufenazina, clorpromazina y los agentes antipsicóticos atípicos, por ejemplo, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona.

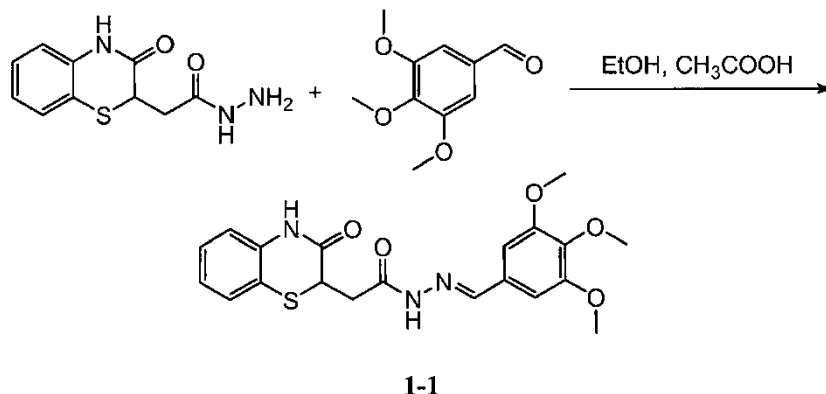
Los compuestos de esta invención se pueden ensayar para determinar sus valores de IC₅₀ por medio de una modificación del método en dos etapas de Thompson y Appleman (Biochemistry 10; 311-316; 1971). Brevemente, cAMP se enriquece con (³H)cAMP y se incuba con PDE10 y varias concentraciones de un compuesto de la estructura (I). Después del tiempo de incubación apropiado, la reacción se termina con calentamiento. La mezcla luego se somete a tratamiento con fosfatasa de veneno de víbora. La fosfatasa hidroliza toda AMP en la mezcla, pero deja intacto el cAMP no reaccionado. De esta manera, al separar cAMP de la mezcla y determinar su concentración (por radiografía), se puede determinar el porcentaje de inhibición. Los valores de IC₅₀ se pueden calcular realizando el experimento en varias concentraciones, usando un medio gráfico estándar. Se muestra una descripción detallada de la técnica actual usada para los ensayos de la IC₅₀ en el Ejemplo 8. Para este fin, los

inhibidores de PDE10 de la invención tienen una IC_{50} de 100 μ M o menos, en general menos de 10 μ M y normalmente menos de 1 μ M.

EjemploS

Ejemplo 1

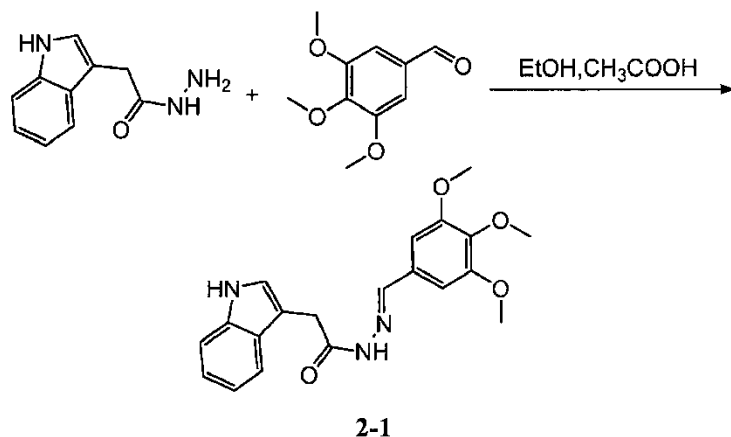
5 (E)-2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-2-il)-N'-(3,4,5-trimetoxibenciliden)acetohidrazida



En un recipiente de vidrio de base redonda equipado con una barra de agitación magnética (hidrazida de ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-2-il)-acético (1 eq. 0,063 mmol; 15 mg) se disolvió en etanol (3 mL) a temperatura ambiente. A esta solución bien agitada, se añadieron ácido acético (~3 gotas) y solución de 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído (0,063 mmol; 12,4 mg disueltos en 0,5 mL de etanol) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 5 horas a temperatura ambiente y se controló por TLC (normalmente con 1,2-dicloroetano-etanol 5:1). La mezcla luego se concentró al vacío usando un evaporador rotativo. El producto crudo se diluyó con hexanos y se trituró. El producto sólido precipitado se transfirió a un embudo de fibra de vidrio, el sobrenadante se removió por filtración al vacío y el sólido se lavó bien con *n*-hexano dos veces para obtener: 16 mg (61%) de 1-1.

15 Ejemplo 2

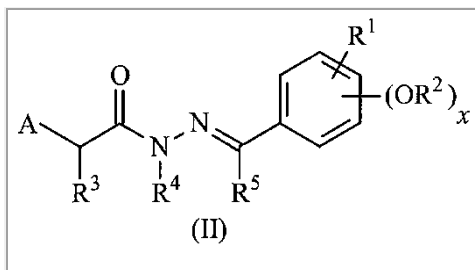
(E)-2-(1H-indol-3-il)-N'-(3,4,5-trimetoxibenciliden)acetohidrazida



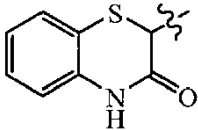
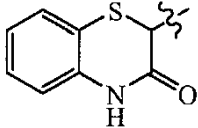
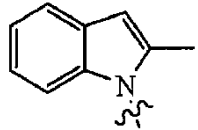
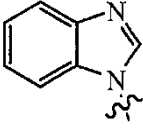
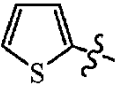
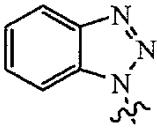
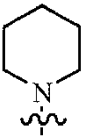
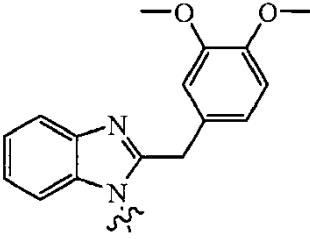
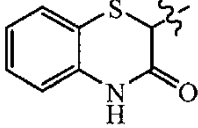
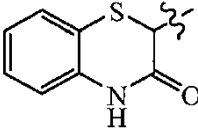
En un recipiente de vidrio de base redonda equipado con una barra de agitación magnética, hidrazida de ácido (1H-indol-3-il)-acético (1 eq. 0,793 mmol; 150 mg) se disolvió en etanol (10 mL) a temperatura ambiente. A esta solución bien agitada, se añadieron ácido acético (~3 mL) y la solución de 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído (1 eq. 0,793 mmol; 155,5 mg disueltos en 5 mL de etanol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción estuviera completa (aproximadamente 2 horas) como se determinó por TLC (normalmente con 1,2-dicloroetano-etanol 5:1). La mezcla luego se concentró a presión reducida. El producto crudo se diluyó con hexanos y se trituró. El producto sólido precipitado se transfirió a un embudo de fibra de vidrio, el sobrenadante se removió por filtración al vacío y el sólido se lavó bien con *n*-hexano dos veces para obtener 104 mg (36%) de 2-1.

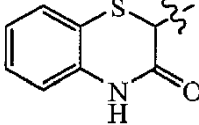
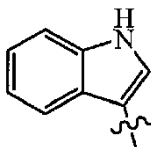
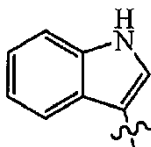
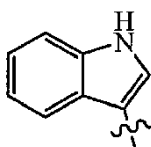
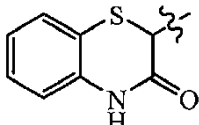
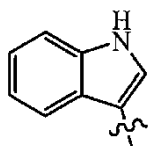
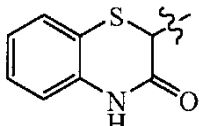
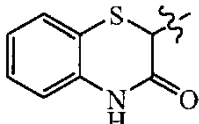
Haciendo referencia ahora a la Tabla 1 siguiente, los derivados enumerados de la estructura (II), donde R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno, se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos destacados en los Ejemplos 1 y 2.

Tabla 1

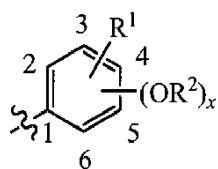


N.º	MW	A	R¹	x	R²
1-1	415,47		H	3	3-CH₃
					4-CH₃
					5-CH₃
2-1	367,40		H	3	3-CH₃
					4-CH₃
					5-CH₃
2-2	403,38		H	3	3-CH₃
					4-CHF₂
					5-CH₃
2-3	367,40		H	3	2-CH₃
					4-CH₃
					5-CH₃
2-4	415,47		H	3	2-CH₃
					4-CH₃
					5-CH₃
2-5	355,37		2-F	2	4-CH₃
					5-CH₃
2-6	410,43		H	3	3-CH₃
					4-CH₂CONH₂
					5-CH₃

2-7	451,45		H	3	3-CH ₃
					4-CHF ₂
					5-CH ₃
2-8	458,49		H	3	3-CH ₃
					4-CH ₂ CONH ₂
					5-CH ₃
2-9	351,41		H	2	3-CH ₃
					4-CH ₃
2-10	338,37		H	2	3-CH ₃
					4-CH ₃
2-11	332,38		H	2	3-CH ₃
					2-COCH ₃
2-12	339,35		H	2	3-CH ₃
					4-CH ₃
2-13	333,43		H	2	3-CH ₂ CH ₃
					4-CH ₂ CH ₃
2-14	488,54		H	2	3-CH ₃
					4-CH ₃
2-15	369,40		H	2	3-CH ₂ -4
2-16	371,41		H	2	3-H
					4-CH ₃

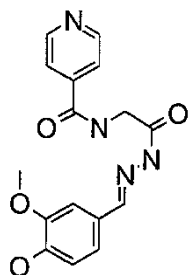
2-17	385,44		H	2	3-CH ₂ CH ₃
					4-H
2-18	489,57		H	2	3-bencilo
					4-bencilo
2-19	321,34		H	2	3-CH ₂ -4
2-20	367,40		H	3	2-CH ₃
					3-CH ₃
					4-CH ₃
2-21	491,57		H	3	3-CH ₃
					4-bencilo
					5-CH ₃
2-22	443,50		H	3	3-CH ₃
					4-bencilo
					5-CH ₃
2-23	415,47		H	3	2-CH ₃
					3-CH ₃
					4-CH ₃
2-24	537,64		H	2	3-bencilo
					4-bencilo

Como se usó en la Tabla 1 anterior, así como en las tablas que siguen, los números precedentes (y los siguientes en el caso de los alcanodiílos), los sustituyentes R¹ y R² se refieren a la posición del sustituyente en el anillo aromático como se muestra más abajo.



Ejemplo 3

(E)-N-(2-(2-(4-HIDROXI-3-METOXIBENCILIDEN)HIDRAZINIL)-2-OXOETIL)ISONICOTINAMIDA



(3-1)

5 Haciendo referencia a la Tabla 2, el derivado anterior de la estructura (III), donde R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno, se puede sintetizar por el Esquema de reacción 2 a partir del correspondiente intermediario 5.

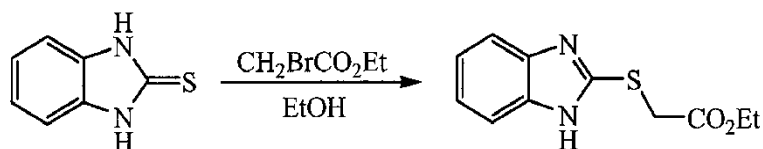
Tabla 2

(III)							
N.º	MW	A	B	R	R^6	x	R^2
3-1	328,32		NR^6	$=O$	H	2	3-CH ₃
							4-H

Ejemplo 4

10 (E)-2-(1-BENCIL-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-ILTIO)-N'-(4-ETOXI-3-METOXIBENCILIDEN)ACETOHIDRAZIDA

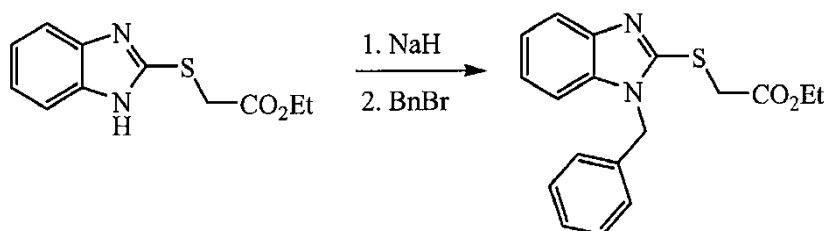
Etapa 4A: Preparación de etil 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-iltio)acetato 4a



15 A una solución agitada de 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-tione (20,0 g, 0,13 mol, 1,0 eq.) en etanol anhidro (500 mL) a temperatura ambiente, se añadió carbonato de potasio (9,25 g, 0,07 mol, 0,5 eq.) y bromoacetato de etilo (26,7 g, 0,16 mmol, 1,2 eq.). La reacción se calentó hasta reflujo y se agitó a esa temperatura durante 6 horas. El solvente se removió al vacío y se añadió agua (200 mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 mL) y salmuera (200 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró *al vacío* para dar un aceite incoloro que solidificó al reposar. La purificación por cromatografía flash ($CHCl_3 \rightarrow 10\%$ de MeOH:90% de $CHCl_3$) dio 4a en forma de un sólido blanco (11,7 g, 37%).

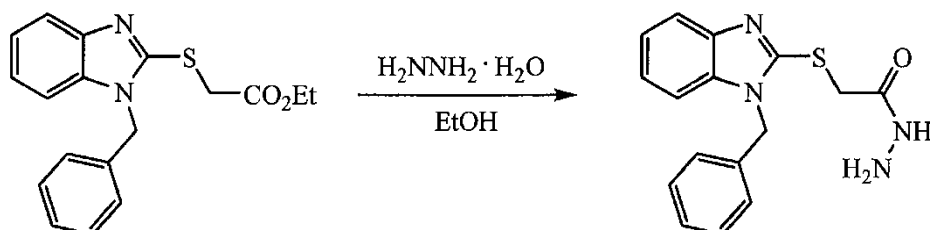
20

Etapa 4B: Preparación de 2-(1-bencil-1H-benzo[d]imidazol-2-iltio)acetato de etilo 4b



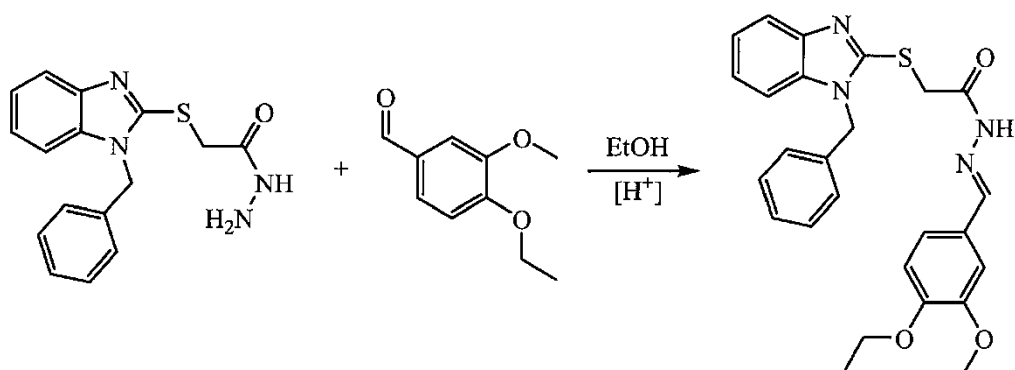
A una solución agitada de 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-iltio)acetato de etilo 4a (11,2 g, 47,6 mmol, 1,0 eq.) en 10:1 éter dietílico:dimetilformamida (450 mL) a 0 °C, se añadió hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (2,09 g, 52,3 mmol, 1,1 eq.) y la reacción se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Bromuro de bencilo (9,78 g, 57,1 mmol, 1,2 eq.) se añadió a 0 °C y la reacción se agitó con calentamiento hasta temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con metanol (100 mL) y se concentró al vacío. El residuo se extrajo en cloroformo caliente (400 mL) y se filtró. El filtrado se lavó con agua (200 mL), HCl 1 M (200 mL) y salmuera (200 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía flash (10% de EtOAc:90% éter de petróleo) dio 4b en forma de un sólido de color amarillo pálido (4,82 g, 30%).

Etapa 4C: Preparación de 2-(1-bencil-1H-benzo[d]imidazol-2-iltio)acetohidrazida 4c



A una solución agitada de 2-(1-bencil-1H-benzo[d]imidazol-2-iltio)acetato de etilo 4b (200 mg, 0,61 mmol, 1,0 eq.) en etanol (5 mL), se añadió monohidrato de hidrazina (61 mg, 1,23 mmol, 2,0 eq.) y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo y se agitó a esa temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró *al vacío*. La mezcla se disolvió en acetato de etilo (20 mL) y se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar 4c en forma de un sólido de color amarillo pálido que luego se usó sin ulterior purificación (200 mg, 100%).

Etapa 4D Preparación de (E)-2-(1-bencil-1H-benzo[d]imidazol-2-iltio)-N'-(4-etoxi-3-metoxibenciliden)acetohidrazida 4-1



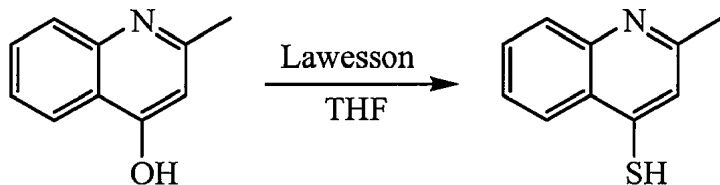
4-1

A una solución agitada de 2-(1-bencil-1H-benzo[d]imidazol-2-iltio)acetohidrazida 4c (200 mg, 0,61 mmol, 1,0 eq.) en etanol (5 mL), se añadió 3-metoxi-4-etoxibenzaldehído (110 mg, 0,61 mmol, 1,0 eq.) y ácido acético (3 gotas). La mezcla se calentó hasta reflujo y se agitó a esa temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el precipitado que se formó enfriando se filtró y se lavó con agua (10 mL), etanol (10 mL) y éter dietílico (10 mL). El sólido se secó por alto vacío durante la noche para dar 4-1 en forma de un sólido blanco (196 mg, 67%).

Ejemplo 5

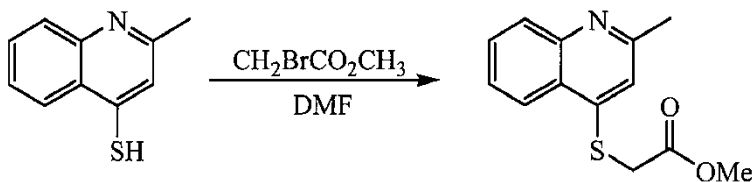
CLORHIDRATO DE (E)-N'-(3,4-DIMETOXIBENCILIDEN)-2-(2-METILQUINOLIN-4-ILTIO)ACETOHIDRAZIDA

Etapa 5A Preparación de 2-metilquinolina-4-tiol 5a



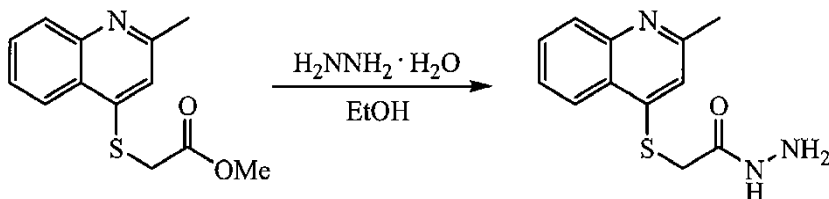
- 5 Una suspensión agitada de 2-metilquinolin-4-ol (5,10 g, 32,0 mmol, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (51 mL) se calentó hasta 50 °C y se añadieron 6,5 g de reactivo de Lawesson (6,5 g, 16,0 mmol, 0,5 eq.) en una porción. La reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó a esa temperatura durante 6 horas. La reacción se vertió en una solución bifásica caliente de acetato de etilo (200 mL) y agua (200 mL) y se agitó vigorosamente. Un gel anaranjado viscoso se precipitó de la solución. La solución de agua/acetato de etilo se decantó en un embudo de separación y la capa orgánica se aisló. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 200 mL) y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. La solución se filtró y se concentró al vacío. El gel anaranjado resultante se purificó por cromatografía flash (50% de EtOAc:50% de éter de petróleo → 100% de EtOAc) para obtener 5a en forma de un sólido amarillo (1,70 g, 30%).
- 10

Etapa 5B Preparación de 2-(2-metilquinolin-4-iltio)acetato de metilo 5b



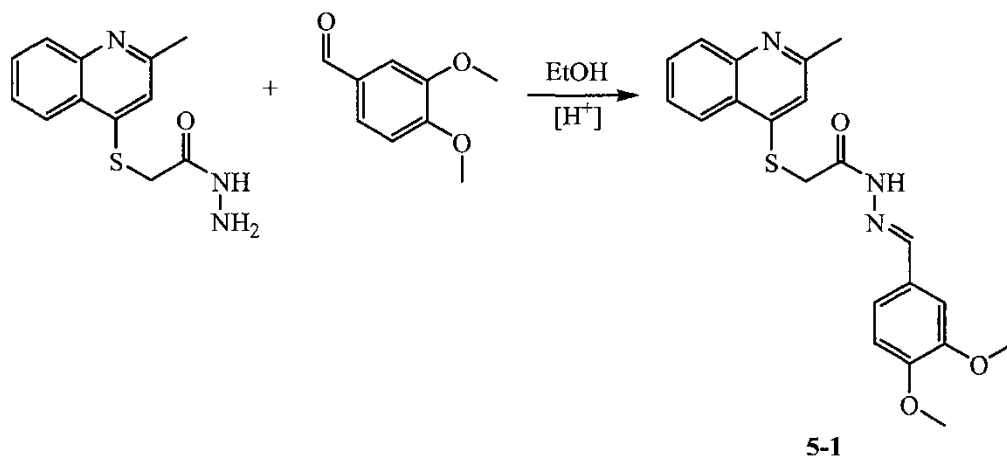
- 15 2-metilquinolina-4-tiol 5a (1,00 g, 5,71 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en dimetilformamida (10 mL) a temperatura ambiente. Se añadió carbonato de potasio (0,87 g, 6,28 mmol, 1,10 eq.) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió bromoacetato de metilo (921 mg, 6,02 mmol, 1,05 eq.) gota a gota a la solución y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió agua (20 mL) a la mezcla de reacción y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La capa acuosa luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se secó a alto vacío para obtener 5b en forma de un sólido marrón (1,25 g, 88%).
- 20

Etapa 5C Preparación de 2-(2-metilquinolin-4-iltio)acetohidrazida 5c



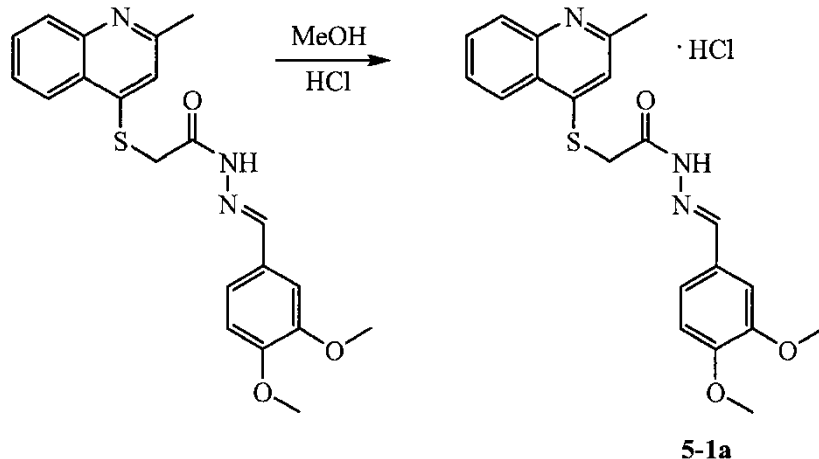
- 25 El Ejemplo 5, Etapa 5C se llevó a cabo en una forma análoga al Ejemplo 4, Etapa 4C.

Etapa 5D Preparación de (E)-N'-(3,4-dimetoxibenciliden)-2-(2-metilquinolin-4-iltio)acetohidrazida 5-1



El Ejemplo 5, Etapa 5D se llevó a cabo en una forma análoga al Ejemplo 4, Etapa 4D.

Etapa 5E Preparación de clorhidrato de (E)-N'-(3,4-dimetoxibenciliden)-2-(2-metilquinolin-4-iltio)acetohidrazida 5-1a



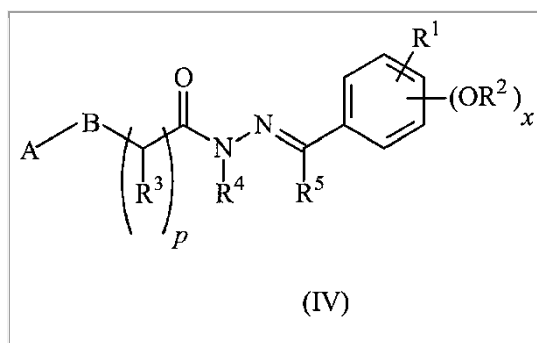
5

(3,4-dimetoxibenciliden)-hidrazida de ácido 2-(2-metilquinolin-4-ilsulfanil)-acético 5-1 (220 mg, 0,56 mmol, 1,0 eq.) en metanol (40 mL) y dimetilsulfóxido (2 mL) se calentó hasta 100 °C durante 2 horas hasta disolver por completo, dejando enfriar hasta 50 °C. Luego se añadió ácido clorhídrico metanólico 1,25 M (1 eq.) y la mezcla se agitó durante 20 min antes de concentrar parcialmente al vacío. El producto luego se obtuvo por filtración y se secó para dar 5-1a (180 mg, 75%).

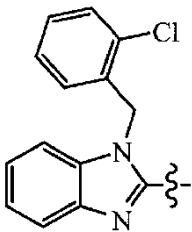
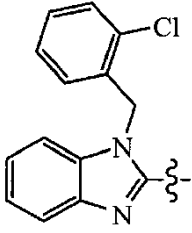
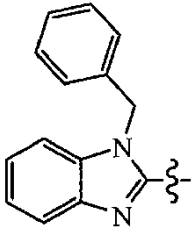
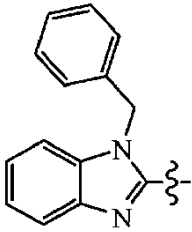
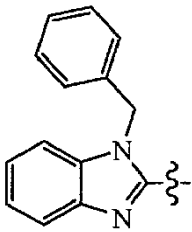
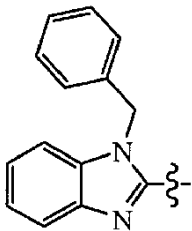
10

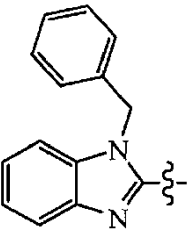
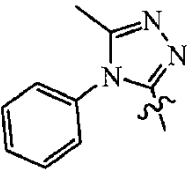
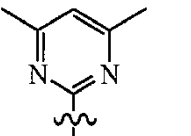
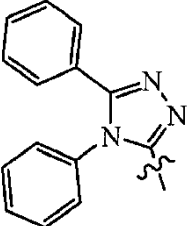
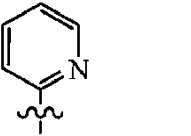
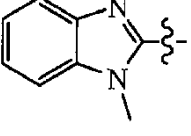
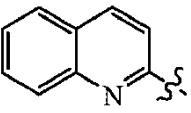
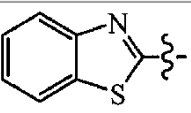
Haciendo referencia a la Tabla 3, los siguientes derivados de la estructura (IV), en donde R³ es hidrógeno, se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos destacados en los Ejemplos 4 y 5 (en la siguiente tabla, un sustituyente R¹ está ausente cuando se designa H).

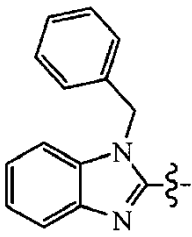
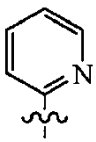
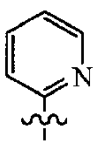
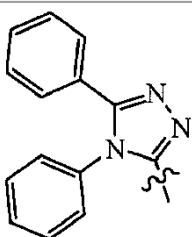
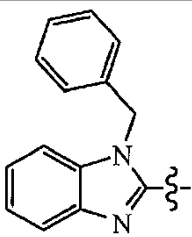
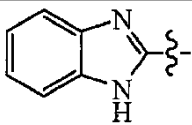
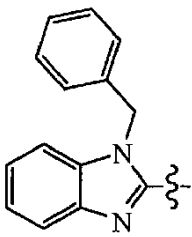
Tabla 3

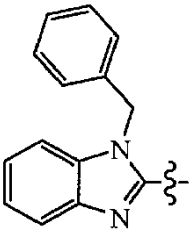
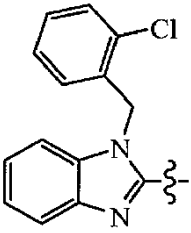
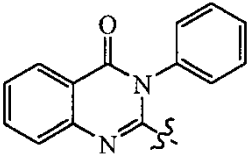
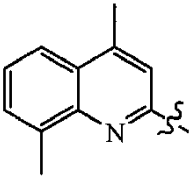
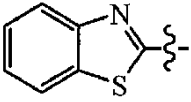
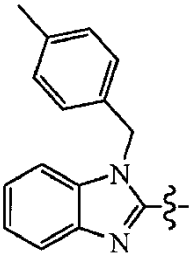
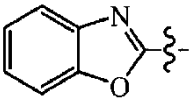


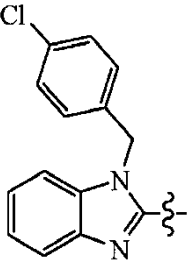
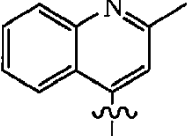
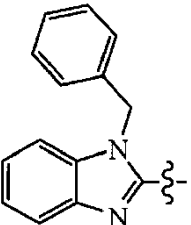
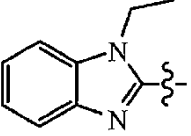
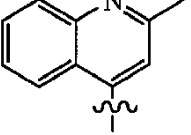
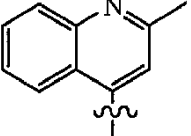
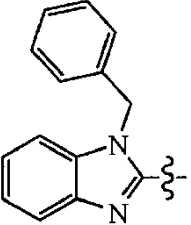
N.º	MW	A	B	R ¹	p	x	R ²	R ⁴	R ⁵
4-1	474,58		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₂ CH ₃		
5-1	395,48		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-2	526,56		S	H	1	3	3-CH ₃	H	H
							4-CHF ₂		
							5-CH ₃		
5-3	561,01		S	H	1	3	3-CH ₃	H	H
							4-CHF ₂		
							5-CH ₃		
5-4	512,99		S	2-F	1	2	4-CH ₃	H	H
							5-CH ₃		

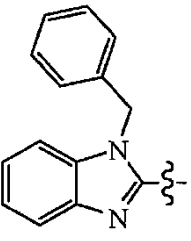
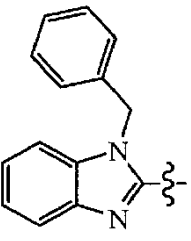
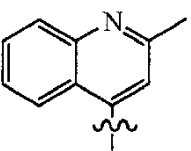
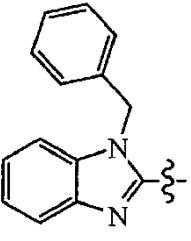
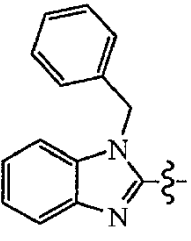
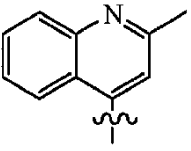
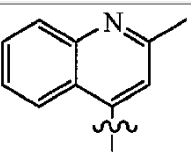
5-5	525,03		S	H	1	3	2-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
							5-CH ₃		
5-6	525,03		S	H	1	3	3-CH ₂ CH ₃	H	H
							4-H		
5-7	478,55		S	2-F	1	2	4-CH ₃	H	H
							5-CH ₃		
5-8	460,56		S	H	1	2	3-CH ₂ CH ₃	H	H
							4-H		
5-9	490,58		S	H	1	3	2-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
							5-CH ₃		
5-10	533,61		S	H	1	3	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₂ CONH ₂		
							5-CH ₃		

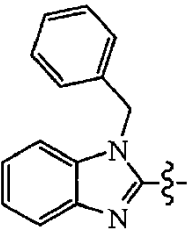
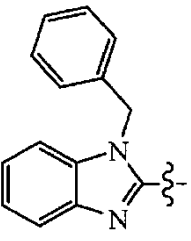
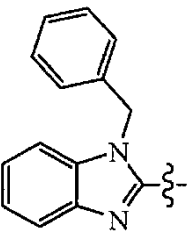
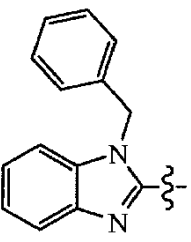
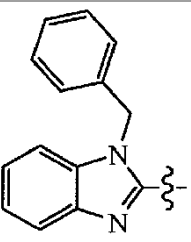
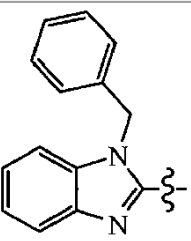
5-11	460,56		S	H	1	2	2-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-12	411,48		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-13	360,44		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-14	473,55		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-15	331,39		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-16	384,46		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-17	381,45		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-18	387,48		S	H	1	2	2-CH ₃	H	H
							3-CH ₃		

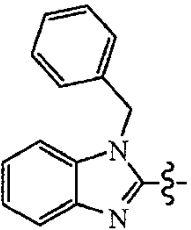
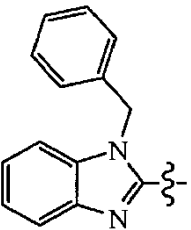
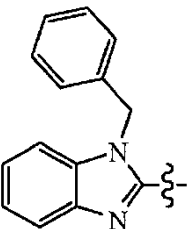
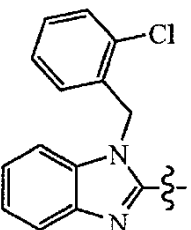
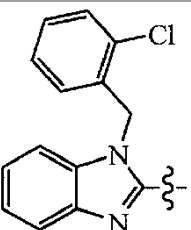
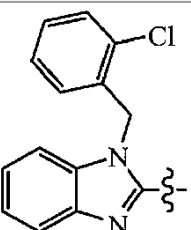
5-19	430,53		S	H	1	1	4-CH ₃	H	H
5-20	331,39		S	H	1	2	3-H 4-CH ₂ CH ₃	H	H
5-21	361,42		S	H	1	3	3-CH ₃ 4-CH ₃ 5-CH ₃	H	H
5-22	459,53		S	H	1	2	3-CH ₃ 4-H	H	H
5-23	432,50		S	H	1	2	3-H 4-H	H	H
5-24	370,43		S	H	1	2	3-CH ₃ 4-CH ₃	H	H
5-25	490,58		S	H	1	3	3-CH ₃ 4-CH ₃ 5-CH ₃	H	H

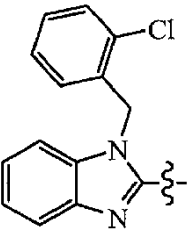
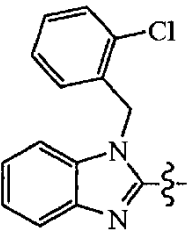
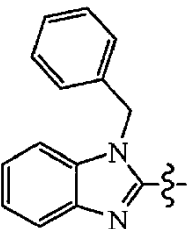
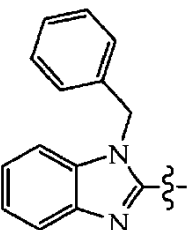
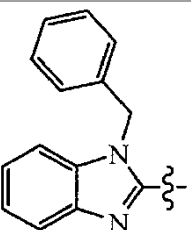
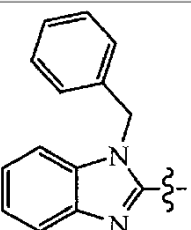
5-26	460,56		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-27	495,00		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-28	474,54		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-29	409,51		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-30	387,48		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-31	474,58		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-32	371,41		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		

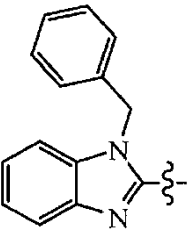
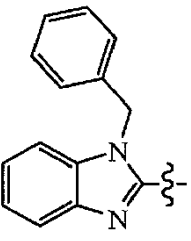
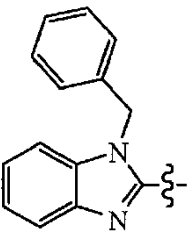
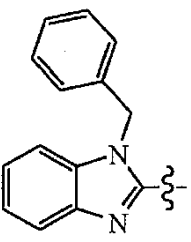
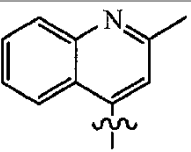
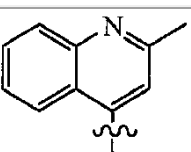
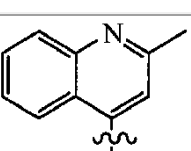
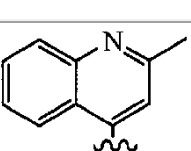
5-33	495,00		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-34	423,47		O	H	1	3	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₂ CH ₃		
							5-CH ₃		
5-35	446,53		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-H		
5-35	398,48		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-37	379,42		O	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-38	433,51		O	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-ciclopentilo		
5-39	504,61		S	H	1	3	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₂ CH ₃		
							5-CH ₃		

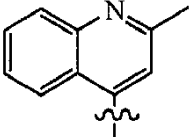
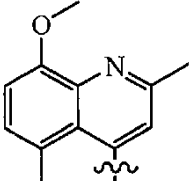
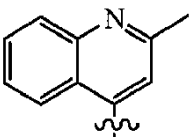
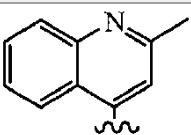
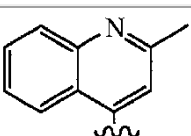
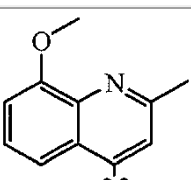
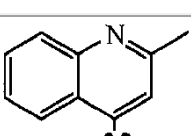
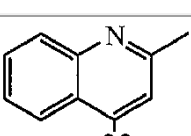
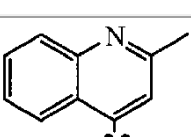
5-40	488,61		S	H	1	2	3-CH ₃	H	
							4- <i>n</i> -propilo		H
5-41	488,61		S	H	1	2	3-CH ₃ CH ₃	H	
							4-CH ₂ CH ₃		H
5-42	463,53		O	H	1	3	3-CH ₃	H	
							4-ciclopentilo		H
							5-CH ₃		H
5-43	486,59		S	H	1	2	3-CH ₃	H	
							4-(2)-propenilo		H
5-44	474,58		S	H	1	2	3-CH ₃	H	
							4-CH ₂ CH ₃		H
5-45	423,53		S	H	1	2	3-CH ₃	H	
							4- <i>n</i> -propilo		H
5-46	407,47		O	H	1	2	3-CH ₃	H	
							4- <i>n</i> -propilo		H

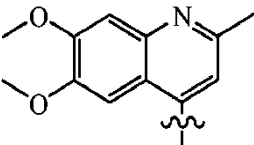
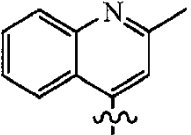
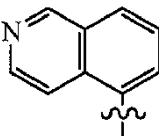
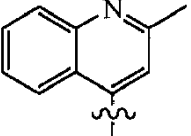
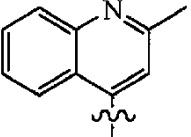
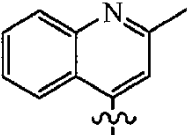
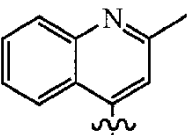
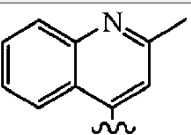
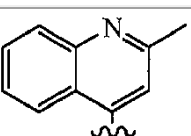
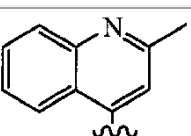
5-47	514,65		S	H	1	2	3-ciclopentilo	H	H
							4-CH ₃		
5-48	444,51		S	H	1	2	3-CH ₂ -4	H	H
5-49	514,65		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-ciclopentilo		
5-50	518,64		S	H	1	3	3-CH ₃	H	H
							4- <i>n</i> -propilo		
							5-CH ₃		
5-51	544,67		S	H	1	3	3-CH ₃	H	H
							4-ciclopentilo		
							5-CH ₃		
5-52	612,75		S	H	1	2	3-bencilo	H	H
							4-bencilo		

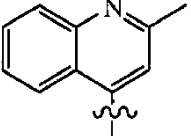
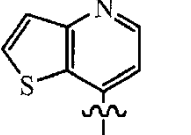
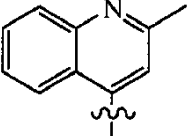
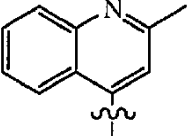
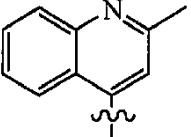
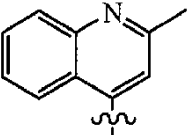
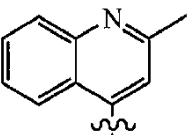
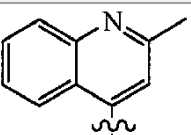
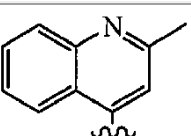
5-53	446,53		S	H	1	2	3-H	H	H
							4-CH ₃		
5-54	490,58		S	H	1	3	2-CH ₃	H	H
							3-CH ₃		
							4-CH ₃		
5-55	566,68		S	H	1	3	3-CH ₃	H	H
							4-bencilo		
							5-CH ₃		
5-56	647,20		S	H	1	2	3-bencilo	H	H
							4-bencilo		
5-57	478,96		S	H	1	2	3-CH ₂ -4	H	H
5-58	480,97		S	H	1	2	3-H	H	H
							4-CH ₃		

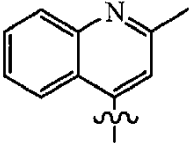
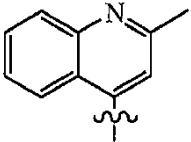
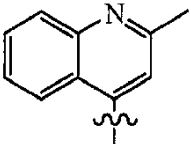
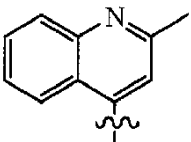
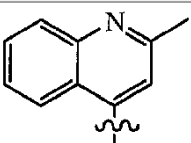
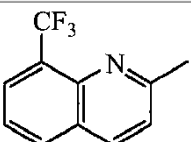
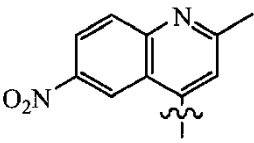
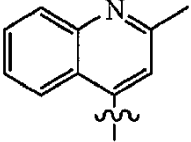
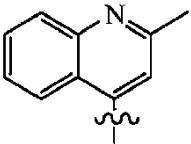
5-59	525,03		S	H	1	3	2-CH ₃	H	H
							3-CH ₃		
							4-CH ₃		
5-60	601,12		S	H	1	3	3-CH ₃	H	H
							4-bencilo		
							5-CH ₃		
5-61	456,55		CH ₂	H	1	2	3- <i>n</i> -propilo	H	H
							4-CH ₃		
5-62	486,59		CH ₂	H	1	2	3-CH ₂ CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-63	460,56		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							5-CH ₃		
5-64	476,55		S	H	1	3	3-CH ₃	H	H
							4-H		
							5-CH ₃		

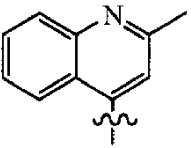
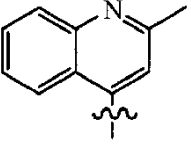
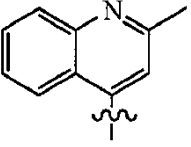
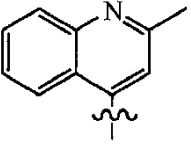
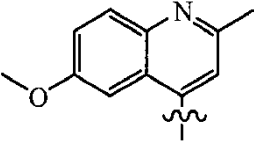
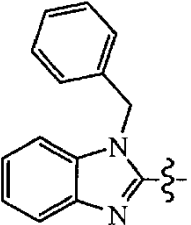
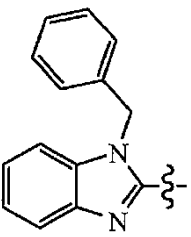
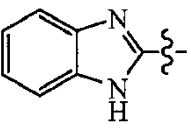
5-65	486,59		S	H	1	2	3-ciclopropilo	H	H
							4-CH ₃		
5-66	464,97		S	3-Cl	1	1	4-CH ₃	H	H
5-67	474,58		S	H	1	2	3-CH ₂ CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-68	446,53		S	H	1	2	3-H	H	H
							4-CH ₃		
5-69	409,51		S	H	1	2	3-CH ₃	H	C H ₃
							4-CH ₃		
5-70	365,45		S	H	1	1	4-CH ₃	H	H
5-71	474,38		S	3-Br	1	2	4-H	H	H
							5-CH ₂ CH ₃		
5-72	349,39		O	H	1	1	2-CH ₃	H	H

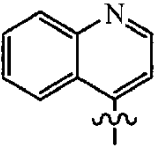
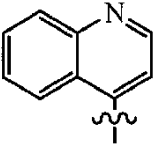
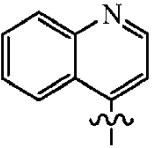
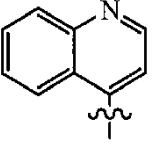
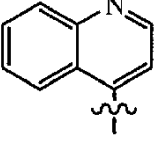
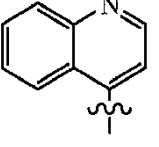
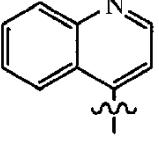
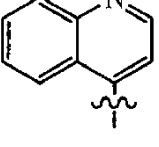
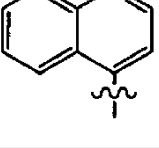
5-73	395,48		S	5-CH ₃	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-H		
5-74	423,47		O	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-75	409,46		S	H	1	3	3,4-CH ₂ -5-CH ₃	H	H
5-76	429,93		S	3-Cl	1	2	4-CH ₃	H	H
							5-CH ₃		
5-77	474,38		S	3-Br	1	2	4-CH ₃	H	H
							5-CH ₃		
5-78	409,44		O	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-79	415,46		S	4-CHF ₂	1	1	3-CH ₃	H	H
5-80	365,39		O	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-H		
5-81	363,42		O	3-CH ₃	1	1	4-CH ₃	H	H

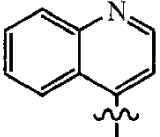
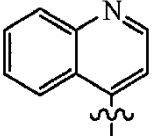
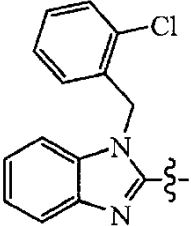
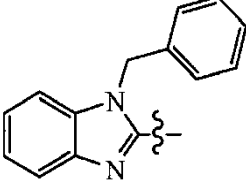
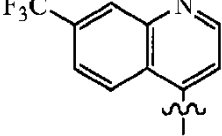
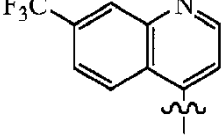
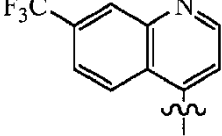
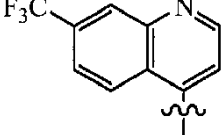
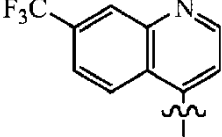
5-82	439,47		O	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-83	378,43		NR ⁶ (R ⁶ =H)	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-84	365,39		O	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-85	444,29		O	2-Br	1	2	3-H	H	H
							4-CH ₃		
5-86	393,40		O	H	1	3	3-CH ₂ -4	H	H
							5-CH ₃		
5-87	397,41		O	2-F	1	2	4-CH ₃	H	H
							5-CH ₃		
5-88	367,38		O	4-F	1	1	3-CH ₃	H	H
5-89	399,83		O	3-Cl	1	2	4-H	H	H
							5-CH ₃		
5-90	458,32		O	3-Br	1	2	4-H	H	H
							5-CH ₂ CH ₃		
5-91	413,86		O	3-Cl	1	2	4-CH ₃	H	H
							5-CH ₃		

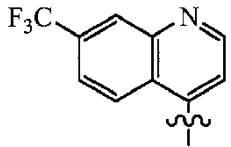
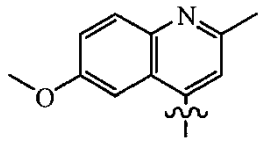
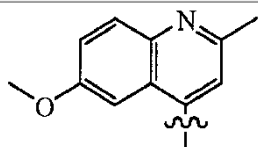
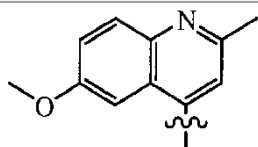
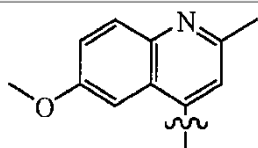
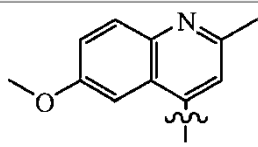
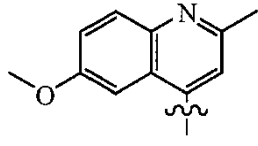
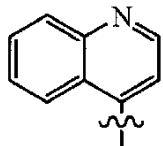
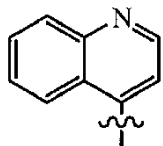
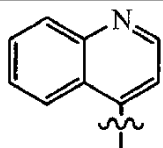
5-92	458,32		O	3-Br	1	2	4-CH ₃	H	H
							5-CH ₃		
5-93	371,41		O	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-94	383,38		O	3-F	1	2	4-H	H	H
							5-CH ₃		
5-95	383,83		O	3-Cl	1	1	4-CH ₃	H	H
5-96	429,42		O	H	1	2	3-CH ₂ CH ₃	H	H
							4-CHF ₂		
5-97	415,40		O	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CHF ₂		
5-98	379,42		O	3-CH ₃	1	2	4-H	H	H
							5-CH ₃		
5-99	399,40		O	4-CHF ₂	1	1	3-CH ₃	H	H
5-100	409,44		O	H	1	3	2-CH ₃	H	H
							3-CH ₃		
							4-CH ₃		

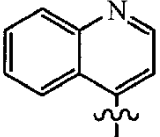
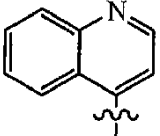
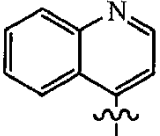
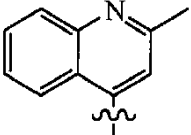
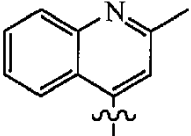
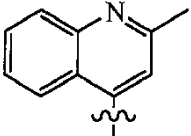
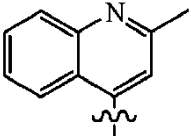
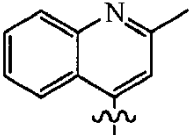
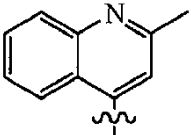
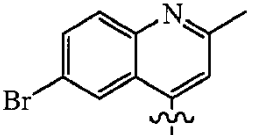
5-101	409,44		O	H	1	3	2-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
							5-CH ₃		
5-102	435,42		S	H	1	2	3-CF ₃	H	H
							4-H		
5-103	395,48		S	H	1	2	3-CH ₂ CH ₃	H	H
							4-H		
5-104	409,51		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₂ CH ₃		
5-105	409,51		S	H	1	2	3-CH ₂ CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-106	447,41		O	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-107	424,41		O	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-108	365,45		S	H	1	1	3-CH ₃	H	H
5-109	395,48		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							5-CH ₃		

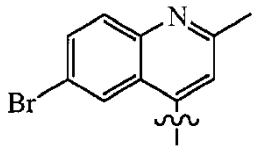
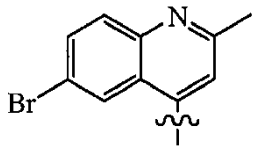
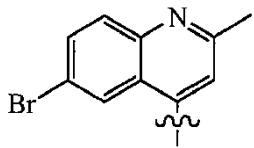
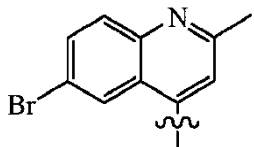
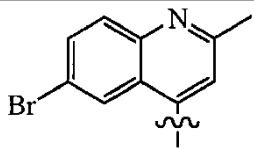
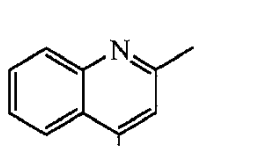
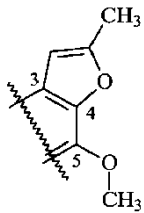
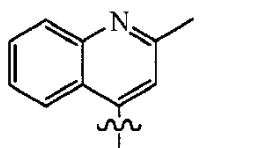
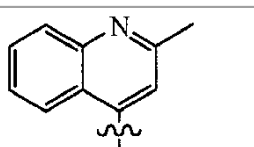
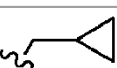
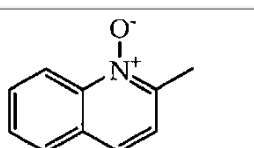
5-110	411,48		S	H	1	3	3-CH ₃	H	H
							4-H		
							5-CH ₃		
5-111	431,46		S	H	1	2	3-CHF ₂	H	H
							4-CH ₃		
5-112	437,56		S	H	1	2	3-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H
							4-CH ₃		
5-113	449,45		S	H	1	2	3-CF ₃	H	H
							4-H		
5-114	425,51		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-115	486,59		S	H	1	2	3-(2)-propenilo	H	H
							4-CH ₃		
5-116	488,61		S	H	1	2	3- <i>n</i> -propilo	H	H
							4-CH ₃		
5-117	400,46		S	H	1	3	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
							5-CH ₃		

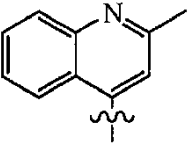
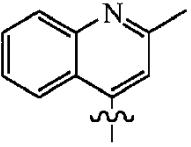
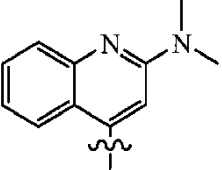
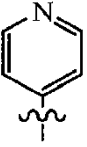
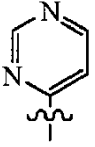
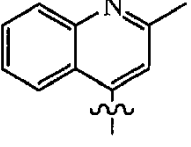
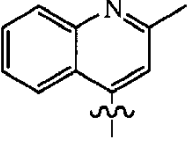
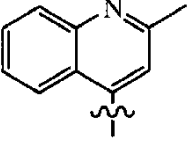
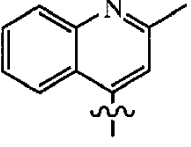
5-118	454,50		S	H	1	3	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₂ CONH ₂		
							5-CH ₃		
5-119	447,46		S	H	1	3	3-CH ₃	H	H
							4-CHF ₂		
							5-CH ₃		
5-120	487,58		S	H	1	3	3-CH ₃	H	H
							4-bencilo		
							5-CH ₃		
5-121	399,44		S	2-F	1	2	4-CH ₃	H	H
							5-CH ₃		
5-122	411,48		S	H	1	3	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
							5-CH ₃		
5-123	411,48		S	H	1	3	2-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
							5-CH ₃		
5-124	411,48		S	H	1	3	2-CH ₃	H	H
							3-CH ₃		
							4-CH ₃		
5-125	381,45		S	H	1	2	3-CH ₂ CH ₃	H	H
							4-H		
5-126	367,43		S	H	1	2	3-H	H	H
							4-CH ₃		

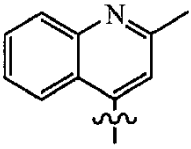
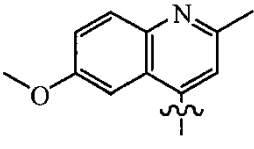
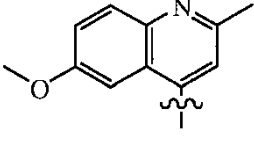
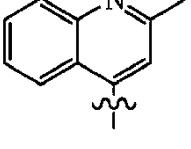
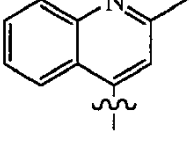
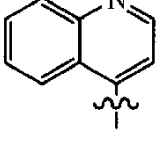
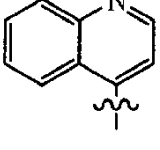
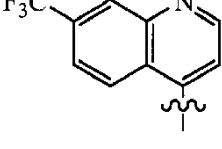
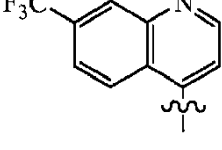
5-127	365,41		S	H	1	2	3-CH ₂ -4	H	H
5-128	533,65		S	H	1	2	3-bencilo	H	H
							4-bencilo		
5-129	525,03		S	H	1	3	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
							5-CH ₃		
5-130	490,57		S	H	1	3	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
							5-CH ₃		
5-131	449,45		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-132	437,41		S	3-F	1	1	4-CH ₃	H	H
5-133	437,41		S	4-F	1	1	3-CH ₃	H	H
5-134	453,87		S	3-Cl	1	1	4-CH ₃	H	H
5-135	487,42		S	3-CF ₃	1	1	5-CH ₃	H	H

5-136	449,45		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							5-CH ₃		
5-137	425,5		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-138	413,47		S	3-F	1	1	4-CH ₃	H	H
5-139	413,47		S	4-F	1	1	3-CH ₃	H	H
5-140	429,92		S	3-Cl	1	1	4-CH ₃	H	H
5-141	463,47		S	3-CF ₃	1	1	4-CH ₃	H	H
5-142	425,5		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							5-CH ₃		
5-143	381,45		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							5-CH ₃		
5-144	369,41		S	3-F	1	1	4-CH ₃	H	H
5-145	369,41		S	4-F	1	1	3-CH ₃	H	H

5-146	385,87		S	3-Cl	1	1	4-CH ₃	H	H
5-147	419,42		S	3-CF ₃	1	1	4-CH ₃	H	H
5-148	381,45		S	H	1	2	3-CH ₃ 5-CH ₃	H	H
5-149	395,47		S	H	1	2	3-CH ₃ 4-CH ₃	H	H
5-150	383,44		S	3-F	1	1	4-CH ₃	H	H
5-151	383,44		S	4-F	1	1	3-CH ₃	H	H
5-152	399,89		S	3-Cl	1	1	4-CH ₃	H	H
5-153	433,45		S	3-CF ₃	1	1	4-CH ₃	H	H
5-154	395,47		S	H	1	2	3-CH ₃ 5-CH ₃	H	H
5-155	474,37		S	H	1	2	3-CH ₃ 4-CH ₃	H	H

5-156	462,34		S	3-F	1	1	4-CH ₃	H	H
5-157	462,34		S	4-F	1	1	3-CH ₃	H	H
5-158	478,79		S	3-Cl	1	1	4-CH ₃	H	H
5-159	512,34		S	3-CF ₃	1	1	5-CH ₃	H	H
5-160	474,37		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							5-CH ₃		
5-161	419,50		S	R ¹ y R ² tomados juntos (ver R ²)	1	2		H	H
5-162	440,52		S	H	1	3	3-CH ₃	CH ₃	H
							4-CH ₃		
							5-CH ₃		
5-163	435,55		S	H	1	2	3- 	H	H
							4-CH ₃		
5-164	441,50		S	H	1	3	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
							5-CH ₃		

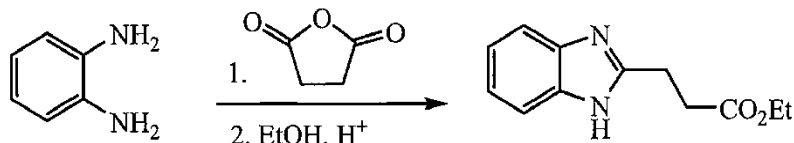
5-165	439,53		S	H	2	3	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
							5-CH ₃		
5-166	422,48		NR ⁶ (R ⁶ =CH ₃)	H	1	3	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
							5-CH ₃		
5-167	454,54		S	H	1	3	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
							5-CH ₃		
5-168	361,42		S	H	1	3	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
							5-CH ₃		
5-169	362,41		S	H	1	3	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
							5-CH ₃		
5-170	467,44		S	H	1	2	3-CHF ₂	H	H
							4-CHF ₂		
5-171	387,40		S	3-F	1	1	4-H	H	H
				5-F					
5-172	438,54		S	3-CH ₂ N(CH ₃) ₂	1	1	4-H	H	H
5-173	401,43		S	3-F	1	1	4-CH ₃	H	H
				5-F					

5-174	385,37		O	2-F	1	1	3-CH ₃	H	H
				4-F					
5-175	431,46		S	3-F	1	1	4-CH ₃	H	H
				5-F					
5-176	431,46		S	2-F	1	1	4-CH ₃	H	H
				3-F					
5-177	401,43		S	2-F	1	1	4-CH ₃	H	H
				3-F					
5-178	401,43		S	3-F	1	1	4-CH ₃	H	H
				5-F					
5-179	387,40		S	3-F	1	1	4-CH ₃	H	H
				5-F					
5-180	381,45		S	H	1	2	3-CH ₃	H	H
							4-CH ₃		
5-181	455,40		S	2-F	1	1	4-CH ₃	H	H
				3-F					
5-182	455,40		S	3-F	1	1	4-CH ₃	H	H
				5-F					

Ejemplo 6

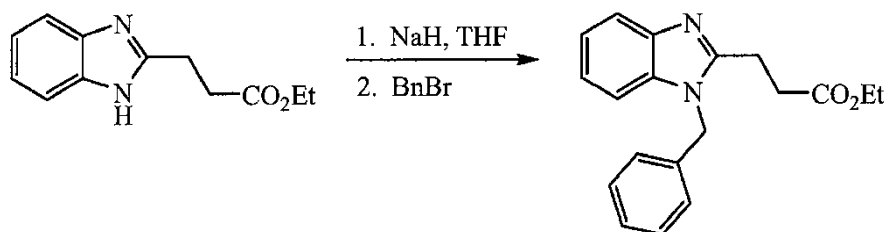
(E)-3-(1-BENCIL-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)-N'-(3,4-DIMETOXIBENCILIDEN)PROPANHIDRAZIDA

Etapa 6A Preparación de 3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)propanoato de etilo 6a



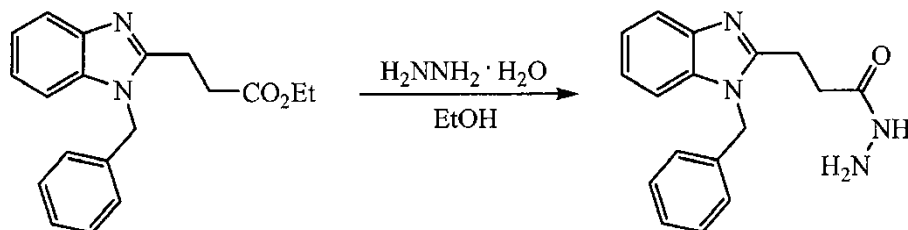
- 5 A una solución agitada de bencen-1,2-diamina (20,0 g, 0,19 mol, 1,0 eq.) en dioxano (500 mL) a temperatura ambiente, se añadió succínico anhídrido (22,2 g, 0,22 mol, 1,2 eq.) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó a esa temperatura durante 16 horas. El precipitado resultante se filtró y se lavó con dioxano (100 mL), agua (100 mL) y éter dietílico (100 mL) para dar un sólido blanco. El sólido se suspendió en etanol (400 mL) y se concentró ácido sulfúrico (10 mL) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo y se agitó a esa temperatura durante 20 horas. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se añadió agua (100 mL) y la mezcla se ajustó a pH 7 con solución acuosa 1 M de NaOH. La capa acuosa se extrajo en acetato de etilo (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para dar 6a en forma de un aceite anaranjado pálido (15,6 g, 46%).

Etapa 6B Preparación de 3-(1-bencil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propanoato de etilo 6b



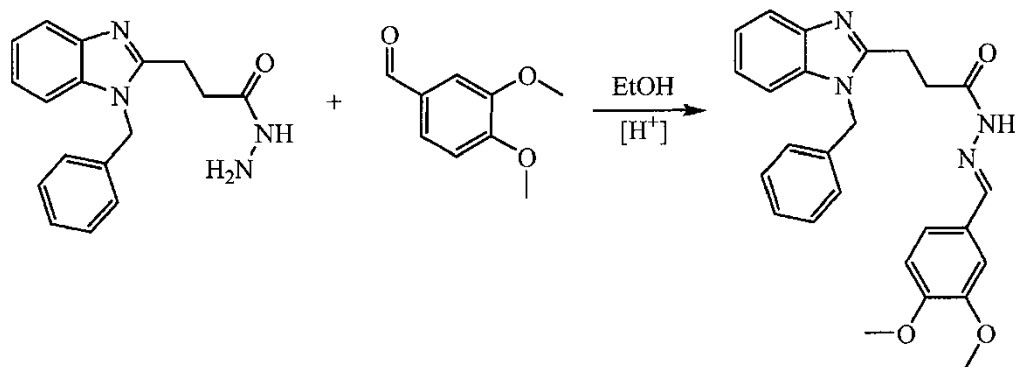
- 15 A una solución agitada de 3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)propanoato de etilo 6a (2,85 g, 13,1 mmol, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (100 mL) a 0 °C, se añadió hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (784 mg, 19,6 mmol, 1,5 eq.) y la reacción se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Bromuro de bencilo (4,47 g, 26,1 mmol, 2,0 eq.) se añadió a 0 °C y la reacción se agitó, con calentamiento hasta temperatura ambiente, durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y cuidadosamente se añadió agua (100 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 75 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 M (100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía flash (5% de MeOH:95% de EtOAc) dio 6b en forma de un aceite anaranjado (3,32 g, 82%).

Etapa 6C Preparación de 3-(1-bencil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propanhidrazida 6c



La Etapa 6C se llevó a cabo en una forma análoga al Ejemplo 4, Etapa 4C.

Etapa 6D Preparación de (E)-3-(1-bencil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N'-(3,4-dimetoxibenciliden)propanhidrazida 6-1

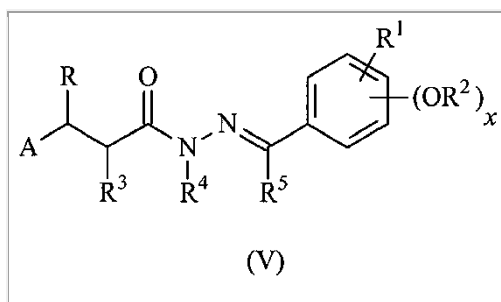


6-1

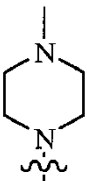
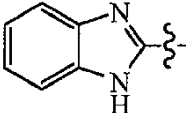
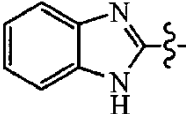
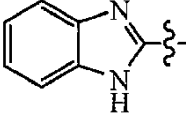
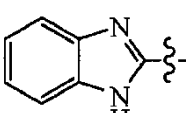
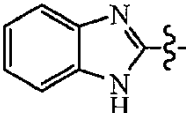
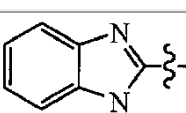
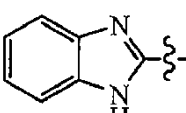
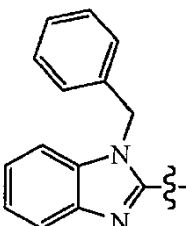
La Etapa 6D se preparó en una forma análoga al Ejemplo 4, Etapa 4D.

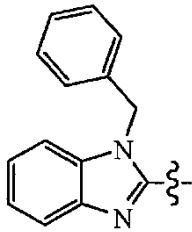
5 Haciendo referencia a la Tabla 4, los siguientes derivados de la estructura (V), en donde R, R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno, se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos destacados en el Ejemplo 6.

Tabla 4



N.º	MW	A	R ¹	x	R ²
6-1	442,52		H	2	3-CH ₃
					4-CH ₃
6-2	382,42		H	2	3-CH ₃
					4-CH ₃
					5-CH ₃
6-3	387,44		H	2	3-CH ₃
					4-H

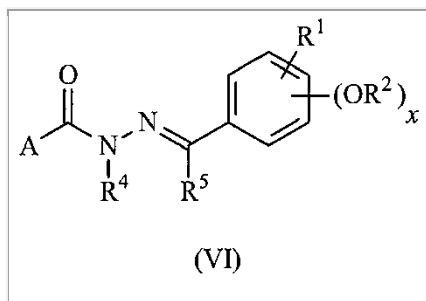
6-4	320,39		H	2	3-H
					4-CH ₃
6-5	336,35		H	2	3-CH ₂ -4
6-6	338,37		H	2	3-H
					4-CH ₃
6-7	352,39		H	2	3-CH ₂ CH ₃
					4-H
6-8	382,42		H	3	2-CH ₃
					3-CH ₃
					4-CH ₃
6-9	382,42		H	3	2-CH ₃
					4-CH ₃
					5-CH ₃
6-10	370,38		2-F	2	4-CH ₃
					5-CH ₃
6-11	458,52		H	3	3-CH ₃
					4-bencilo
					5-CH ₃
6-12	456,55		H	2	3-CH ₃
					4-CH ₂ CH ₃

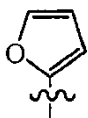
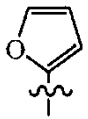
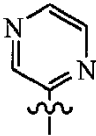
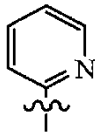
6-13	456,55		H	2	3-CH ₂ CH ₃
					4-CH ₃

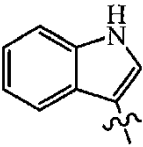
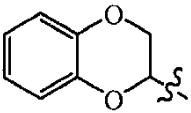
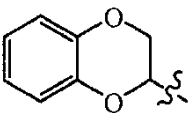
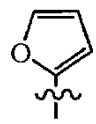
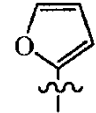
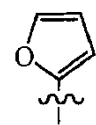
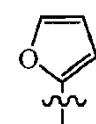
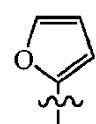
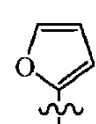
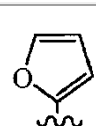
Ejemplo 7

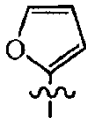
5 Haciendo referencia a la Tabla 5, los siguientes derivados de la estructura (IV), en donde R⁴ y R⁵ son hidrógeno, se puede sintetizar de acuerdo con el Esquema de reacción 5.

Tabla 5



N.º	MW	A	R ¹	x	R ²
7-1	304,30		H	3	3-CH ₃
					4-CH ₃
					5-CH ₃
7-2	380,40		H	2	3-CH ₃
					4-bencilo
					5-CH ₃
7-3	272,26		H	2	3-CH ₃
					4-H
7-4	271,28		H	2	3-H
					4-CH ₃

7-5	323,35		H	2	3-CH ₂ CH ₃
					4-H
7-6	328,32		H	2	3-CH ₃
					4-H
7-7	328,32		H	2	3-H
					4-CH ₃
7-8	258,23		H	2	3-CH ₂ -4
7-9	260,25		H	2	3-H
					4-CH ₃
7-10	274,28		H	2	3-CH ₂ CH ₃
					4-H
7-11	304,30		H	3	2-CH ₃
					3-CH ₃
					4-CH ₃
7-12	304,30		H	3	2-CH ₃
					4-CH ₃
					5-CH ₃
7-13	292,27		2-F	2	4-CH ₃
					5-CH ₃
7-14	340,28		H	3	3-CH ₃
					4-CHF ₂
					5-CH ₃

7-15	347,33		H	3	3-CH ₃
					4-CH ₂ CONH ₂
					5-CH ₃

Ejemplo 8

Ensayo de compuestos

Ensayo bioquímico de PDE10

- 5 El ensayo de la fosfodiesterasa (PDE) se llevó a cabo usando PDE humano recombinante 1A3, 2A3, región catalítica 3, región catalítica 4, región catalítica 5, enzimas 7A, 8A, 9A2, 10A1 y 11A1 expresadas en un sistema baculoviral usando células Sf9. La actividad de PDE se midió usando una modificación del método de dos etapas de Thompson y Appleman descrito con anterioridad que se adaptó para un formato de placa de 96 pocillos. El efecto de los
- 10 inhibidores de PDE se determinó por ensayo de una cantidad fija de la enzima en presencia de las concentraciones de los compuestos de ensayo y una concentración de sustrato inferior a aquella de K_m , de modo que K_i es igual a IC_{50} . El volumen de ensayo final era de 110 μ l con tampón de ensayo (10 mM de $MgCl_2$; 40 mM de Tris.HCl; pH 7,4). Las reacciones se iniciaron con enzima y se incubaron con sustrato (3H) y sustancia durante 20 minutos a 30° C. La reacción se terminó por desnaturalización de la enzima (calentando la reacción a 70 °C durante 2 minutos). La reacción luego se enfrió a 4 °C durante 10 minutos antes de la adición de veneno de víbora (*Crotalus atrox*, 0,2
- 15 mg/ml) durante 10 minutos a 30° C, permitiendo así la hidrólisis no específica del sustrato tritinado. La separación del restante nucleótido cíclico no hidrolizado se logró por medio de una unión por lote de la mezcla con resina de intercambio aniónico activada Dowex (200 μ l). La resina de intercambio aniónico se ligó con nucleótidos cargados, dejando sólo sustrato hidrolizado (3H) en la fracción soluble. La fracción soluble (50 μ l) luego se añadió a microscint-20 (200 μ l) y se contó en una lectora de placas Top Count Plate. Las unidades de radiactividad se graficaron respecto de la concentración de inhibidor y los valores de IC_{50} obtenidos usando software GraphPad Prism.

En el ensayo anterior, los compuestos de esta invención son inhibidores de PDE10 con una IC_{50} de 100 μ M o menos, en general inferior a 10 μ M y normalmente inferior a 1 μ M. Para tal fin, se halló que los compuestos 1-1, 2-2, 4-1, 5-1, 5-2, 5-3, 5-4, 5-5, 5-25, 5-26, 5-27, 5-64, 5-67, 5-73, 5-75, 5-76, 5-77, 5-79, 5-91, 5-92, 5-104, 5-105, 5-108, 5-109, 5-110, 5-111, 5-112, 5-114, 5-115, 5-118, 5-119, 5-121, 5-122, 5-123, 5-125, 5-129, 5-130, 5-161, 5-162 y 5-163 tenían IC_{50} inferiores o iguales a 1 μ M.

EjemploS 9-14

Evaluación de compuestos representativos en modelos de comportamiento

- La esquizofrenia se asoció con disfunciones de neurotransmisión dopaminérgica, glutamatérgica y serotoninérgica. Los fármacos psicoestimulantes en estas tres clases, los agonistas dopaminérgicos (tales como anfetamina y apomorfinina), los antagonistas glutamatérgicos (tales como PCP y quetamina) y los agonistas serotoninérgicos (tales como LSD y MDMA), inducen todos estos psicotomiméticos (*por ejemplo*, hiperactividad y disrupción de la inhibición de prepulsos) en animales que se asemejan mucho a los síntomas de esquizofrenia en los seres humanos. Los fármacos antipsicóticos conocidos, que incluyen tanto los antipsicóticos típicos (*por ejemplo*, haloperidol) como los antipsicóticos atípicos (*por ejemplo*, olanzapina), revierten estos estados psicotomiméticos en los animales. Los
- 35 Ejemplos 9-14 descritos más abajo evalúan compuestos representativos de la presente invención en modelos de comportamiento animal para comparar el efecto resultante con aquel de los antipsicóticos conocidos. Los métodos usados en los Ejemplos 9-14 son los siguientes.

- La inhibición de prepulsos (PPI) de la respuesta acústica de sobresalto evalúa la función reguladora sensoriomotriz del cerebro que a menudo está disrumpida en las condiciones esquizofrénicas y en otras condiciones psicóticas. Los psicoestimulantes tales como PCP y la anfetamina reducen o disrumpen PPI y muchos antipsicóticos aumentan PPI y/o la reducción inducida por psicoestimulantes inversa de PPI. Además, la respuesta de sobresalto al ruido fuerte propiamente dicho (en ausencia de cualquier prepulso) es una medida del reflejo sensoriomotor básico. El ensayo se realiza usando el sistema SR-Lab (San Diego Instruments, San Diego, CA). Una sesión de ensayo consiste en seis tipos de ensayo bajo ruido de fondo de 70 dB. Un tipo utiliza un ruido de 40 mseg, 120 dB como el estímulo de sobresalto. Cuatro tipos contienen estímulo acústico de sobresalto precedidos por prepulsos acústicos de diferente intensidad: el ruido de prepulso de 20 mseg de 73, 76, 79 u 82 dB se presenta 100 mseg antes del estímulo de sobresalto de 120 dB. El último tipo de ensayo usa el ruido de fondo de 70 dB sin estímulo de sobresalto para medir la reacción de línea basal. Seis bloques de los seis tipos de ensayo se presentan en orden pseudoaleatorio. La respuesta de sobresalto se registra durante 65 ms a partir del inicio del estímulo de sobresalto. Las mediciones
- 50 usadas para evaluar PPI son la amplitud de sobresalto máxima y el porcentaje de cada uno de los 4 prepulsos inhibe la respuesta de sobresalto.

La hiperactividad inducida por psicoestimulantes se mide inyectando a los animales con PCP o anfetamina y controlando los niveles de actividad de los animales en las cámaras VersaMax (Accuscan Instruments, Columbus, OH) que miden 40 x 40 cm. La actividad locomotriz se detecta por los descansos de photobeam cuando el animal cruza cada haz. El animal se coloca en el centro del campo y se deja sin perturbaciones durante un período de tiempo (20 min a 2 hr) para medir su actividad espontánea en un nuevo ambiente. Las mediciones usadas para evaluar la actividad locomotriz incluyen: actividad horizontal, distancia total recorrida, actividad vertical (eventos de crianza – el animal se levanta sobre los miembros posteriores), rotación, estereotipia y distancia recorrida en el centro en comparación con la distancia total recorrida (relación de centro:distancia total). Los psicoestimulantes, que incluyen el agonista de dopamina anfetamina y antagonista de NMDA PCP, inducen condiciones de tipo psicosis manifestadas como hiperactividad y comportamiento estereotípico incrementado. Los antipsicóticos conocidos son capaces de revertir la hiperactividad inducida por psicoestimulantes inversa y mayor estereotipia.

La respuesta de evitación condicionada (CAR) es un ensayo de comportamiento para evaluar el efecto antipsicótico de un compuesto de ensayo. Utiliza una caja de distribución (Med Associates, St. Albans, VT) con dos cámaras iguales separadas por una puerta retractable. Cada cámara está equipada con un piso de rejilla metálica que es capaz de suministrar choques eléctricos de modo independiente. Se usa un programa de computación para implementar el paradigma de ensayo, así como registrar el movimiento del animal entre las dos cámaras a través de los sensores de haces infrarrojos. El paradigma de ensayo es el siguiente. Se coloca un ratón en una cámara. Ingresa una luz (estímulo condicionado, CS). Cinco segundos más tarde, se suministran choques eléctricos suaves (0,4 mA) (estímulo no condicionado, US) a la cámara en la que está ubicado el ratón (como se detecta por haces infrarrojos) hasta que el ratón se escapa a la cámara adyacente o hasta que haya transcurrido 10 segundos. US y CS siempre terminan juntos. A intervalos aleatorizados entre ensayos que dan un promedio de 15 seg, se dan 30 de tales ensayos de apareamiento CS-US a cada ratón por día. Para cada ensayo, se registra una respuesta de escape si el ratón cruza a la otra cámara después de recibir el choque (es decir, durante el período US de 10 seg) y se registra una respuesta de evitación si el ratón cruza a la otra cámara durante los primeros 5 segundos del único período de CS. Los animales se entrenan en tal paradigma durante 15-20 días, durante lo cual el porcentaje de evitación de respuestas promedio mejorará al 60-80%. Esto indica que los animales aprendieron a evitar el inicio de choques en las patas moviéndose a la cámara opuesta después de la activación de CS (luz). Estos animales entrenados se usan luego para el ensayo de los compuestos usando el mismo paradigma. Se halló que los antipsicóticos conocidos inhiben la respuesta de evitación condicionada y se piensa que la capacidad de nuevos compuestos de inhibir esta respuesta es predictiva del efecto antipsicótico en seres humanos.

Ejemplo 9

Mayor inhibición de prepulsos para el compuesto 5-1

Se halló que el compuesto 5-1 (Tabla 3) incrementa la inhibición de prepulsos (PPI) similar a olanzapina, como se muestra en la FIGURA 1. Se inyectó a ratones macho C57BL/6 por vía intraperitoneal (i.p.) ya sea compuesto o vehículo. 30 minutos después de la inyección, se transfirieron los ratones a la cámara de ensayo PPI y se evaluaron. La FIGURA 1A muestra que la olanzapina (3 mg/kg) reduce de modo significativo la respuesta de sobresalto (panel izquierdo) y aumenta PPI a 3 diferentes niveles de prepulsos (panel derecho) en comparación con el control de vehículo (* $p < 0,05$, $n = 8$ por grupo, prueba t de Student). La FIGURA 1B muestra que el compuesto 5-1 (50 mg/kg) no afecta la respuesta de sobresalto (panel izquierdo) sino que aumenta de modo significativo PPI en 3 diferentes niveles de prepulsos (panel derecho) en comparación con el control de vehículo (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, $n = 24$ por grupo, prueba t de Student).

Ejemplo 10

Reducción de hiperactividad inducida por PCP para el compuesto 5-1

Se halló que el compuesto 5-1 (Tabla 3) reducía la hiperactividad inducida por PCP similar a olanzapina y haloperidol, como se muestra en la FIGURA 2. Se inyectó a ratones macho C57BL/6 compuesto o vehículo por vía i.p. Diez minutos más tarde, los ratones fueron inyectados con PCP (5 mg/kg) (o vehículo como en la FIGURA 2B) por vía i.p. Los ratones se colocaron en las cámaras de actividad 10 minutos después de la inyección de PCP y se controlaron sus actividades locomotrices por descansos de haces infrarrojos durante 20 min. La FIGURA 2A muestra que tanto olanzapina (0,2 mg/kg) como haloperidol (0,2 mg/kg) reducen de modo significativo la hiperactividad (panel izquierdo) y la estereotipia (panel derecho) inducida por PCP como se ve en el vehículo + control de PCP ($p < 0,001$, $n = 8$ por grupo, repetidas mediciones de ANOVA). La FIGURA 2B muestra que el compuesto 5-1 (50 mg/kg) anula por completo la hiperactividad (panel izquierdo) y la estereotipia (panel derecho) inducida por PCP como se ve en el vehículo + control de PCP ($p < 0,001$, $n = 8$ por grupo, repetidas mediciones de ANOVA).

Ejemplo 11

Reducción de la hiperactividad inducida por anfetamina para el compuesto 5-1

Se halló que el compuesto 5-1 (Tabla 3) reduce la hiperactividad inducida por anfetamina similar a olanzapina, como se muestra en la FIGURA 3. Se inyectó a ratones macho C57BL/6 compuesto o vehículo por vía i.p. Diez minutos más tarde, los ratones fueron inyectados con anfetamina (2 mg/kg en (La FIGURA 3A) o 5 mg/kg en (La FIGURA

3B)) por vía i.p. Los ratones se colocaron en las cámaras de actividad 10 minutos después de la inyección de anfetamina y se controlaron sus actividades locomotrices por descansos de haces infrarrojos durante 20 min. La FIGURA 3A muestra que la olanzapina (0,2 mg/kg) reduce parcialmente pero de modo significativo la hiperactividad (panel izquierdo) y la estereotipia (panel derecho) inducida por anfetamina ("amph") como se ve en el vehículo + control de amph ($p < 0,05$, $n = 8$ por grupo, repetidas mediciones de ANOVA). La FIGURA 3B muestra que el compuesto 5-1 (50 mg/kg) también reduce parcialmente pero de modo significativo la hiperactividad (panel izquierdo) y la estereotipia (panel derecho) inducida por anfetamina como se ve en el vehículo + control de amph ($p < 0,01$, $n = 8$ por grupo, repetidas mediciones de ANOVA).

Ejemplo 12

10 Reducción de la respuesta de evitación condicionada para el compuesto 5-1

Se halló que el compuesto 5-1 (Tabla 3) reduce la respuesta de evitación condicionada (CAR) similar al haloperidol y la olanzapina, como se muestra en la FIGURA 4. Los ratones macho C57BL/6 se entrenaron en el paradigma CAR para predecir y evitar el estímulo nocivo, alcanzando una meseta de aproximadamente 20-25 respuestas de evitación por 30 ensayos ("meseta de entrenamiento") por día. Los ratones fueron inyectados luego con compuesto o vehículo por vía i.p. y 20 minutos más tarde, se ensayaron en 30 ensayos en el paradigma CAR. El tratamiento con vehículo y el tratamiento con compuesto fueron suministrados a los mismos animales en días alternados y se analizó el efecto del compuesto para reducir la respuesta de evitación a través de la comparación entre sujetos (prueba t pareada). La exposición al vehículo ("vehículo") no altera la respuesta de evitación de estos animales entrenados. La FIGURA 4A muestra que el haloperidol (0,15 mg/kg) reduce de modo significativo la cantidad de respuestas de evitación ($*** p < 0,001$, $n = 6$ por grupo, prueba t pareada). La FIGURA 4B muestra que la olanzapina (0,45 mg/kg) reduce de modo significativo la cantidad de respuestas de evitación ($** p < 0,01$, $n = 6$ por grupo, prueba t pareada). La FIGURA 4C muestra que el compuesto 5-1 (30 mg/kg) reduce de modo significativo la cantidad de respuestas de evitación ($*** p < 0,001$, $n = 6$ por grupo, prueba t pareada). En todos estos casos, las cantidades de respuestas de escape aumentan de modo correspondiente y las cantidades totales de transiciones entre las dos cámaras no cambia (datos no mostrados), lo que indica una reducción específica de CAR que no se debe a la función motriz comprometida.

Ejemplo 13

Reducción de la respuesta de evitación condicionada y la hiperactividad para el compuesto 5-110

Se halló que el compuesto 5-110 (Tabla 3) exhibe propiedades antipsicóticas en dos ensayos de comportamiento, como se muestra en la FIGURA 5. La FIGURA 5A muestra que el compuesto 5-110 (10 mg/kg) reduce de modo significativo la cantidad de respuestas de evitación en el ensayo CAR ($** p < 0,01$, $n = 6$ por grupo, prueba t pareada). El rpo experimental era el mismo que en el Ejemplo 12. La FIGURA 5B muestra que el compuesto 5-110 (30 mg/kg) reduce de modo significativo la hiperactividad (panel izquierdo) y la estereotipia (panel derecho) inducida por PCP (5 mg/kg) ($p < 0,001$, $n = 8$ por grupo, repetidas mediciones de ANOVA). El procedimiento experimental era el mismo que en el Ejemplo 10.

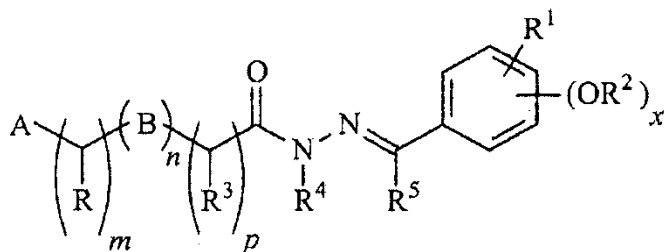
Ejemplo 14

Reducción de la respuesta de evitación condicionada para el compuesto 5-103

Se halló que el compuesto 5-103 (Tabla 3) reduce la respuesta de evitación condicionada (CAR), como se muestra en la FIGURA 6. El compuesto 5-103 (10 mg/kg) reduce de modo significativo la cantidad de respuestas de evitación ($** p < 0,01$, $n = 6$ por grupo, prueba t pareada). El procedimiento experimental era el mismo que en el Ejemplo 12.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para usar en el tratamiento de esquizofrenia en un animal de sangre caliente que lo necesita, que tiene la siguiente estructura (I):



(I)

5 o una de sus sales, estereoisómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables,

en donde:

m, *n* y *p* son, de modo individual, 0 ó 1;

x es 1, 2 ó 3;

A es un heterociclo opcionalmente sustituido;

10 B es -O-, -NR⁶- o -S(O)_z- donde *z* es 0, 1 ó 2;

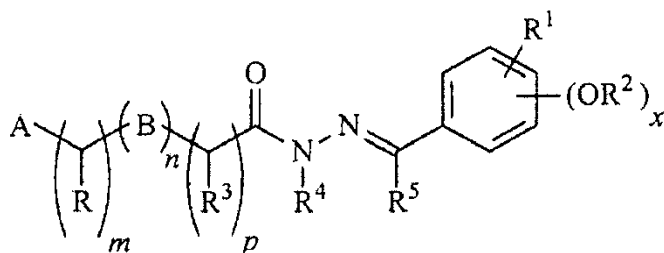
R es hidrógeno u oxo;

R¹ está ausente o representa 1, 2 ó 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y son, de modo independiente, halógeno, alquilo C₁₋₆, -CHF₂, -CF₃, -CH₂NH₂, -CH₂NH(alquilo C₁₋₆) o -CH₂N(alquilo C₁₋₆)₂;

15 R² es, en cada aparición, igual o diferente y es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(=O)(alquilo C₁₋₆), bencilo, -CH₂CONH₂, -CHF₂, -CF₃ o dos grupos R² cualesquiera se pueden tomar juntos para formar un alcandiilo C₁₋₆; y

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

2. Uso de un compuesto para la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento de esquizofrenia en un animal de sangre caliente que lo necesita, donde dicho compuesto tiene la siguiente estructura (I):



(I)

20

o una de sus sales, estereoisómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables,

en donde:

m, *n* y *p* son, de modo individual, 0 ó 1;

x es 1, 2 ó 3;

25 A es un heterociclo opcionalmente sustituido;

B es -O-, -NR⁶- o -S(O)_z-, donde *z* es 0, 1 ó 2;

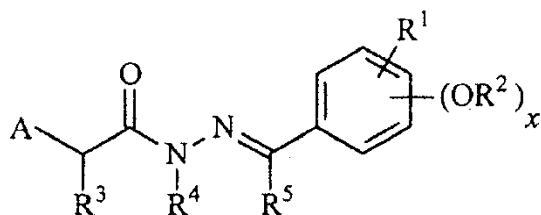
R es hidrógeno u oxo;

R¹ está ausente o representa 1, 2 ó 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y son, de modo independiente, halógeno, alquilo C₁₋₆, -CHF₂, -CF₃, -CH₂NH₂, -CH₂NH(alquilo C₁₋₆) o -CH₂N(alquilo C₁₋₆)₂;

5 R² es, en cada aparición, igual o diferente y es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(=O)(alquilo C₁₋₆), bencilo, -CH₂CONH₂, -CHF₂, -CF₃ o dos grupos R² cualesquiera se pueden tomar juntos para formar un alcandiílo C₁₋₆; y

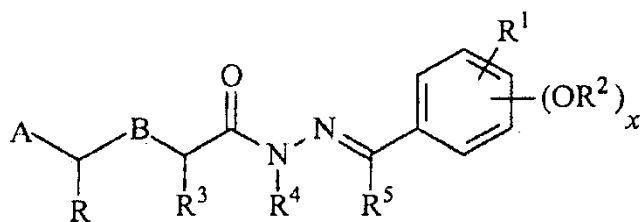
R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

3. El compuesto para usar o el uso según la reivindicación 1 ó 2, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura (II):



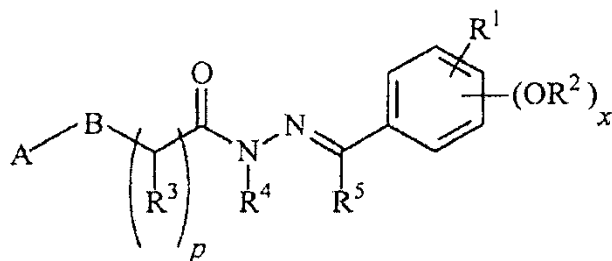
10 (II)

4. El compuesto para usar o el uso según la reivindicación 1 ó 2, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura (III):



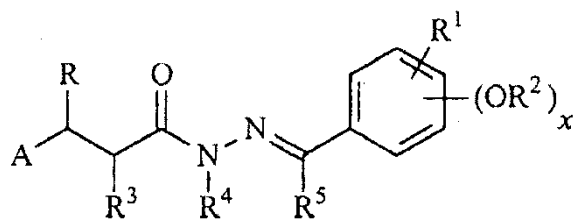
(III)

15 5. El compuesto para usar o el uso según la reivindicación 1 ó 2, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura (IV):



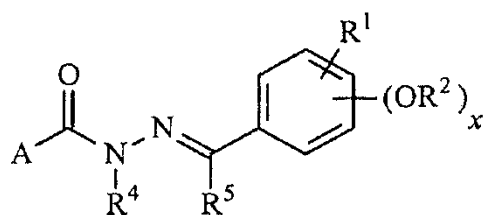
(IV)

6. El compuesto para usar o el uso según la reivindicación 1 ó 2, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura (V):



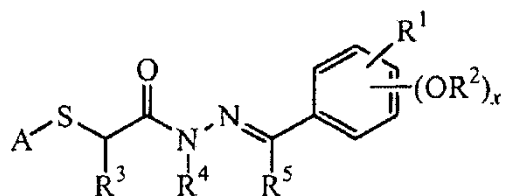
(V)

7. El compuesto para usar o el uso según la reivindicación 1 ó 2, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura (VI):



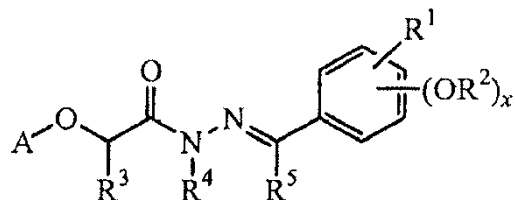
(VI)

8. El compuesto para usar o el uso según la reivindicación 1 ó 2, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura (IVa):



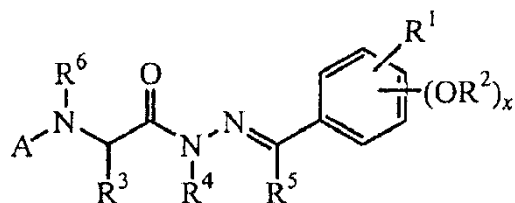
(IVa)

9. El compuesto para usar o el uso según la reivindicación 1 ó 2, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura (IVb):



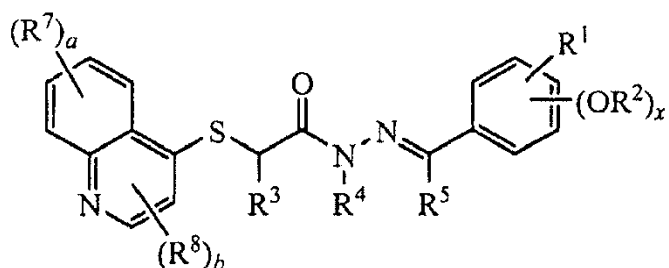
(IVb)

10. El compuesto para usar o el uso según la reivindicación 1 ó 2, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura (IVc):



(IVc)

5 11. El compuesto para usar o el uso según la reivindicación 1 ó 2, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura (IVg):



(IVg)

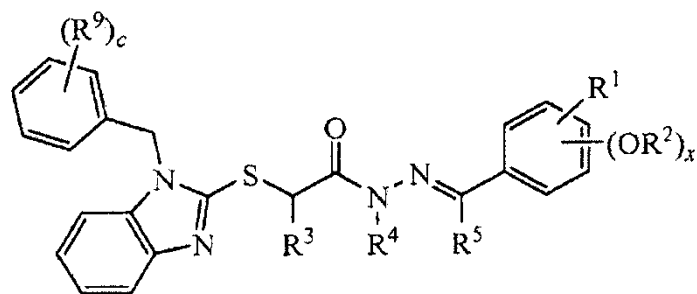
en donde:

a es 1, 2, 3 ó 4;

b es 1 ó 2; y

10 R^7 y R^8 son iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , -O(alquilo C_{1-6}), haloalquilo C_{1-6} o nitro.

12. El compuesto para usar o el uso según la reivindicación 1 ó 2, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura (IVh):



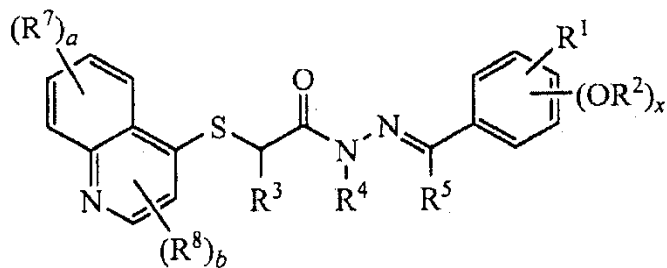
(IVh)

15 en donde:

c es 1, 2, 3, 4 ó 5; y

R^9 es, en cada aparición, igual o diferente y es, de modo independiente, hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} .

13. Un compuesto que tiene la siguiente estructura (IVg):



(IVg)

o una de sus sales, estereoisómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables,

en donde:

- 5 a es 1, 2, 3 ó 4;
 b es 1 ó 2;
 x es 1, 2 ó 3 siempre que, cuando x es 1, R^1 no sea un sustituyente de metilo simple;
 R^1 representa 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halógeno, alquilo C_{1-6} , $-CHF_2$ o $-CF_3$;
 - 10 R^2 es, en cada aparición, igual o diferente y es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , bencilo, $-CH_2CONH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$ o dos grupos R^2 cualesquiera se pueden tomar juntos para formar un alcandiílo C_{1-6} ; y
 R^3 , R^4 y R^5 son iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y
 - 15 R^7 y R^8 son iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-O$ (alquilo C_{1-6}), haloalquilo C_{1-6} o nitro.
14. El compuesto según la reivindicación 13, en donde R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno.
15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 13 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

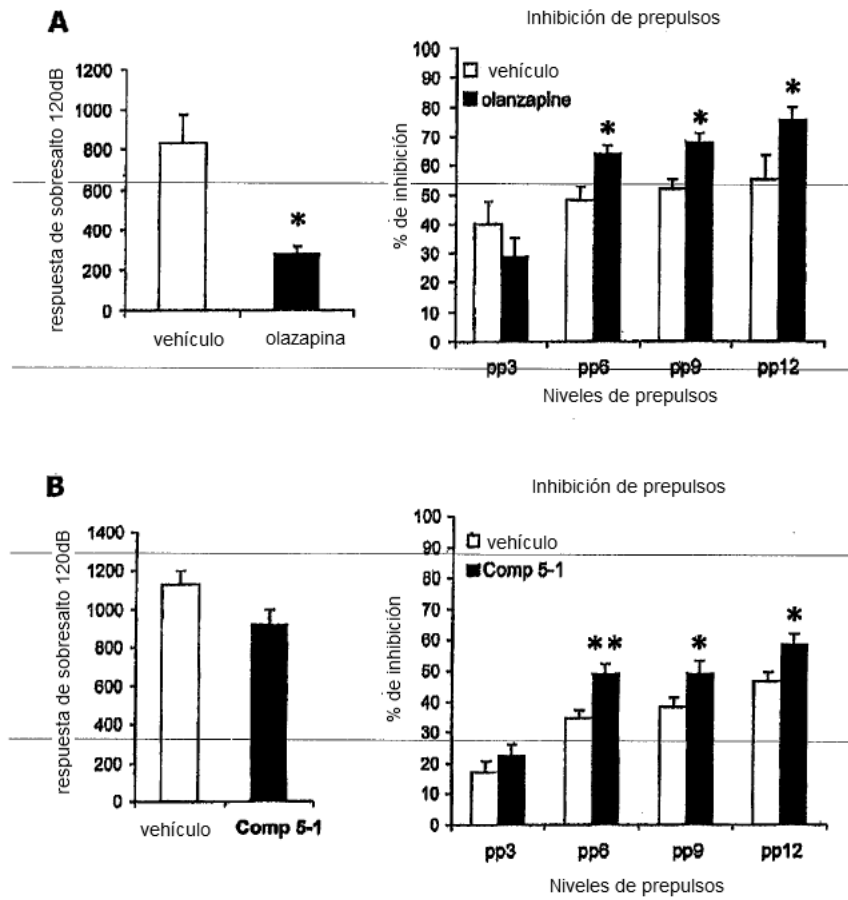


Fig. 1

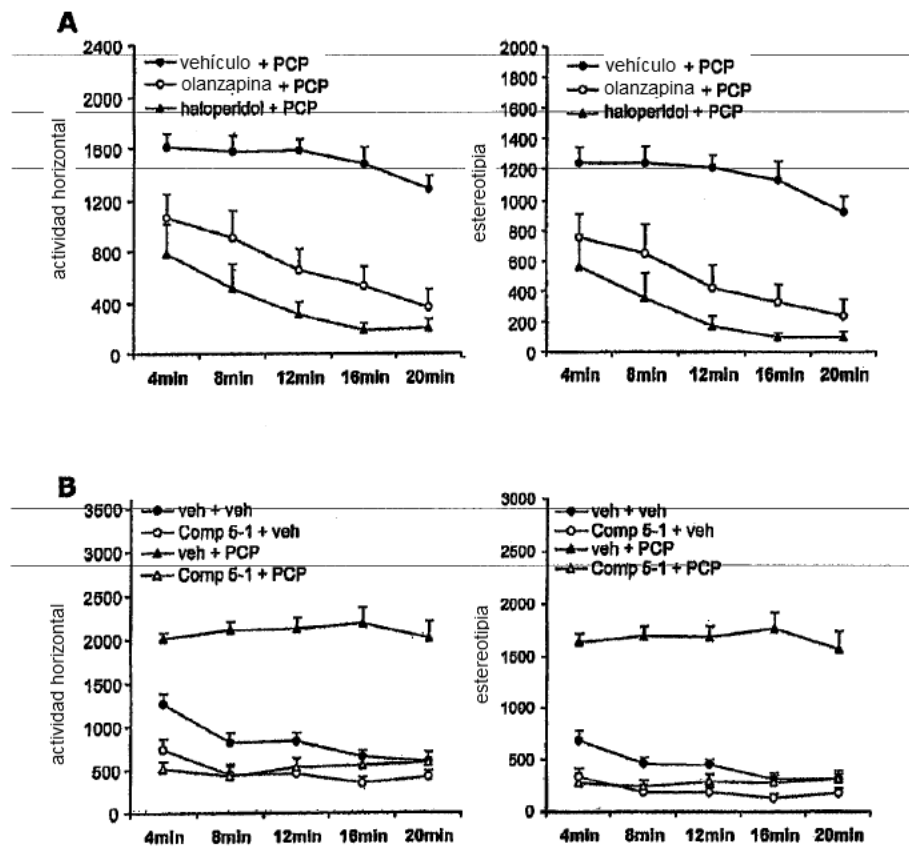


Fig. 2

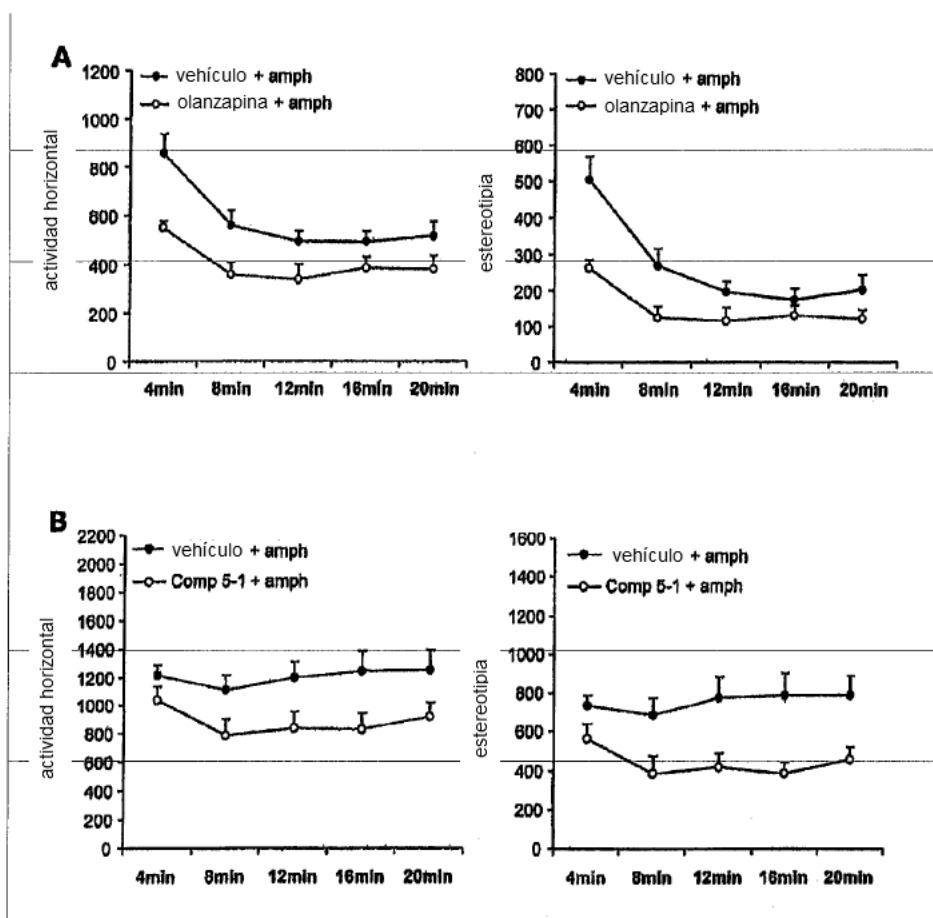


Fig. 3

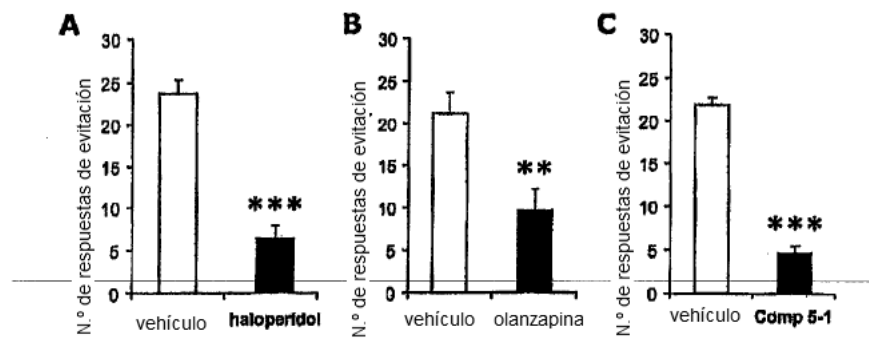


Fig. 4

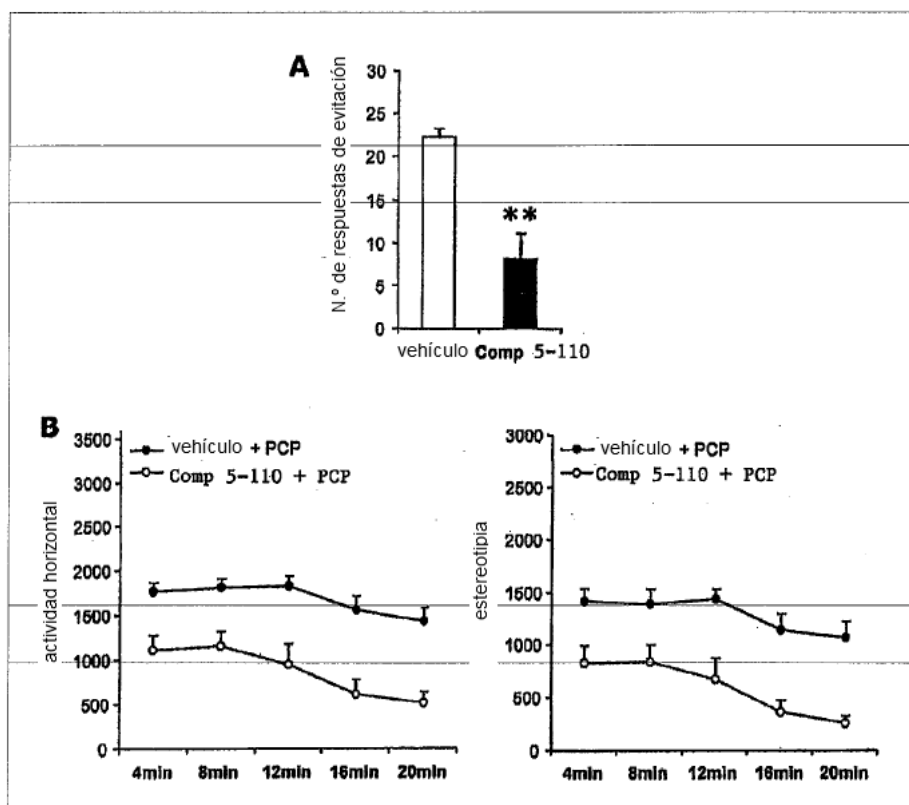


Fig. 5

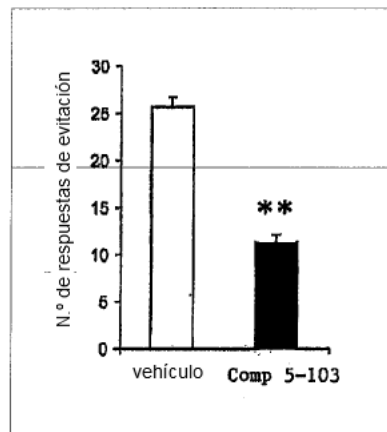


Fig. 6