

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 617**

51 Int. Cl.:

A61K 31/54 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.08.2009 PCT/US2009/052754**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.02.2010 WO10017236**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2009 E 09805466 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2310016**

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

30 Prioridad:

05.08.2008 US 86406 P
26.11.2008 US 118088 P
18.06.2009 US 218311 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.02.2018

73 Titular/es:

OMEROS CORPORATION (100.0%)
201 Elliott Avenue West
Seattle, WA 98119, US

72 Inventor/es:

CUTSHALL, NEIL, S.;
GAGE, JENNIFER, LYNN y
WHEELER, NEIL, THOMAS

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 654 617 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 procedimientos relacionados

AntecedentesCampo técnico

- 5 La presente invención se refiere generalmente a compuestos que tienen actividad como inhibidores de PDE10, y a composiciones que contienen los mismos, así como a su uso en el tratamiento de diferentes trastornos mediante la administración de dichos compuestos a un animal de sangre caliente que lo necesita.

Descripción de la técnica relacionada

- 10 Las fosfodiesterasas (PDE) de nucleótido cíclico están representadas por una importante superfamilia de enzimas. Se sabe que las PDE tienen una arquitectura modular, con un dominio catalítico conservado cercano al extremo carboxilo, y dominios o motivos reguladores, frecuentemente cerca del extremo amino. La superfamilia de las PDE incluye actualmente más de veinte genes diferentes, agrupados 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).

- 15 Una PDE recientemente descrita, PDE10, fue notificada 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). PDE10 tiene la capacidad de hidrolizar tanto AMPc como GMPc; sin embargo, la K_m del AMPc es aproximadamente 0,05 μ M, mientras que la K_m del GMPc es 3 μ M. De forma adicional, la M_{ax} de la hidrólisis del AMPc es cinco veces más pequeña que para el GMPc. Debido a estas cinéticas, la hidrólisis de GMPc mediante PDE10 está fuertemente inhibida por el AMPc *in vitro*, lo que sugiere que PDE10 puede funcionar como una fosfodiesterasa de GMPc inhibida por AMPc *in vivo*. A diferencia de PDE8 o PDE9, PDE10 se inhibe mediante IBMX con una CI_{50} (50% de la concentración de inhibición) de 2,6 μ M. (Véase Soderling y Beavo, "Regulation of cAMP and cGMP signaling: new phosphodiesterases and new functions", *Current Opinion in Cell Biology*, 2000, 12:174-179).

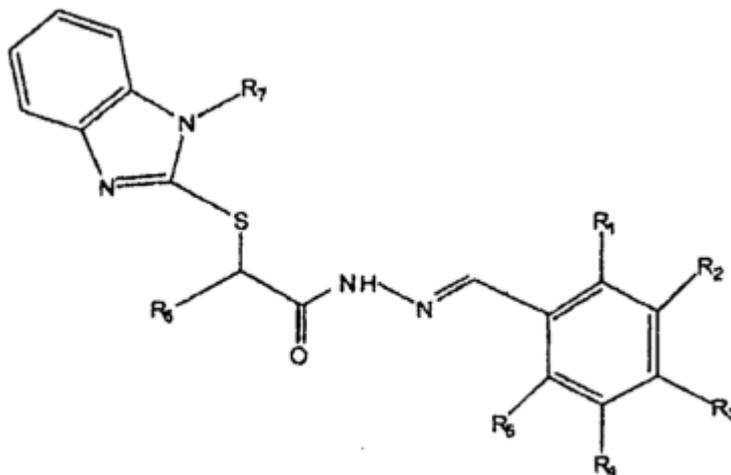
- 20 PDE10 contiene dos dominios aminoterminales que son similares a los dominios de unión a GMPc de PDE2, PDE5 y PDE6, que son dominios conservados entre una amplia variedad de proteínas. Debido a la amplia conservación de este dominio, ahora se denomina como dominio GAF (para las proteínas GAF: fosfodiesterasas de unión a GMPc; la adenililo ciclasa de la cinobacteria *Anabaena*; y el regulador de la transcripción fh1A de *Escherichia coli*). Aunque en PDE2, PDE5 y PDE6, los dominios GAF se unen al GMPc, esta no es probablemente la función principal de este dominio en todos los casos (*por ejemplo, no se cree que E. coli* sinteticice GMPc). De manera interesante, **los estudios de unión *in vitro*** de PDE10 indican que la constante de disociación (K_d) para la unión a GMPc es muy superior a 9 μ M. Puesto que no se cree que las concentraciones *in vivo* de GMPc alcancen niveles tan elevados en la mayoría de las células, parece probable que bien la afinidad de PDE10 por el GMPc se aumenta mediante la regulación, o que la función principal del dominio GAF en PDE10 puede ser alguna diferente a la unión a GMPc.

- 25 Se han deseado ampliamente inhibidores de la familia de enzimas PDE para una amplia gama de usos terapéuticos. Los usos terapéuticos notificados de los inhibidores de PDE incluyen alergias, enfermedad pulmonar obstructiva, hipertensión, carcinoma renal, angina, insuficiencia cardíaca congestiva, depresión y disfunción eréctil (documento WO 01/41807 A2). Se han divulgado otros inhibidores de PDE para el tratamiento de patologías cardíacas isquémicas (patente de Estados Unidos N.º 5.693.652). Más específicamente, se han divulgado inhibidores de PDE10 para el tratamiento de determinados trastornos neurológicos y psiquiátricos, incluyendo enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esquizofrenia, trastornos delirantes, psicosis inducidas por fármacos y pánico, y trastornos obsesivos compulsivos (solicitud de patente N.º 2003/0032579). Se ha demostrado que PDE10 está presente en niveles elevados en las neuronas, en las zonas del cerebro que están estrechamente relacionadas con muchos trastornos neurológicos y psiquiátricos. Mediante la inhibición de la actividad de PDE10, los niveles de AMPc y GMPc aumentan en el interior de las neuronas, y de esta forma se mejora la capacidad de estas neuronas para funcionar correctamente. Por tanto, se cree que la inhibición de PDE10 puede ser útil para el tratamiento de una amplia variedad de dolencias o trastornos que se beneficiarían de niveles de AMPc y GMPc más altos dentro de las neuronas, incluidos aquellos trastornos neurológicos, psicóticos, de la ansiedad y/o del movimiento anteriormente mencionados.

- 30 Gilchrist et al. describen la formación de piridazino[6,1-c][1,4]oxazin-8(7H)-onas mediante la cicloadición intramolecular de azoalquenos en *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1987, 2517-2522.

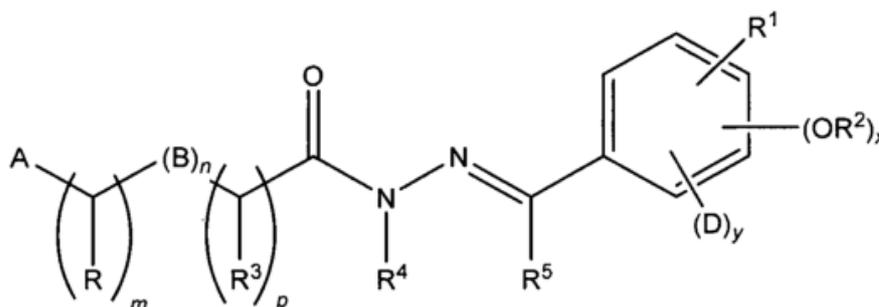
- 35 El documento WO 2009/086303 está relacionado con un procedimiento para alterar la duración de la vida de un organismo eucariota mediante la administración de un compuesto que altera la duración de la vida. Como uno de estos compuestos, se puede mencionar 2-[1-[3a,4,5,9b-tetrahydro-4-[4-(metoxicarbonil)fenil]-3H-ciclopenta [c]quinolin-8-il]etiliden]hidrazida.

El documento WO 2005/070419 divulga varios compuestos que son útiles en el tratamiento de diversos trastornos mediados por la adenililo ciclasa soluble, tales como trastornos del aprendizaje o de la memoria, malaria, infección fúngica, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y neuropatía periférica. Los compuestos se representan mediante la siguiente fórmula:



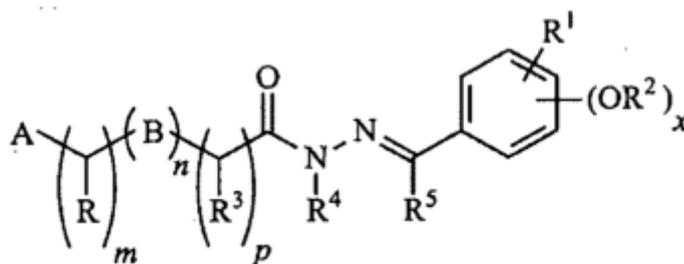
5

El documento WO 2009/143178 divulga inhibidores de PDE10 de acuerdo con la fórmula que se muestra a continuación para su uso en el tratamiento de trastornos neurológicos.



En dicha fórmula, A siempre representa un heterociclo opcionalmente sustituido.

10 El documento WO 2008/064342 se refiere a compuestos que inhiben PDE10 y que, por tanto, se pueden utilizar en el tratamiento de dolencias tales como trastornos psicóticos, ansiedad, trastornos del movimiento y trastornos neurológicos. Los compuestos se han representado mediante la Fórmula (I), en la que, de nuevo, A siempre representa un heterociclo opcionalmente sustituido.



(I)

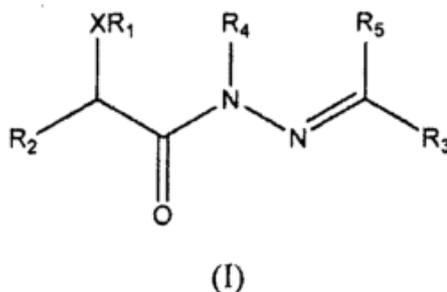
15 Aunque se han hecho avances con respecto a la inhibición de PDE10, existe necesidad en el campo de inhibidores de PDE10, así como la necesidad de tratar varias dolencias y/o trastornos que se beneficiarían del mismo.

Breve resumen

En resumen, la presente invención se dirige de forma general a compuestos que tienen actividad como inhibidores de PDE10, así como a los procedimientos para su preparación, su uso, y a las composiciones farmacéuticas que comprenden el mismo.

20

En una realización, los compuestos tienen la siguiente estructura general (I):

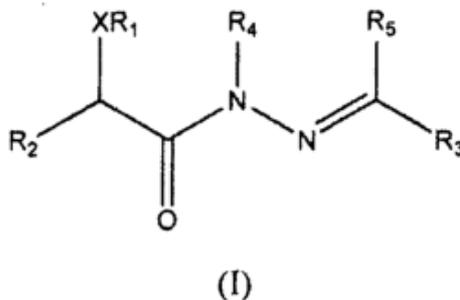


incluidas las sales, estereoisómeros, solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que X, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son tal como definen más adelante.

- 5 Los compuestos de la presente invención tienen utilidad contra una amplia gama de aplicaciones terapéuticas, y se pueden usar para tratar una amplia variedad de dolencias o trastornos que se beneficiarían de niveles de AMPc y GMPc más altos, especialmente dentro de las neuronas, incluyendo (aunque no de forma limitativa) trastornos neurológicos, tales como trastornos psicóticos, trastornos de la ansiedad, trastornos del movimiento y/o trastornos neurológicos tales como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer,
- 10 encefalitis, fobias, epilepsia, afasia, parálisis de Bell, parálisis cerebral, trastornos del sueño, dolor, síndrome de Tourette, esquizofrenia, trastornos delirantes, trastornos bipolares, trastornos por estrés postraumático, psicosis inducida por fármaco, trastorno de pánico, trastornos obsesivos-compulsivos, trastornos por déficit de atención, trastornos de del comportamiento perturbado, autismo, depresión, demencia, trastornos cognitivos, epilepsia, insomnios, y esclerosis múltiple.
- 15 Los usos de la presente invención incluyen administrar una cantidad eficaz de un compuesto de las estructuras siguientes, de forma típica, en forma de una composición farmacéutica, a un mamífero que lo necesita, incluyendo un ser humano. Por tanto, en una realización adicional, se divulgan composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de las estructuras siguientes en combinación con un transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 20 Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes tras la referencia a la siguiente descripción detallada.

La memoria descriptiva abarca las siguientes realizaciones y realizaciones preferidas:

1. Un compuesto para su uso en la inhibición de PDE10 en un animal de sangre caliente, que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la siguiente estructura (I):



- 25 o una sal, estereoisómero, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es -O- o -S-;

R₁ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, aralquilo C₁₋₆, arilo, -(CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃ o -(CH₂)_nN(CH₃)₂;

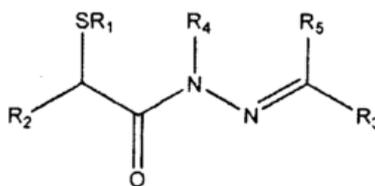
- 30 R₂ y R₃ son iguales o diferentes y son independientemente heterociclilo sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido;

R₄ y R₅ son iguales o diferentes, y son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

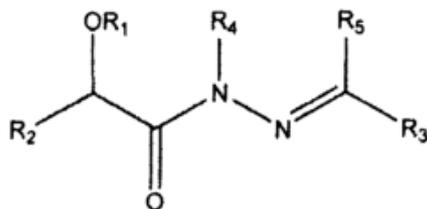
m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

12. El compuesto para el uso de la realización 9 en la que R₁ es isopropilo.
13. El compuesto para el uso de cualquiera de las realizaciones 6-12 en la que R₃ es fenilo sustituido.
14. El compuesto para el uso de la realización 13 en la que R₃ es 3,4,5-trimetoxifenilo.
15. El compuesto para el uso de la realización 13 en la que R₃ es 4-bromo-3,5-dimetoxifenilo.
- 5 16. El compuesto para el uso de cualquiera de las realizaciones 6-15 en la que R₂ es fenilo sustituido o no sustituido.
17. El compuesto para el uso de la realización 16 en la que R₂ es 4-morfolinofenilo.
18. El compuesto para el uso de la realización 16 en la que R₂ es 4-(1H-pirazol-1-il)fenilo.
- 10 19. El compuesto para el uso de cualquiera de las realizaciones 6-15 en la que R₂ es naftilo sustituido o no sustituido.
20. El compuesto para el uso de cualquiera de las realizaciones 6-15 en la que R₂ es heteroarilo sustituido o no sustituido.
21. El compuesto para el uso de cualquiera de las realizaciones 1-5 en el que el compuesto tiene la siguiente estructura (III):



(III)

- 15 22. El compuesto para el uso de la realización 21 en la que R₄ y R₅ son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆.
23. El compuesto para el uso de la realización 21 o 22 en la que R₄ y R₅ son hidrógeno.
24. El compuesto para el uso de cualquiera de las realizaciones 21-23 en la que R₁ es alquilo C₁₋₆.
- 20 25. El compuesto para el uso de la realización 24, en la que R₁ es metilo.
26. El compuesto para el uso de la realización 24 en la que R₁ es etilo.
27. El compuesto para el uso de la realización 24 en la que R₁ es isopropilo.
28. El compuesto para el uso de cualquiera de las realizaciones 21-27 en la que R₃ es fenilo sustituido.
29. El compuesto para el uso de la realización 28 en la que R₃ es 3,4,5-trimetoxifenilo.
- 25 30. El compuesto para el uso de la realización 28 en la que R₃ es 4-bromo-3,5-dimetoxifenilo.
31. El compuesto para el uso de cualquiera de las realizaciones 21-30 en la que R₂ es fenilo sustituido o no sustituido.
32. El compuesto para el uso de la realización 31 en la que R₂ es 4-morfolinofenilo.
33. El compuesto para el uso de la realización 31 en la que R₂ es 4-(1H-pirazol-1-il)fenilo.
- 30 34. El compuesto para el uso de cualquiera de las realizaciones 21-30 en la que R₂ es naftilo sustituido o no sustituido.
35. El compuesto para el uso de cualquiera de las realizaciones 21-30 en la que R₂ es heteroarilo sustituido o no sustituido.
36. Un compuesto que tiene la siguiente estructura (II):



(II)

o una sal, estereoisómero, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R₁ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, aralquilo C₁₋₆, arilo, (CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃ o -(CH₂)_nN(CH₃)₂;

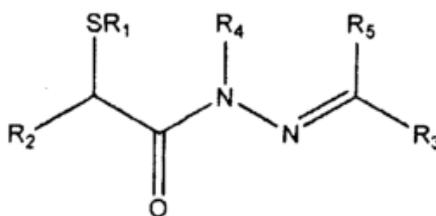
R₂ es heterociclilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido;

R₃ es heterociclilo sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido; y R₄ y R₅ son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

37. El compuesto de la realización 36 en la que R₄ y R₅ son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆.
38. El compuesto de la realización 36 o 37 en la que R₄ y R₅ son hidrógeno.
39. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 36-38, en la que R₁ es alquilo C₁₋₆.
40. El compuesto de la realización 39 en la que R₁ es metilo.
41. El compuesto de la realización 39, en la que R₁ es etilo.
42. El compuesto de la realización 39, en la que R₁ es isopropilo.
43. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 36-42 en la que R₃ es fenilo sustituido.
44. El compuesto de la realización 43 en la que R₃ es 3,4,5-trimetoxifenilo.
45. El compuesto de la realización 43, en la que R₃ es 4-bromo-3,5-dimetoxifenilo.
46. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 36-45 en la que R₂ es fenilo sustituido.
47. El compuesto de la realización 46, en la que R₂ es 4-morfolinofenilo.
48. El compuesto de la realización 46 en la que R₂ es 4-(1H-pirazol-1-il)fenilo.
49. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 36-45 en la que R₂ es naftilo sustituido o no sustituido.
50. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 36-45 en la que R₂ es heteroarilo sustituido o no sustituido.
51. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las realizaciones 36-50 y un transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
52. Un compuesto que tiene la siguiente estructura (III):



(III)

o una sal, estereoisómero, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R₁ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, (CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃ o -(CH₂)_nN(CH₃)₂;

R₂ y R₃ son iguales o diferentes y son independientemente heterociclilo sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido; y

5 R₄ y R₅ son iguales o diferentes, y son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆; n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

53. El compuesto de la realización 52 en la que R₄ y R₅ son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

54. El compuesto de la realización 52 o 53 en la que R₄ y R₅ son hidrógeno.

10 55. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 52 o 53 en la que R₁ es alquilo C₁₋₆,

56. El compuesto de la realización 55 en la que R₁ es metilo.

57. El compuesto de la realización 55 en la que R₁ es etilo.

58. El compuesto de la realización 55 en la que R₁ es isopropilo.

59. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 52-58 en la que R₃ es fenilo sustituido.

15 60. El compuesto de la realización 59 en la que R₃ es 3,4,5-trimetoxifenilo.

61. El compuesto de la realización 59 en la que R₃ es 4-bromo-3,5-dimetoxifenilo.

62. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 52-61 en la que R₂ es fenilo sustituido o no sustituido.

63. El compuesto de la realización 62 en la que R₂ es 4-morfolinofenilo.

64. El compuesto de la realización 62 en la que R₂ es 4-(1H-pirazol-1-il)fenilo.

20 65. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 52-61 en la que R₂ es naftilo sustituido o no sustituido.

66. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 52-61 en la que R₂ es heteroarilo sustituido o no sustituido.

67. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las realizaciones 52-66 y un transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción de los dibujos

25 La Figura 1 ilustra que el Compuesto 12-63 de la presente invención (tal como se identifica en la Tabla 1 del Ejemplo 12) reduce significativamente la hiperactividad en ratones en un modelo de psicosis inducida por un psicoestimulante (PCP) en comparación con el control con vehículo.

30 La Figura 2 ilustra que el Compuesto 12-55 de la presente invención (tal como se identifica en la Tabla 1 del Ejemplo 12) reduce significativamente la hiperactividad en ratones en el modelo de psicosis inducida por PCP en comparación con el control con vehículo.

La Figura 3 ilustra que el Compuesto 12-60 de la presente invención (tal como se identifica en la Tabla 1 del Ejemplo 12) reduce significativamente la hiperactividad en ratones en el modelo de psicosis inducida por PCP en comparación con el control con vehículo.

35 La Figura 4 ilustra que el Compuesto 12-44 de la presente invención (tal como se identifica en la Tabla 1 del Ejemplo 12) reduce significativamente una respuesta de evitación condicionada (CAR) en un ratón entrenado en un modelo CAR de psicosis en comparación con el control con vehículo.

40 Las Figuras 5A y 5B ilustran que el Compuesto 12-63 de la presente invención (tal como se identifica en la Tabla 1 del Ejemplo 12) reduce significativamente la hiperactividad en ratones en el modelo de psicosis inducida por PCP en comparación con el control con vehículo (Figura 5A) y reduce significativamente una respuesta de evitación condicionada (CAR) en ratones tratados en un modelo de psicosis CAR en comparación con el control con vehículo (Figura 5B).

45 Las Figuras 6A y 6B ilustran que el Compuesto 12-104 de la presente invención (tal como se identifica en la Tabla 1 del Ejemplo 12) reduce significativamente la hiperactividad en ratones en el modelo de psicosis inducida por PCP en comparación con el control con vehículo (Figura 6A) y reduce significativamente una respuesta de evitación condicionada (CAR) en ratones tratados en un modelo de psicosis CAR en comparación con el control con vehículo (Figura 6B).

50 Las Figuras 7A y 7B ilustran que el Compuesto 12-114 de la presente invención (tal como se identifica en la Tabla 1 del Ejemplo 12) reduce significativamente la hiperactividad en ratones en el modelo de psicosis inducida por PCP en comparación con el control con vehículo (Figura 7A) y reduce significativamente una respuesta de evitación condicionada (CAR) en ratones tratados en un modelo de psicosis CAR en comparación con el control con vehículo (Figura 7B).

Las Figuras 8A y 8B ilustran que el Compuesto 12-132 de la presente invención (tal como se identifica en la Tabla 1 del Ejemplo 12) reduce significativamente la hiperactividad en ratones en el modelo de psicosis inducida por PCP en comparación con el control con vehículo (Figura 8A) y reduce significativamente una respuesta de evitación condicionada (CAR) en ratones tratados en un modelo de psicosis CAR en comparación con el control con vehículo (Figura 8B).

Las Figura 9A y 9B ilustran que el Compuesto 12-134 de la presente invención (tal como se identifica en la Tabla 1 del Ejemplo 12) reduce significativamente la hiperactividad en ratones en el modelo de psicosis inducida por PCP, de una forma dependiente de la dosis, en comparación con el control con vehículo (Figura 9A) y reduce significativamente una respuesta de evitación condicionada (CAR) en ratones entrenados en un modelo CAR de psicosis, de una forma dependiente de la dosis, en comparación con el control con vehículo (Figura 9B).

Las Figuras 10 y 10B ilustran que el Compuesto 12-115 de la presente invención (tal como se identifica en la Tabla 1 del Ejemplo 12) reduce significativamente la hiperactividad en ratones en el modelo de psicosis inducida por PCP, de una forma dependiente de la dosis, en comparación con el control con vehículo (Figura 10A) y reduce significativamente una respuesta de evitación condicionada (CAR) en ratones entrenados en un modelo CAR de psicosis, en comparación con el control con vehículo (Figura 10B).

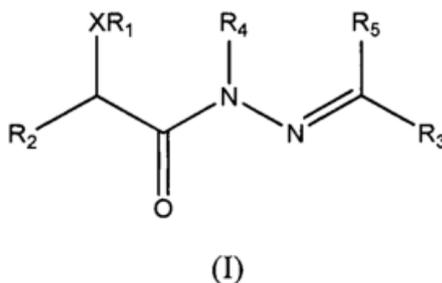
Las Figuras 11A y 11B ilustran que el Compuesto 12-140 de la presente invención (tal como se identifica en la Tabla 1 del Ejemplo 12) reduce significativamente la hiperactividad en ratones en el modelo de psicosis inducida por PCP, de una forma dependiente de la dosis, en comparación con el control con vehículo (Figura 11A) y reduce significativamente una respuesta de evitación condicionada (CAR) en ratones entrenados en un modelo CAR de psicosis, de una forma dependiente de la dosis, en comparación con el control con vehículo (Figura 11B).

Las Figuras 12A y 12B ilustran que el Compuesto 12-142 de la presente invención (tal como se identifica en la Tabla 1 del Ejemplo 12) reduce significativamente la hiperactividad en ratones en el modelo de psicosis inducida por PCP en comparación con el control con vehículo (Figura 12A) y reduce significativamente una respuesta de evitación condicionada (CAR) en ratones tratados en un modelo de psicosis CAR en comparación con el control con vehículo (Figura 12B).

Descripción detallada

Tal como se ha mencionado anteriormente, la presente invención se dirige de forma general a compuestos que son útiles como inhibidores de PDE10, así como a los procedimientos para su preparación, su uso, y a las composiciones farmacéuticas que comprenden el mismo.

En una realización, los inhibidores de PDE10 tienen la siguiente estructura (I):



o una sal, estereoisómero, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es -O- o -S-;

R₁ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, aralquilo C₁₋₆, arilo, -(CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃ o -(CH₂)_nN(CH₃)₂;

R₂ y R₃ son iguales o diferentes y son independientemente heterociclilo sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido;

R₄ y R₅ son iguales o diferentes, y son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

Como se usa en el presente documento, los términos anteriores tienen los siguientes significados:

"Amino" se refiere al radical -NH₂.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

"Hidroxi" o "hidroxi" se refiere al radical -OH.

"Imino" se refiere al sustituyente =NH.

"Nitro" se refiere al radical -NO₂.

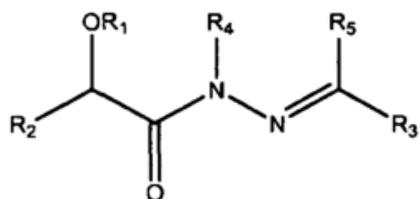
"Oxo" se refiere al sustituyente =O.

"Tioxo" se refiere al radical =S.

"alquilo C₁₋₆" significa un radical hidrocarburo alifático saturado o insaturado de cadena lineal o ramificada, no

- cíclico o cíclico, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Alquilos saturados de cadena lineal representativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares; mientras que los alquilos saturados ramificados incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-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 doble o triple enlace entre átomos de carbono adyacentes (denominados como un "alqueno" o "alqueno", respectivamente). Los alquenos de cadena lineal y ramificada representativos incluyen etileno, propileno, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutileno, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, y similares; mientras que los alquenos de cadena lineal y ramificada representativos incluyen acetileno, propino, 1-butilino, 2-butilino, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butilino, y similares.
- "alqueno C₁₋₆" o "cadena de alqueno C₁₋₆" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste solamente en carbono e hidrógeno, que está saturado o insaturado (es decir, que contiene uno o más dobles y/o triples enlaces), y que tiene de uno a seis átomos de carbono, *por ejemplo*, metileno, etileno, propileno, n-butileno, etenileno, propenileno, n-butenileno, propinileno, n-butileno, y similares. La cadena de alqueno está unida al resto de la molécula mediante un enlace simple o doble y al grupo radical mediante un enlace simple o doble. Los puntos de unión de la cadena de alqueno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser mediante un átomo de carbono o cualesquiera dos átomos de carbono dentro de la cadena.
- "alcoxi C₁₋₆" se refiere a un radical de la fórmula -OR_a donde R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente, *por ejemplo*, metoxi, etoxi y similares.
- "Arilo" significa un sistema de anillo de hidrocarburo radical que comprende hidrógeno, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. El radical arilo puede ser un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos, que pueden incluir sistemas de anillo condensados o con puentes. Los radicales arilo incluyen, aunque no de forma limitativa, radicales arilo derivados de aceantrileno, acenafileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, asindaceno, sindaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadeneno, pireno, y trifenileno. "Aralquilo C₁₋₆" significa un radical de la fórmula -R₅-R_c donde R₅ es una cadena de alqueno tal como se ha definido anteriormente y R_c es uno o más radicales arilo tal como se ha definido anteriormente, *por ejemplo*, bencilo, difenilmetilo, y similares.
- "Cicloalquilo" o "anillo carbocíclico" se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico o policíclico estable no aromático que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillo condensados o con puentes, que tiene de tres a quince átomos de carbono, que tiene preferentemente de tres a diez átomos de carbono, y que está saturado o insaturado y unido al resto de la molécula mediante un enlace simple. Los radicales monocíclicos incluyen, *por ejemplo*, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, *por ejemplo*, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptano, y similares.
- "Halo" o "halógeno" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.
- "haloalquilo C₁₋₆" se refiere a un radical alquilo C₁₋₆, tal como se ha definido anteriormente, que está sustituido por uno o más radicales halo, tal como se ha definido anteriormente, *por ejemplo*, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo, y similares.
- "Heterociclo" o "heterociclilo" significa un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros monocíclico, o de 7 a 10 miembros bicíclico, que puede estar bien saturado, insaturado o aromático, y que contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, incluyendo anillos bicíclicos en los que cualquiera de los heterociclos anteriores está condensado con un anillo de benceno. El heterociclo puede estar unido mediante cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Un heterociclo aromático se denomina en el presente documento como un "heteroarilo", e incluye (aunque no de forma limitativa) furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzoisoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo y quinazolinilo. Además de los heteroarilos anteriormente relacionados, los heterociclos también pueden incluir morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, y similares. De forma adicional, los heterociclos también incluyen benzotiofen-2-ilo, 2,3-dihidrobenzo-1,4-dioxin-6-ilo, benzo-1,3-dioxol-5-il y similares.
- El término "sustituido" tal como se usa en el presente documento (*por ejemplo*, en el contexto de un heterociclilo sustituido o un arilo sustituido) significa que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por un sustituyente. "Sustituyentes" dentro del contexto de la presente invención incluyen halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, imino, tioxo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo y heterocicloalquilo, así como -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aR_b, -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, -S(=O)₂OR_a, =NSO₂R_a y -SO₂NR_aR_b. En lo anterior, R_a y R_b en este contexto pueden ser iguales o diferentes, y son independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo. De forma adicional, los anteriores sustituyentes pueden estar adicionalmente sustituidos por uno o más de los anteriores sustituyentes.

En realizaciones adicionales de la estructura (I), X es -O- y el compuesto tiene la siguiente estructura (II):



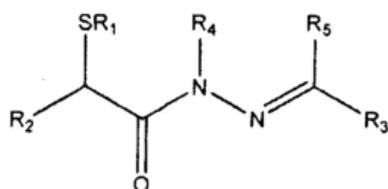
(II)

En realizaciones más específicas de la estructura (II):

- 5 R₁ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, aralquilo C₁₋₆, arilo, -(CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃ o -(CH₂)_nN(CH₃)₂;
 R₂ es heterociclilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido;
 R₃ es heterociclilo sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido; y R₄ y R₅ son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;
 n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y
 m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

- 10 En realizaciones más específicas adicionales de la estructura (II), R₄ y R₅ son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ (tal como, por ejemplo, hidrógeno), R₁ es alquilo C₁₋₆ (tal como, por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo), R₃ es fenilo sustituido (tal como, por ejemplo, 3,4,5-trimetoxifenilo o 4-bromo-3,5-dimetoxifenilo) y/o R₂ es fenilo sustituido o no sustituido (tal como, por ejemplo, 4-morfolinofenilo o 4-(1H-pirazol-1-il)fenilo), naftilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

En otras realizaciones adicionales de la estructura (I), X es -S- y el compuesto tiene la siguiente estructura (III):



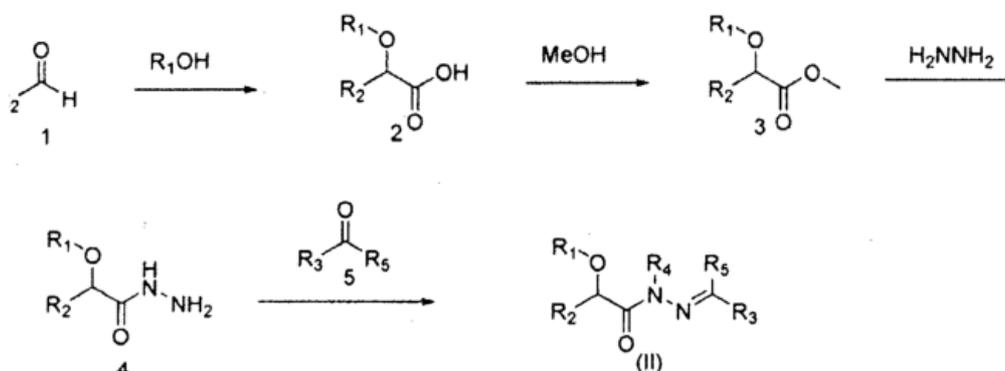
(III)

- 15 En realizaciones más específicas de la estructura (III):
- 20 R₁ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃ o -(CH₂)_nN(CH₃)₂;
 R₂ y R₃ son iguales o diferentes y son independientemente heterociclilo sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido; y
 R₄ y R₅ son iguales o diferentes, y son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;
 n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y
 m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

- 25 En realizaciones más específicas adicionales de la estructura (III), R₄ y R₅ son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ (tal como, por ejemplo, hidrógeno), R₁ es alquilo C₁₋₆ (tal como, por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo), R₃ es fenilo sustituido (tal como, por ejemplo, 3,4,5-trimetoxifenilo o 4-bromo-3,5-dimetoxifenilo) y/o R₂ es fenilo sustituido o no sustituido (tal como, por ejemplo, 4-morfolinofenilo o 4-(1H-pirazol-1-il)fenilo), naftilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

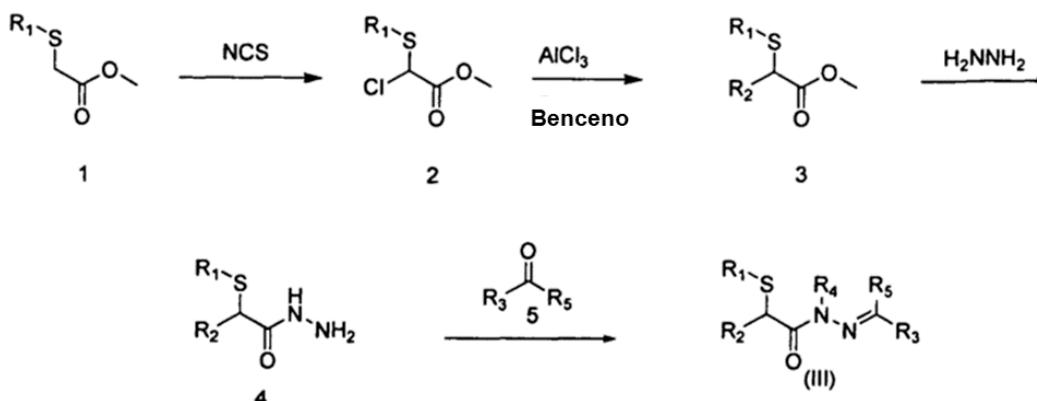
- 30 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante técnicas de síntesis orgánica conocidas, incluyendo los procedimientos descritos más detalladamente en los Ejemplos, o en algunos casos, se pueden obtener a partir de fuentes comercialmente disponibles. En general, los compuestos de las estructuras (I) anteriores se pueden fabricar mediante los siguientes esquemas de reacción, en los que todos los sustituyentes son como se ha definido anteriormente a no ser que se indique otra cosa.

Esquema de reacción 1



5 Los Compuestos de fórmula 1 se pueden obtener de forma comercial o sintetizarse según los procedimientos habituales de la bibliografía. Los Compuestos de fórmula 1 se pueden hacer reaccionar con una variedad de alcoholes usando el procedimiento divulgado en la patente de Estados Unidos n.º 7.129.238 para proporcionar compuestos de fórmula 2. Los Compuestos de fórmula 2 se pueden calentar con una variedad de alcoholes en condiciones ácidas para proporcionar compuestos de fórmula 3. Los Compuestos de fórmula 3 se pueden calentar a temperatura de reflujo en presencia de hidrato de hidrazina en un disolvente alcohólico para proporcionar compuestos de fórmulas 4. Los Compuestos de fórmula 4 se pueden hacer reaccionar con aldehídos o cetonas de fórmula 5 para proporcionar compuestos de la estructura (II).

Esquema de reacción 2

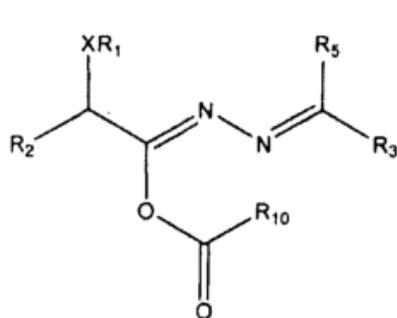


15 Los Compuestos de fórmula 1 se pueden obtener de forma comercial o sintetizarse según los procedimientos habituales de la bibliografía. Los Compuestos de fórmula 1 se pueden hacer reaccionar con una variedad de reactivos de halogenación tales como NCS para proporcionar compuestos de fórmula 2. Los Compuestos de fórmula 2 se pueden hacer reaccionar con compuestos aromáticos en condiciones de Friedel-Crafts para proporcionar compuestos de fórmula 3. Los Compuestos de fórmula 3 se pueden calentar a temperatura de reflujo en presencia de hidrato de hidrazina en un disolvente alcohólico para proporcionar compuestos de fórmulas 4. Los Compuestos de fórmula 4 se pueden hacer reaccionar con aldehídos o cetonas de fórmula 5 para proporcionar compuestos de la estructura (III).

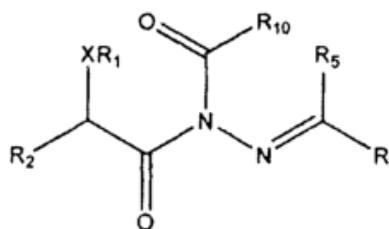
20 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar de forma general en forma de ácido libre o de base libre. Como alternativa, los compuestos de la presente invención se pueden usar en forma de sales de adición de ácido o de base. Las sales de adición de ácido de los compuestos amino libres de la presente invención se pueden preparar por procedimientos bien conocidos en la materia, y se pueden formar a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, metanosulfónico, acético, trifluoroacético, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, mandélico, cinámico, aspártico, esteárico, palmítico, glicólico, glutámico, y bencenosulfónico. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, y nítrico. Las sales de adición de base incluyen aquellas sales que se forman con el anión carboxilato, e incluyen sales formadas con cationes orgánicos e inorgánicos tales como los seleccionados entre los metales alcalinos y alcalinotérreos (por ejemplo, litio, sodio, potasio, magnesio, bario y calcio), así como el ion amonio y los derivados sustituidos del mismo (por ejemplo, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxietilamonio, y similares). Por tanto, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de las estructuras de (I) a (III) pretende abarcar todas y cada una de las formas salinas aceptables.

Los profármacos son cualesquiera transportadores covalentemente unidos que liberan un compuesto de las estructuras de (I) a (III) *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un paciente. Los profármacos se preparan de forma general modificando grupos funcionales de manera que se rompan las modificaciones, ya sea mediante una manipulación rutinaria o *in vivo*, proporcionando el compuesto precursor. Los profármacos incluyen, por ejemplo, los compuestos de la presente invención en los que los grupos hidroxilo, amina o sulfhidrilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administran a un paciente, se escinde para formar los grupos hidroxilo, amina o sulfhidrilo. Por tanto, los ejemplos representativos de profármacos incluyen (aunque no de forma limitativa) derivados de acetato, formiato y benzoatos de grupos funcionales de alcohol y amina de los compuestos de las estructuras de (I) a (III). Además, en el caso de un ácido carboxílico (-COOH), se pueden emplear ésteres, tales como ésteres de metilo, ésteres de etilo, y similares.

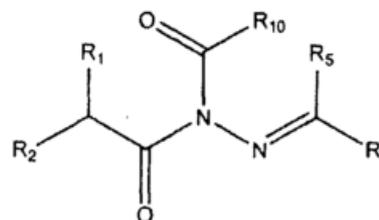
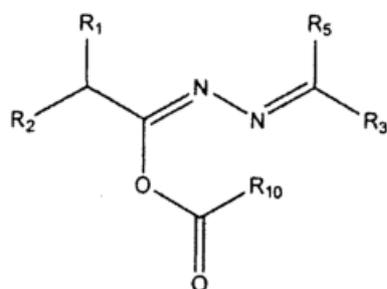
De forma adicional, los profármacos que tienen las siguientes estructuras (I-A) y (I-B) se pueden generar a partir de los compuestos de la presente invención:



(I-A)



(I-B)



en la que R_{10} es alquilo C_{1-6} , arilo, -O alquilo C_{1-6} , -O-arilo o alquilo - NC_{1-6} . Los profármacos enólicos de estructura (I-A) se pueden preparar por tratamiento de un compuesto de estructura (I) con una base, tal como trietilamina, en un disolvente, tales como diclorometano, seguido por la adición de un electrófilo, tal como cloruro de acetilo. Los profármacos N-acilados de estructura (I-B) se pueden preparar mediante reordenamiento térmico calentando un profármaco de estructura (I-A) en un disolvente, tal como tolueno. Véanse, *por ejemplo*, Carpino et al., J. Org. Chem., 53, 6047-6053 (1988); Geita et al., Zhurnal Organicheskoi Khimii, 13(7), 1461-1465 (1977) (traducción disponible en el *Institute of Organic Synthesis, Academy of Sciences of the Latvian SSR*, 1346-1350); Maroulis et al., J. Heterocyclic Chem., 21, 1653-1656 (1984); Monge et al., J. Heterocyclic Chem., 21, 397-400 (1984); y Singh et al., Tetrahedron Letters, 29, 2711-2714 (1973).

Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de las estructuras de (I) a (III) pueden tener centros quirales y pueden aparecer como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereoisómeros individuales. Todas estas formas isoméricas están incluidas en la presente invención, incluyendo sus mezclas. Por otro lado, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de las estructuras de (I) a (III) pueden existir como polimorfos, que están incluidos en la presente invención. De forma adicional, algunos de los compuestos de las estructuras de (I) a (III) también pueden formar solvatos con agua u otros disolventes orgánicos. Dichos solvatos están análogamente incluidos dentro del alcance de la presente invención.

En otra realización de la invención, se divulgan composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de las estructuras de (I) a (III). Para los 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 más compuestos de la presente invención y un transportador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. El inhibidor de PDE10 está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para tratar un trastorno concreto -esto es, en una cantidad suficiente para conseguir la inhibición deseada de PDE10, y preferentemente, con una toxicidad aceptable para el animal de sangre caliente. De forma típica, 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, depende de la vía de administración, y de forma más típica, de 1 mg a 60 mg. El experto en la técnica puede determinar fácilmente las concentraciones y dosificaciones adecuadas.

5 En términos generales, una dosis diaria típica estará comprendida de 1 µg/kg a 100 mg/kg, preferentemente 0,01-100 mg/kg, más preferentemente 0,1-70 mg/kg, dependiendo del tipo y gravedad de la enfermedad tanto, por ejemplo, mediante una o más administraciones separadas. Para administraciones repetidas a lo largo de varios días o un periodo mayor, dependiendo de la dolencia, el tratamiento puede mantenerse hasta que se produzca una supresión deseada de los síntomas de enfermedad. No obstante, otros regímenes de dosificación pueden ser útiles. La evolución de este tratamiento se puede seguir con técnicas y ensayos convencionales. La memoria descriptiva de las formas farmacéuticas de la invención está dictada por y es directamente dependiente de las únicas características del compuesto activo y del efecto terapéutico concreto que se va a conseguir, y las limitaciones inherentes en la técnica para componer un principio activo de ese tipo para el tratamiento de individuos.

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

15 En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar enfermedades tales como (aunque no de forma limitativa) trastornos psicóticos, trastornos de la ansiedad, trastornos del movimiento y/o trastornos neurológicos tales como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, encefalitis, fobias, epilepsia, afasia, parálisis de Bell, parálisis cerebral, trastornos del sueño, dolor, síndrome de Tourette, esquizofrenia, trastornos delirantes, trastornos bipolares, trastornos por estrés postraumático, psicosis inducida por fármaco, trastorno de pánico, trastornos obsesivos-compulsivos, trastornos por déficit de atención, trastornos de del comportamiento perturbado, autismo, depresión, demencia, trastornos cognitivos, epilepsia, insomnios y esclerosis múltiple tal como se ha descrito anteriormente. Dichos procedimientos incluyen la administración de un compuesto de la presente invención a un animal de sangre caliente en una cantidad suficiente para tratar la dolencia. En este contexto, "tratar" incluye la administración profiláctica. Dichos procedimientos incluyen la administración sistémica de un inhibidor de PDE 10 de la presente invención, preferentemente en forma de una composición farmacéutica como se describe anteriormente. Como se usa en el presente documento, la administración sistémica incluye procedimientos de administración oral y parenteral, incluyendo subcutánea, intramuscular, intracraneal, intraorbital, oftálmica, intraventricular, intracapsular, intraarticular, intraespinal, intracisternal, intraperitoneal, intranasal, aerosol, intravenosa, intradérmica, mediante inhalación, transdérmica, transmucosal, y administración rectal.

20 Para administración oral, las composiciones farmacéuticas adecuadas de inhibidores de PDE10 incluyen polvos, gránulos, píldoras, comprimidos, y cápsulas, así como líquidos, jarabes, suspensiones, y emulsiones. Estas composiciones también pueden incluir aromatizantes, conservantes, agentes de suspensión, espesantes y emulsionantes, y otros aditivos y excipientes farmacéuticamente aceptables. Para administración parenteral, los compuestos de la presente invención se pueden preparar en soluciones para inyección acuosas que pueden contener, además del inhibidor de PDE10, tampones, antioxidantes, bacteriostáticos, y otros aditivos y excipientes habitualmente utilizados en dichas soluciones. Las composiciones de la presente invención se pueden llevar a cabo en un sistema de suministro que proporciona la liberación sostenida o la captación o actividad mejorada del compuesto terapéutico, tal como un sistema de liposoma o hidrogel para inyección, un sistema de micropartícula, nanopartícula o micela para administración oral o parenteral, o un sistema de cápsula por etapas para administración oral.

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

30 En los animales, el tratamiento subcrónico con olanzapina estimula la ingesta de alimento y aumenta el peso corporal, coherente con situaciones en seres humanos. Por otro lado, olanzapina disminuye de forma aguda los niveles de leptina en sangre. La leptina es una hormona de la saciedad producida en tejidos adiposos, y una disminución en el nivel de leptina estimula el apetito. Se teoriza que la olanzapina podría estimular la ingesta de alimento, reduciendo al menos parcialmente los niveles de leptina. La administración aguda de olanzapina también altera la respuesta del animal a los niveles de glucosa e insulina en ensayos de tolerancia a la glucosa, lo que también puede estar directamente vinculado al efecto de la olanzapina sobre la ingesta de alimento y aumento del peso corporal. El examen del efecto agudo de los inhibidores de PDE10 de la presente invención sobre el metabolismo, tal como los cambios en la leptina, insulina y glucosa durante el desafío metabólico en modelos animales normalizados, así como el efecto

crónico de los inhibidores de PDE10 de la presente invención sobre la ingesta de alimento, peso corporal y homeostasia de energía, en comparación con la olanzapina, debería proporcionar evidencias de la ventaja farmacéutica de los inhibidores de PDE10 como antipsicóticos en términos de menos problemas de efectos secundarios.

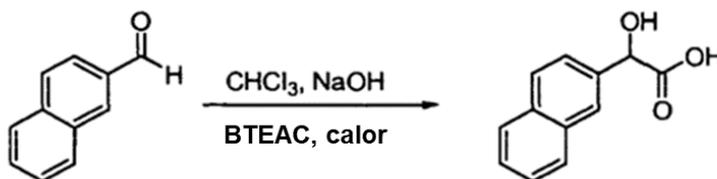
- 5 Las composiciones de la presente invención se pueden administrar junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales, junto con, o mediante administración paralela o secuencial. Los agentes adicionales adecuados (es decir, adyuvantes) pueden incluir antipsicóticos típicos que bloquean los receptores de tipo dopamina D_2 y los receptores de tipo serotonina $5HT_2$, *por ejemplo*, haloperidol, flufenazina, clorpromazina, y antipsicóticos atípicos, *por ejemplo*, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona.
- 10 Los compuestos de la presente invención se pueden someter a ensayo para determinar sus valores de CI_{50} mediante una modificación del procedimiento en dos etapas de Thompson y Appleman (Biochemistry 10; 311-316; 1971). En resumen, el AMPc se enriquece con $(^3H)AMPc$ y se incuba con PDE10 y diferentes concentraciones de un compuesto de estructura (I). Después del tiempo de incubación adecuado, la reacción se termina mediante calentamiento. A continuación, la mezcla se somete al tratamiento con fosfatasa de veneno de serpiente. La fosfatasa hidroliza el AMP de la mezcla, pero deja intacto el AMPc sin reaccionar. Por tanto, al separar el AMPc de la mezcla y determinando su concentración (mediante radiografía), se puede determinar el porcentaje de inhibición. Los valores de CI_{50} se pueden calcular llevando a cabo el experimento en diferentes concentraciones usando medios gráficos convencionales. Una descripción detallada de la técnica actual utilizada en los ensayos de CI_{50} se define en los siguientes Ejemplos. Para este fin, los inhibidores de PDE10 de la invención tienen un valor de CI_{50} de $100\mu M$ o menos, generalmente de menos de $10\mu M$, y de forma típica de menos de $1\mu M$.

Se proporcionan los siguientes ejemplos a modo de ilustración.

Ejemplos

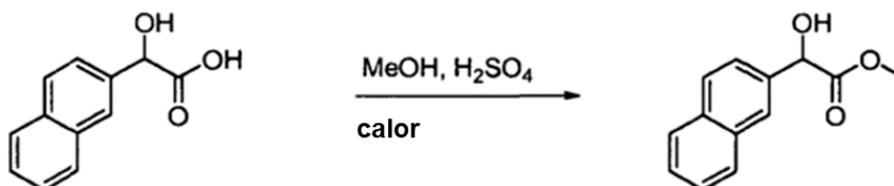
Ejemplo 1

- 25 Síntesis de (E)-2-Metoxi-2-(naftalen-2-il)-N'-(3,4,5-trimetoxibenciliden)acetohidrazida del ácido 2-hidroxi-2-(naftalen-2-il)acético

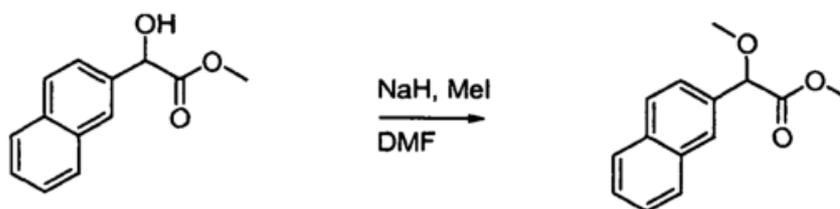


- Una solución de 2-naftaldehído (2,0 g, 1,0 eq), cloruro de benciltrietilamonio (BTEAC) (0,13 g, y una solución acuosa de $NaOH$ al 50% $NaOH$ (2,3 ml), y β -ciclodextrina (0,10 g) en cloroformo (10 ml) se calentó a $55\text{ }^\circ C$ durante 12 horas. La mezcla se vertió a continuación en agua y la solución se lavó con EtOAc. La capa acuosa se acidificó a continuación hasta un pH 1 mediante la adición gota a gota de HCl (conc.). Esta se extrajo con EtOAc, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo (0,75 g, 29%) que no se purificó más.

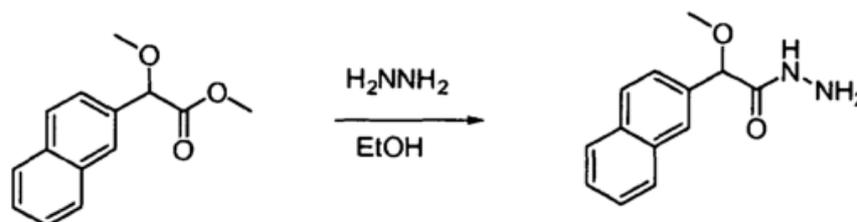
2-Hidroxi-2-(naftalen-2-il)acetato de metilo



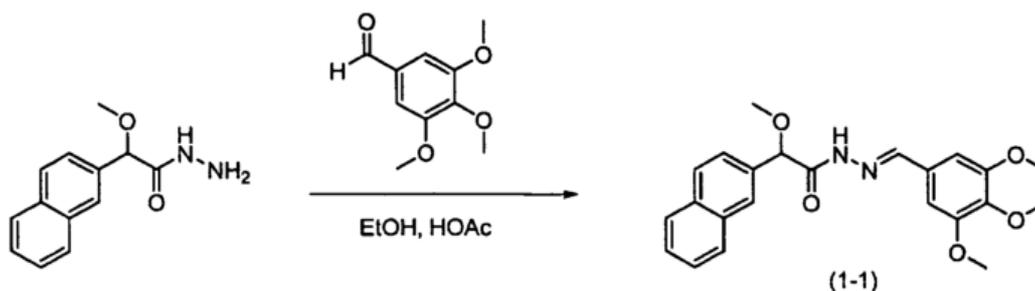
- 35 A una solución en agitación de ácido 2-hidroxi-2-(naftalen-2-il)acético (0,75 g, 1 eq) en $MeOH$ seco se añadió gota a gota ácido sulfúrico (0,1 ml) y se calentó a temperatura de reflujo. La agitación se continuó seguidamente durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió y se vertió sobre una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. El combinado de fracciones orgánicas se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un aceite (0,63 g, 78%) que no se purificó más.

2-Metoxi-2-(naftalen-2-il)acetato de metilo

- 5 A una solución en agitación de 2-hidroxi-2-(naftalen-2-il)acetato de metilo (0,63 g, 1 eq) en DMF seco se añadió (0,45 g, 4 eq) y yoduro de metilo (0,74 ml, 4,1 eq). La agitación se continuó seguidamente durante 24 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre acetato de etilo y se lavó con H₂O. El combinado de fracciones orgánicas se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentraron a presión reducida para obtener un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo y hexanos para producir un aceite (0,358 g, 53%).

2-Metoxi-2-(naftalen-2-il)acetohidrazida

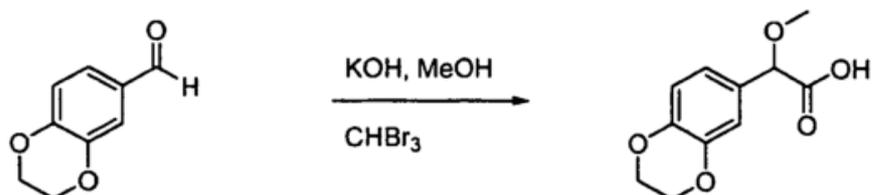
- 10 Una solución en agitación de 2-metoxi-2-(naftalen-2-il)acetato de metilo (0,358 g, 1 eq) e hidrato de hidrazina (4 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 1 hora. A continuación la mezcla se enfrió, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite en bruto se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. para producir un aceite de color amarillo (0,17 g, 47%) que se utilizó sin purificación adicional.

15 (E)-2-Metoxi-2-(naftalen-2-il)-N'-(3,4,5-trimetoxibenciliden)acetohidrazida

- 20 En un matraz de fondo redondo provisto de barrita agitadora magnética, 2-metoxi-2-(naftalen-2-il)acetohidrazida de metilo (0,17g, 1 eq) se disolvió en etanol (10 ml) a temperatura ambiente. A esta solución bien agitada, se añadieron ácido acético (10 ml) y 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído (0,145 g, 1 eq), y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas. A continuación, la mezcla se enfrió y el producto en bruto se diluyó con Et₂O y se filtró, y el sólido se lavó abundantemente con Et₂O para dar 0,176 g, 58% del producto (1-1) en forma de un sólido de color blanco.

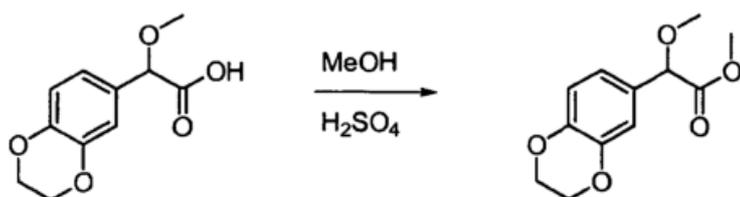
Ejemplo 2

Síntesis de (E)-2-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metoxi-N-(3,4,5-trimetoxibenciliden)acetohidrazida del ácido 2-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metoxiacético



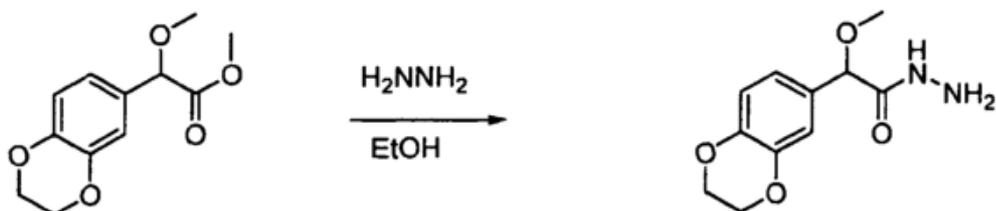
- 5 A una solución en agitación de 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carbaldehído (3,0 g, 1,0 eq) y bromoformo (2,0 ml, 1,27 eq) en MeOH (,8 ml) y dioxano (18 ml) se añadió gota a gota una solución de hidróxido de potasio (5,1 g, 5,0 eq) en MeOH (18 ml) durante 15 minutos. La agitación se continuó seguidamente durante 24 horas. A continuación, la mezcla se vertió en agua y la solución se lavó con EtOAc y se acidificó hasta pH 1 mediante la adición gota a gota de HCl (conc.). Esta se extrajo con EtOAc, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo (4,1 g) que no se purificó adicionalmente.

2-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metoxiacetato de metilo



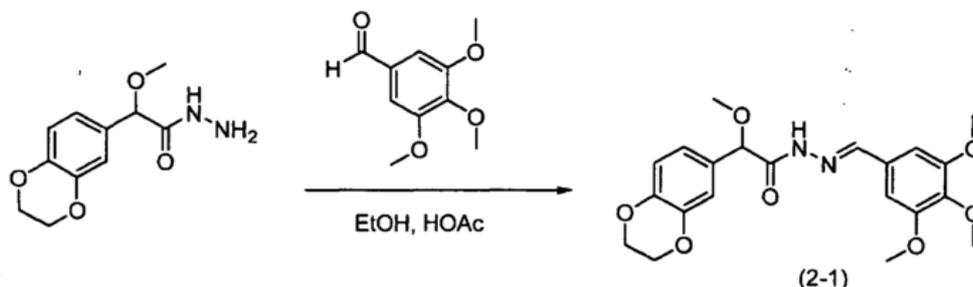
- 15 A una solución en agitación de ácido 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metoxiacético (18,3 mmol) en MeOH seco se añadió ácido sulfúrico (2,5 ml) gota a gota y se calentó a 90 °C. La agitación se continuó seguidamente durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió y se vertió sobre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. El combinado de fracciones orgánicas se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite (3,7 g) que no se purificó adicionalmente.

2-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metoxiacetohidrazida



- 20 A una solución en agitación de 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metoxiacetato de metilo (18,3 mmol) en EtOH anhidro (150 ml) se añadió hidrato de hidrazina (73,2 mmol, 4 eq) y se calentó a 90 °C. La agitación se continuó seguidamente durante 24 horas. A continuación la mezcla se enfrió, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite en bruto se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida (3,5 g) para dar un aceite de color amarillo que se utilizó sin purificación adicional.

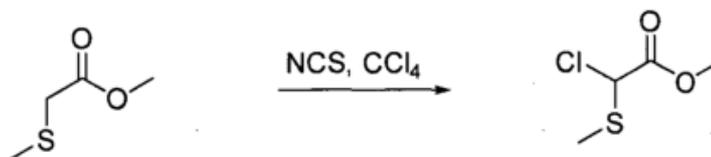
25

(E)-2-(2,3-Dihidrobenzo[b]1H,41 dioxin-6-il)-2-metoxi-N-(3,4,5-trimetoxibenciliden) acetohidrazida

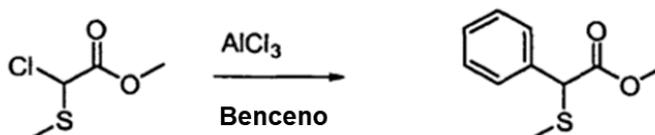
5 En un matraz de fondo redondo provisto de barrita agitadora magnética, 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metoxiacetohidrazida (1 eq., 1,1 mmol; 260 mg) se disolvió en etanol (10 ml) a temperatura ambiente. A esta solución bien agitada, se añadieron ácido acético (~3 gotas) y 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído (1,2 eq, 1,3 mmol; 260 mg), y la mezcla de reacción se calentó durante 12 horas. A continuación, la mezcla se enfrió y el producto en bruto se diluyó con Et₂O y se filtró, y el sólido se lavó abundantemente con Et₂O para dar: 300 mg (65%) de (2-1).

Ejemplo 4

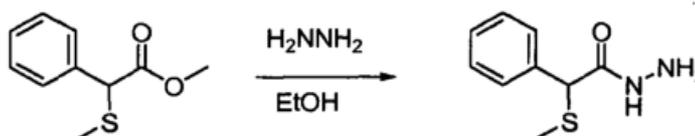
10 Síntesis de (E)-N'-(3,4-Dimetoxibenciliden)-2-(metiltio)-2-fenilacetohidrazida de 2-cloro-2-(metiltio)acetato de metilo



15 El 2-cloro-2-(metiltio)acetato de metilo se puede sintetizar según los procedimientos de la bibliografía (Boehme, H.; Krack, W.; Justus Liebigs Annalen der Chemie; 1977; 51-60. Iwama, Tetsuo; Harutoshi, Matsumoto; Tadashi, Kataoka; Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999); 1997; 835-844).

2-(Metiltio)-2-fenilacetato de metilo

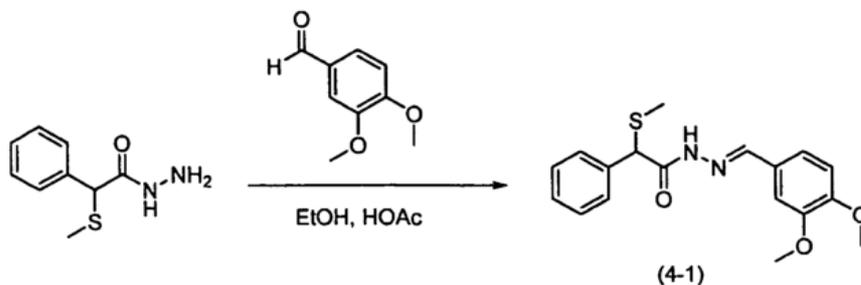
20 En un matraz de fondo redondo provisto de barrita agitadora magnética 2-cloro-2-(metiltio)acetato de metilo (1,3 g, 1 equiv) se disolvió en benceno (20 ml) y cloruro de aluminio (3,36 g, 2,8 equiv) se añadió en una porción y se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas. A continuación, la mezcla se enfrió y se lavó con H₂O, salmuera, y se secó con MgSO₄. La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional (0,56 g, 35%).

2-(Metiltio)-2-fenilacetohidrazida

25 A una solución en agitación de 2-(metiltio)-2-fenilacetato de metilo (0,300 g, 1 equiv) en EtOH anhidro (5 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,15 ml, 2 equiv) y se calentó a temperatura de reflujo. La agitación se continuó seguidamente durante 18 horas. A continuación la mezcla se enfrió, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite en bruto se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un aceite de color amarillo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice

usando acetato de etilo y hexanos. El producto purificado fue un sólido de color blanco (193 mg, 66%).

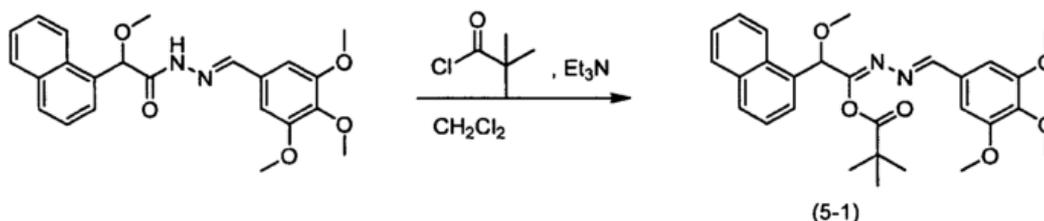
(E)-N'-(3,4-Dimetoxibenciliden)-2-(metiltio)-2-fenilacetohidrazida



- 5 En un matraz de fondo redondo provisto de barrita agitadora magnética, 2-(metiltio)-2-fenilacetohidrazida (0,132 g, 1 equiv) se disolvió en etanol (5 ml) a temperatura ambiente. A esta solución bien agitada, se añadieron ácido acético (2 gotas) y 3,4-dimetoxibenzaldehído (0,111 g, 1 equiv), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 12 horas. A continuación, la mezcla se enfrió y el producto en bruto se diluyó con Et₂O y se filtró, y el sólido se lavó abundantemente con Et₂O para dar el producto (4-1) (0,120 g, 52%).

Ejemplo 5

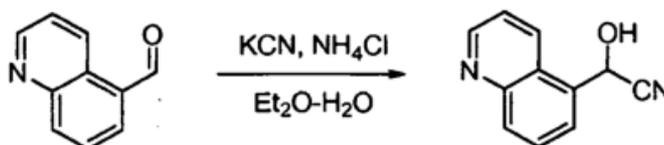
- 10 Síntesis de anhídrido (1Z,N'E)-2-Metoxi-2-(naftalen-1-il)-N-(3,4,5-trimetoxibenciliden)acetohidrazónico pivalico



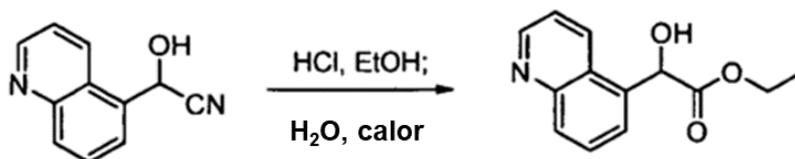
- 15 Un matraz secado en el horno se cargó con (E)-2-metoxi-2-(naftalen-1-il)-N-(3,4, 5-trimetoxibenciliden)acetohidrazida (0,1 g, 0,25 mmol) (preparada según los procedimientos anteriores) y se colocó bajo atmósfera de argón. Diclorometano anhidro (20 ml), trietilamina (0,17 ml, 1,2 mmol), y cloruro de pivaloilo (0,081 ml, 0,67 mmol) se añadieron a lo anterior y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vertió sobre H₂O y la capa acuosa resultante se extrajo con diclorometano dos veces. La combinación de fases orgánicas se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía (acetato de etilo-hexanos) proporcionó el producto (5-1) en forma de un sólido de color amarillo claro (0,12 g, 100%).

Ejemplo 6

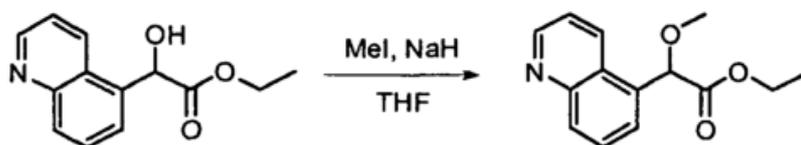
- 20 Síntesis de (E)-2-Metoxi-2-(quinolin-5-il)-N-(3,4,5-trimetoxibenciliden)-acetohidrazida



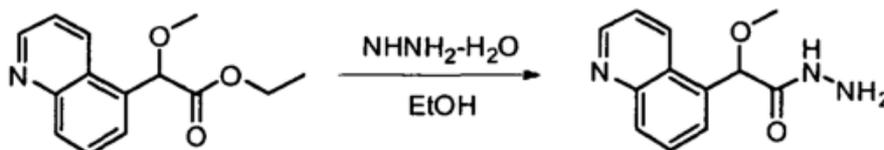
- 25 Una suspensión de quinolina-5-carboxaldehído (3,12 g, 19,9 mmol) en dietil éter (42 ml) se enfrió en un baño de hielo. Soluciones frías de NH₄Cl (1,09 g, 18,7 mmol) en agua (4,5 ml) y KCN (1,34 g, 20,5 mmol) en agua (4,5 ml) se añadieron sucesivamente. La mezcla se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente con agitación rápida. Después de un tiempo de reacción total de 1,75 horas, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y el sólido de color tostado se recogió en un embudo Buchner, se lavó con agua, una pequeña cantidad de metanol, y dietil éter. El producto se secó al vacío para obtener un sólido de color tostado (2,6 g, rendimiento del 76%). El compuesto se utilizó sin purificación adicional.



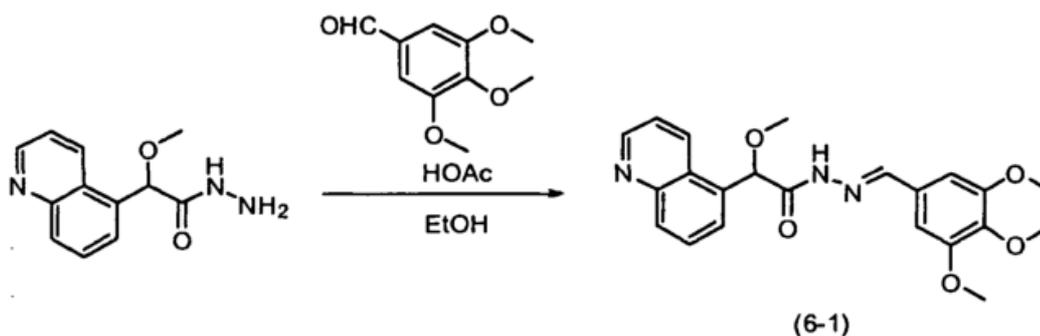
5 Una suspensión de 2-hidroxi-2-(quinolin-5-il)acetonitrilo (2,56 g, 13,9 mmol) en etanol absoluto (70 ml) se enfrió sobre un baño de hielo. Se hizo burbujear lentamente HCl a través de la mezcla durante 1 hora, a continuación se agitó durante 15 minutos sobre hielo. El baño de hielo se retiró, y se añadió agua (5 ml) cuidadosamente a la reacción. La mezcla se calentó a 60°C durante 15 minutos, 50 °C durante 2 horas, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que se basificó mediante la adición lenta de KOH sólido, NaHCO₃ sólido, y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta pH = 9. La mezcla se extrajo con EtOAc tres veces, y la combinación de capas orgánicas se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. para dar 2-hidroxi-2-(quinolin-5-il)acetato de etilo en forma de un aceite de color marrón (2,39 g, rendimiento del 74%).



10 A una solución de 2-hidroxi-2-(quinolin-5-il)acetato de etilo (1,5 g, 6,5 mmol) en THF anhidro en un matraz secado al horno bajo atmósfera de argón se añadió yodometano (1,2 ml, 19,2 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. se añadió NaH (60% en aceite; 0,26 g, 6,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora sobre hielo. Tras retirar el baño de hielo, la agitación continuó durante 3,25 horas más, y se añadió más cantidad de NaH (60%; 0,030 g, 0,75 mmol). La mezcla se agitó durante 45 minutos, a continuación, la reacción se inactivó con salmuera y se diluyó adicionalmente con agua. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc y la combinación de capas orgánicas se lavó con agua tres veces, una vez con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía (EtOAc al 50% en hexanos) proporcionó el 2-metoxi-2-(quinolin-5-il)acetato de etilo en forma de un aceite de color amarillo (0,9 g, rendimiento del 57%).



20 A una solución de 2-metoxi-2-(quinolin-5-il)acetato de etilo (0,9 g, 3,67 mmol) en etanol absoluto (25 ml) se añadió hidrato de hidrazina (1,0 ml, 20,5 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 18,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre agua-hielo (-150 ml) y a continuación se concentró al vacío. El residuo se capturó en EtOAc, se lavó con salmuera diluida una vez, con agua dos veces y después con salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 2-metoxi-2-(quinolin-5-il)acetohidrazida en forma de una espuma de color crema (0,651 g, rendimiento del 77%) que se utilizó sin purificación adicional.

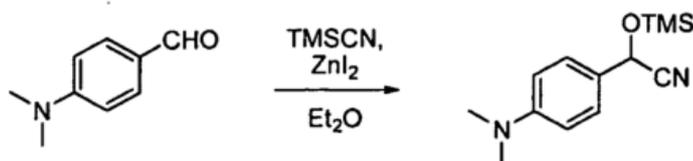


A una mezcla de 2-metoxi-2-(quinolin-5-il)acetohidrazida (0,149 g, 0,65 mmol) y 3, 4, 5-trimetoxibenzaldehído (0,138 g, 0,70 mmol) en etanol absoluto (5 ml) se añadió ácido acético (1 gota). La mezcla se calentó a 60 °C durante 17 horas.

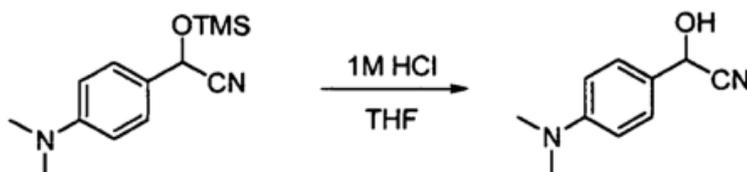
Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se recogió en un embudo Buchner y se enjuagó con etanol y dietil éter y a continuación se secó al vacío para dar (E)-2-metoxi-2-(quinolin-5-il)-N'-(3,4,5-trimetoxibenciliden)acetohidrazida (6-1) en forma de un polvo de color blanco (0,197 g, rendimiento del 75%).

5 Ejemplo 7

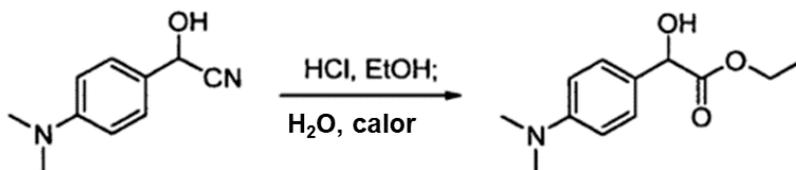
Síntesis de (E)-2-(4-(Dimetilamino)fenil)-2-metoxi-N-(3,4,5-trimetoxibenciliden) acetohidrazida



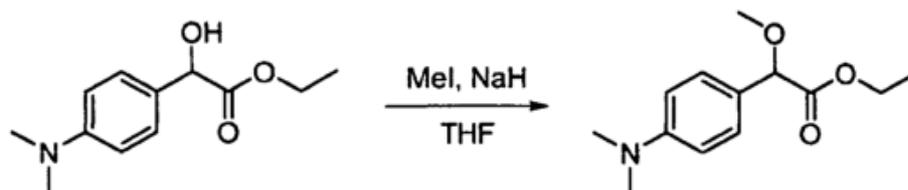
10 A una suspensión de 4-(dimetilamino)benzaldehído (5,05 g, 33,85 mmol) en dietil éter (60 ml) en un matraz secado en el horno bajo atmósfera de argón se añadió ZnI_2 (0,325 g, 1,0 mmol). Cianuro de trimetilsililo (5,00 ml, 40,0 mmol) se añadió lentamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,75 horas. La solución se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera, a continuación se secó con Na_2SO_4 . Tras concentrar al vacío, se obtuvo 2-(4-(dimetilamino)fenil)-2-(trimetilsililoxi)acetoniitrilo en forma de un sólido de color gris (8,3 g, rendimiento del 99%).



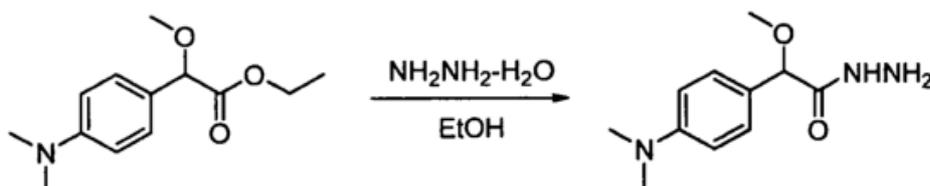
15 A una solución de 2-(4-(dimetilamino)fenil)-2-(trimetilsililoxi) acetoniitrilo (7,19 g, 28,9 mmol) en THF (35 ml) añadió una solución acuosa de HCl 1 N (1 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. A continuación se añadió más cantidad de HCl 1 N (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 50 minutos más. La mezcla se basificó con $NaHCO_3$ sólido y a continuación se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera. La solución se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar 2-(4-(dimetilamino)fenil)-2-hidroxiacetoniitrilo en forma de un sólido de color crema (5,2 g, rendimiento cuantitativo). El producto se utilizó sin purificación adicional.



25 Una suspensión enfriada en hielo de 2-(4-(dimetilamino)fenil)-2-hidroxiacetoniitrilo (5,7 g, 32,3 mmol) en etanol absoluto (60 ml) se burbujeó HCl durante 15 minutos. Todos los sólidos entraron en solución; se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se agitó durante 40 minutos y después se calentó a 60 °C durante 1,5 horas. La mezcla se diluyó con más cantidad de agua y posteriormente se basificó mediante la adición de $NaHCO_3$ hasta que el pH fue de 9-10. La fase acuosa se extrajo con EtOAc dos veces, y la combinación de extractos orgánicos se lavó con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró al vacío a través de celite y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía (EtOAc al 25-50% en hexanos) proporcionó el 2-(4-(dimetilamino)fenil)-2-hidroxiacetato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro (2,32 g, rendimiento del 32%).

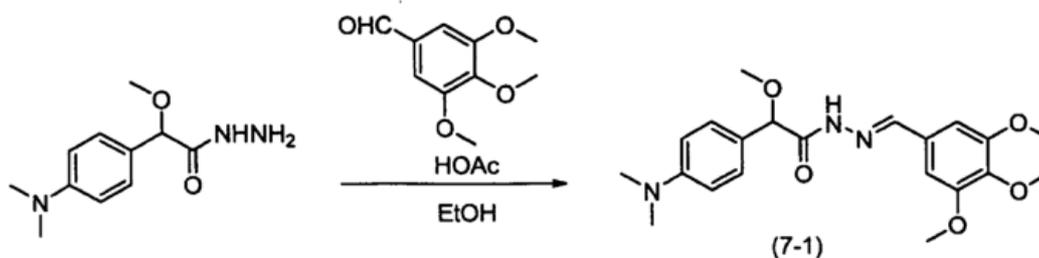


El 2-(4-(dimetilamino)fenil)-2-metoxiacetato de etilo se sintetizó a partir de 2-(4-(dimetilamino)fenil)-2-hidroxiacetato de etilo según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 6. El producto, aislado después de elaboración extractiva, fue un sólido de color naranja (0,675 g, rendimiento del 65%) y se utilizó sin purificación adicional.



5

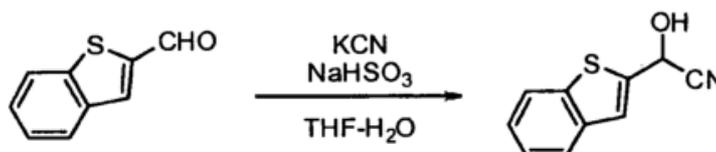
A una solución de 2-(4-(dimetilamino)fenil)-2-metoxiacetato de etilo (0,675 g, 2,84 mmol) en etanol absoluto (20 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,8 ml, 16,4 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 22 horas. Se añadió más cantidad de hidrato de hidrazina (1,0 ml, 20,6 mmol) y el calentamiento continuó durante 7 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto sólido se agitó con dietil éter caliente y a continuación se añadieron hexanos. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se recogió en un embudo Buchner y se enjuagó con dietil éter al 50% en hexanos y a continuación se secó al vacío para dar 2-(4-(dimetilamino)fenil)-2-metoxiacetohidrazida en forma de un sólido de color naranja (0,246 g). Se aisló más cantidad de producto a partir del licor madre mediante cromatografía (EtOAc 80-100% en hexanos, después metanol al 5% en EtOAc) para dar un sólido de color crema (0,173 g, rendimiento total del 66%).

10
15

La (E)-2-(4-(Dimetilamino)fenil)-2-metoxi-N'-(3,4,5-trimetoxi benziliden)acetohidrazida se sintetizó a partir de 2-(4-(dimetilamino)fenil)-2-metoxiacetohidrazida según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 6. El producto (7-1) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,0626 g, rendimiento del 34%).

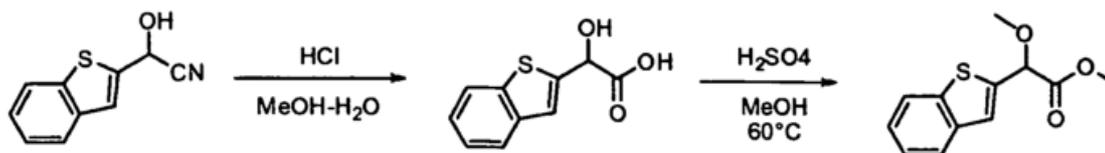
20 Ejemplo 8

Síntesis de (E)-2-(Benzo[b]tiofen-2-il)-2-metoxi-N'-(3,4,5-trimetoxibenciliden) acetohidrazida



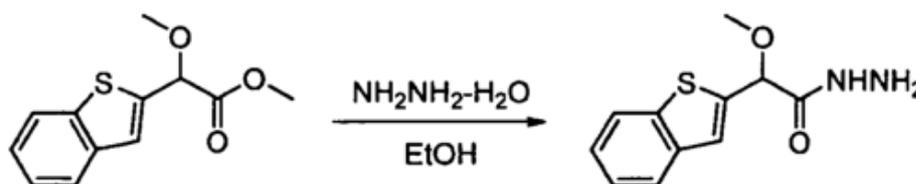
A una solución de benzo[b]tiofeno-2-carbaldehído (2,19 g, 13,5 mmol) en THF anhidro (200 ml) se añadió una solución de NaHSO₃ (6,18 g, 59,4 mmol) en agua (50 ml). KCN (3,248 g, 49,9 mmol) se añadió a continuación y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Después, la mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y salmuera y se extrajo con EtOAc tres veces. La combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía (EtOAc al 0-25% en hexanos) dio el 2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2-hidroxiacetonitrilo en forma de un sólido de color crema (1,09 g, rendimiento del 46%).

25



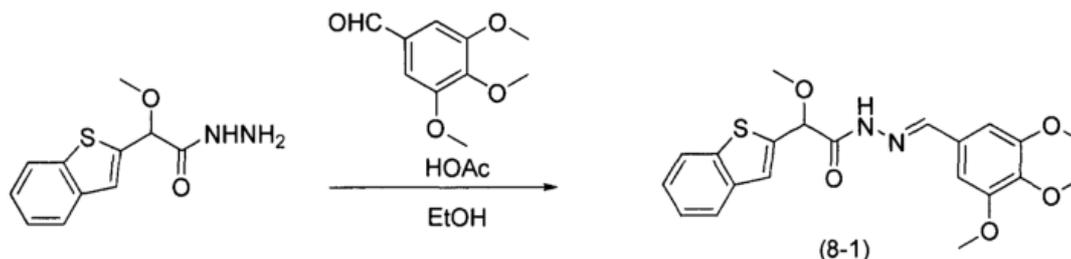
5 Una mezcla de 2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2-hidroxiacetoniitrilo (5,76 mmol) en una solución acuosa de HCl 3 M (20 ml) y metanol (8 ml) se calentó a 60°C durante 10 minutos y a continuación a 80 °C durante 20 horas. A continuación se añadió HCl concentrado (10 ml) y el calentamiento continuó durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se extrajo con EtOAc, y la combinación de capas orgánicas se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar el ácido 2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2-hidroxiacético en forma de un aceite de color pardo (1,20 g) que se usó sin purificación adicional.

10 A una solución de ácido 2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2-hidroxiacético (1,20 g, aproximadamente, 5,76 mmol) en metanol anhidro (10 ml) se añadió H₂SO₄ concentrado (0,25 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 19 horas. EL calor se aumentó a 70°C y se agitó durante 3,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La combinación de extractos orgánicos se lavó con una solución acuosa diluida de NaHCO₃ y salmuera y después se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía (EtOAc 10-25% en hexanos) dio el 2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2-metoxiacetato de metilo (0,464 g, 35%).



15 A una solución de 2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2-metoxiacetato de metilo (0,174 g, 0,74 mmol) en etanol absoluto (3 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,14 ml, 2,87 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2-metoxiacetohidrazida en forma de un aceite incoloro (0,182 g, rendimiento cuantitativo).

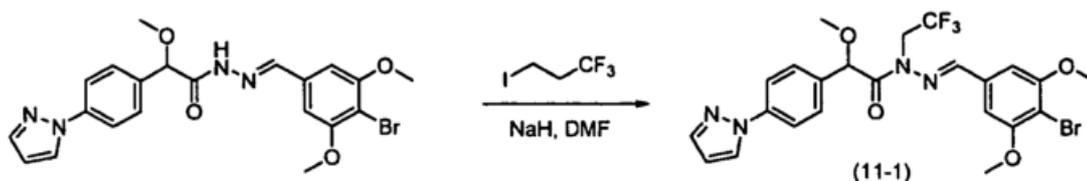
20



25 La (E)-2-(Benzo[b]tiofen-2-il)-2-metoxi-N-(3,4,5-trimetoxi benciliden)acetohidrazida se sintetizó a partir de la 2-(4-(dimetilamino)fenil)-2-metoxiacetohidrazida según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 6. El producto (8-1) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,089 g, rendimiento del 60%).

Ejemplo 10Síntesis de (E)-N'-(3,4-Dimetoxibenciliden)-2-metoxi-N-metil-2-fenilacetohidrazida

5 La (E)-N'-(3,4-Dimetoxibenciliden)-2-metoxi-N-metil-2-fenilacetohidrazida (12-70) se sintetizó según el procedimiento utilizado para la preparación del Ejemplo 6. A una solución de (E)-N'-(3,4-dimetoxibenciliden)-2-metoxi-2-fenilacetohidrazida (12-21) (0,56 g) en DMF anhidro en un matraz secado al horno bajo atmósfera de argón se añadió yodometano (1 eq) a continuación NaH (60% en aceite; 1,1 eq) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con salmuera y se diluyó adicionalmente con agua. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc y la combinación de capas orgánicas se lavó con agua tres veces, una vez con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía proporcionó el producto (12-70) (0,4 g, 70%).

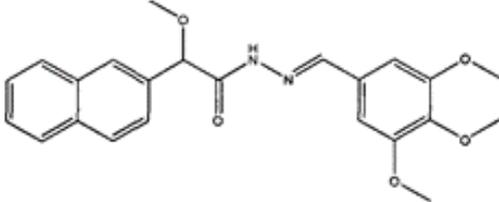
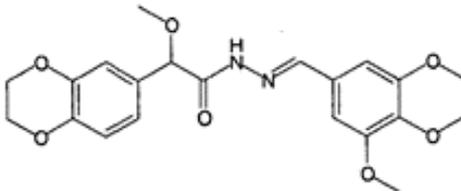
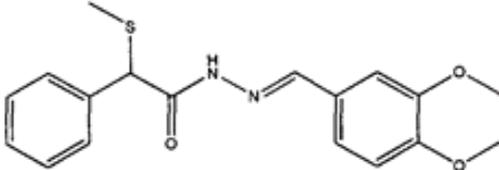
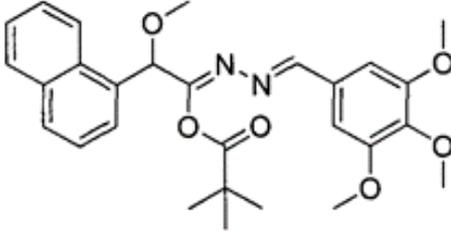
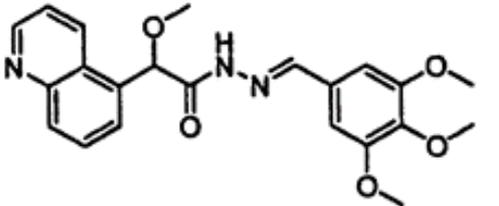
Ejemplo 11Síntesis de (E)-2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-N'-(4-bromo-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetohidrazida

15 A una solución de (E)-2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-N'-(4-bromo-3,5-dimetoxibenciliden)-2-metoxiacetohidrazida (0,167 g, 0,35 mmol) en DMF en anhidro (3,0 ml) se añadió una dispersión al 60% de NaH en aceite mineral (0,017 g, 0,43 mmol) bajo atmósfera de argón y se agitó durante 10 min. Se añadió 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano (0,042 ml, 0,43 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y después se calentó a 100 °C durante 10 días y después se añadió más cantidad de 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano (0,042 ml, 0,43 mmol) y la reacción se calentó a 150 °C durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y salmuera y se extrajo con EtOAc varias veces. La combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía (EtOAc 20-50% en hexanos) dio el producto (11-1) en forma de un sólido de color amarillo claro (0,0543 g, rendimiento del 28%).

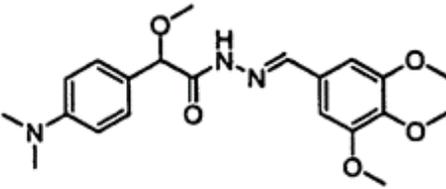
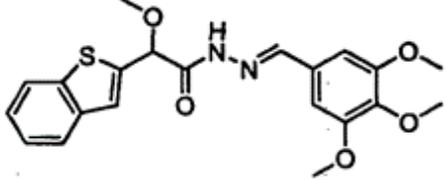
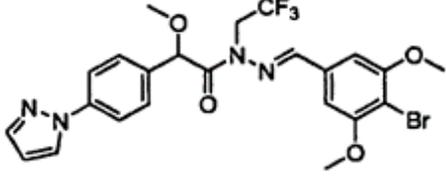
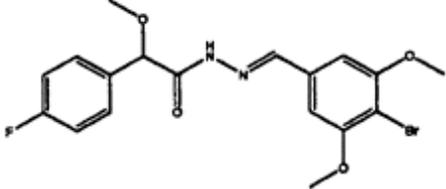
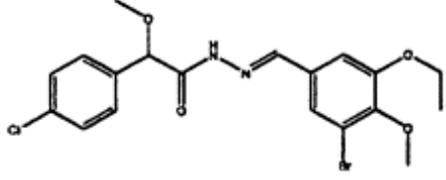
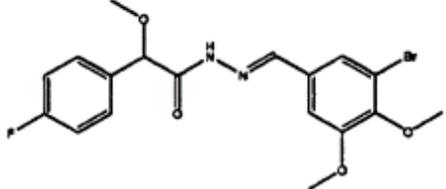
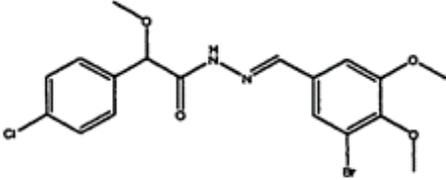
Ejemplo 12Síntesis de compuestos representativos adicionales

Los siguientes compuestos representativos de la Tabla 1 se sintetizaron de acuerdo con (i) los procedimientos anteriores seleccionando los materiales de partida adecuados (por ejemplo, los derivados del ácido 4-fluoromandélico (por ejemplo, los ejemplos 12-1 and 12-3) se sintetizaron usando ácido 4-fluoromandélico comercial) y (ii) técnicas conocidas de síntesis orgánica (por ejemplo, tratamiento del éster metílico del ácido α-fenilacético comercial con hidrato de hidrazina en etanol con calentamiento proporciona la hidrazida del ácido fenilacético (véase, *por ejemplo*, Pandeye, S. N.; Manjula, H.; Stables, J. P.; Pharmazie; 2001, 56, 121-124) y el tratamiento de la hidrazida del ácido fenilacético con un benzaldehído sustituido en etanol con calentamiento y en presencia de una cantidad catalítica de ácido acético proporciona la correspondiente bencilidenedhidrazida del ácido fenilacético sustituido (véase, *por ejemplo*, Stephanidou-Stephanatou, J.; Lefkopoulou, S; Journal of Heterocyclic Chemistry; 1982; 19; 705-711.0)).

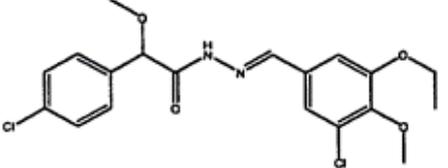
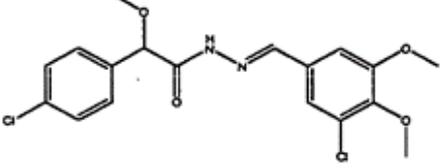
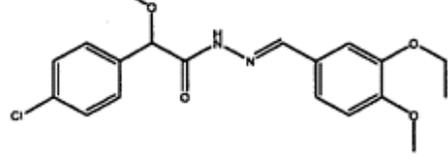
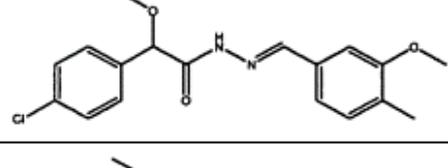
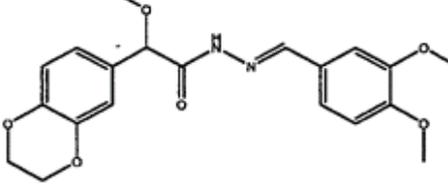
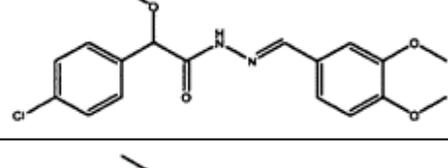
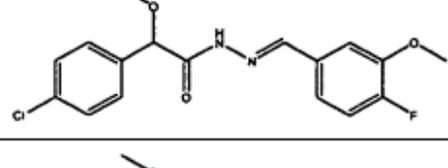
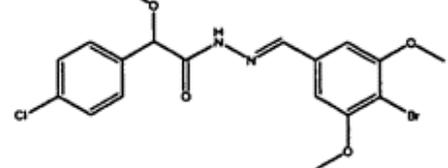
Tabla 1

Ejemplo N.º,	Estructura	PM
1-1		408,168
2-1		416,158
4-1		344,433
5-1		492,23
6-1		409,44

(continuación)

Ejemplo N.º,	Estructura	PM
7-1		401,46
8-1		414,12
11-1		555,34
12-1		424,043
12-2		454,029
12-3		424,043
12-4		440,014

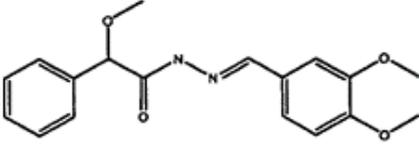
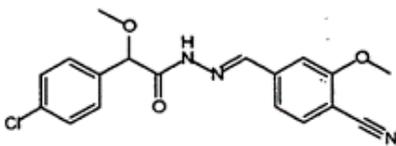
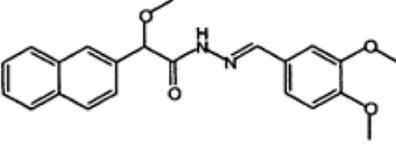
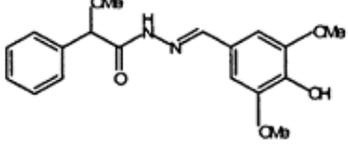
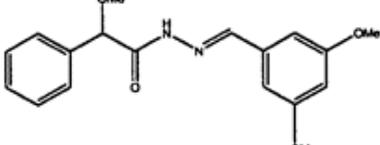
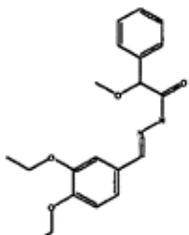
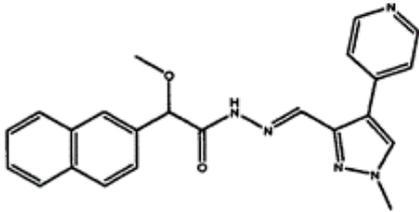
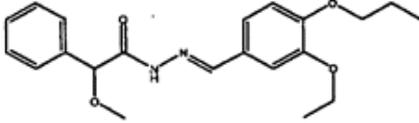
(continuación)

Ejemplo N.º,	Estructura	PM
12-5		410,08
12-6		396,064
12-7		376,119
12-8		346,108
12-9		400,43
12-10		362,103
12-11		350,083
12-12		440,014

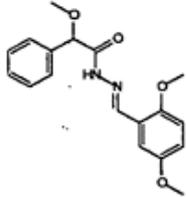
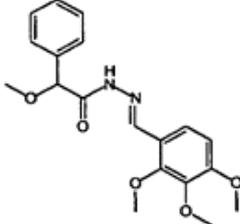
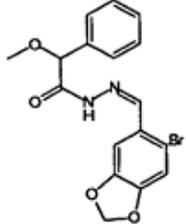
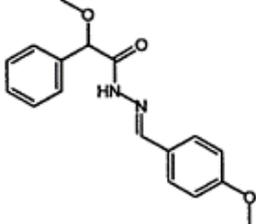
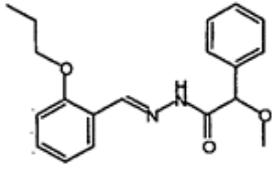
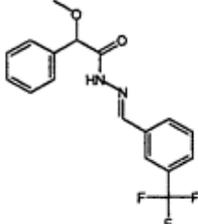
(continuación)

Ejemplo N.º	Estructura	PM
12-13		408,168
12-14		387,099
12-15		392,83
12-16		414,139
12-17		358,39
12-18		432,205
12-19		358,39
12-20		312,37

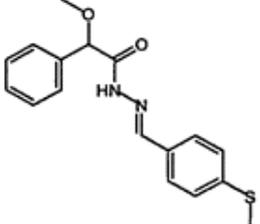
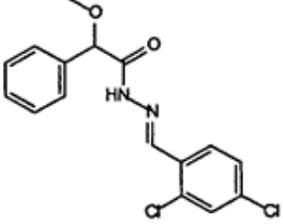
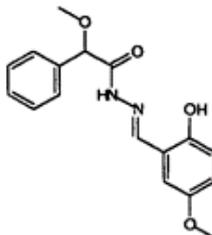
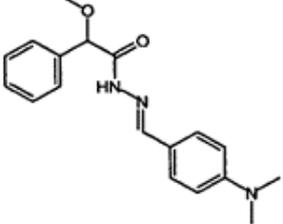
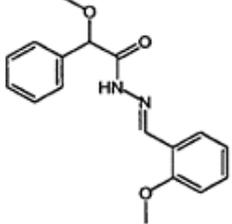
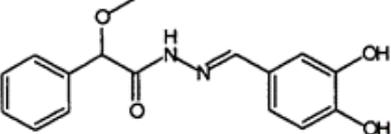
(continuación)

Ejemplo N.º,	Estructura	PM
12-21		328,368
12-22		357,088
12-23		378,158
12-24		344,37
12-25		328,37
12-26		356,42
12-27		399,169
12-28		370,49

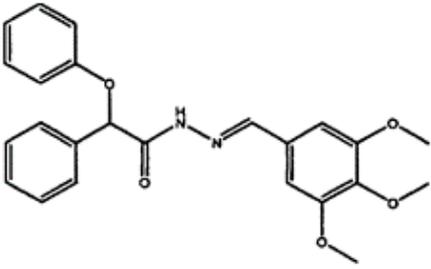
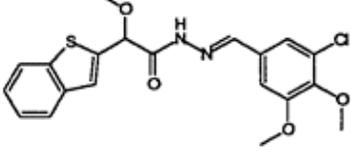
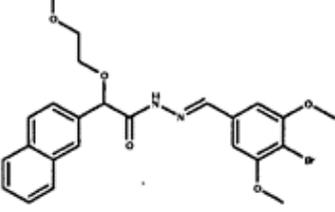
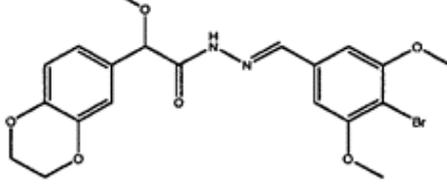
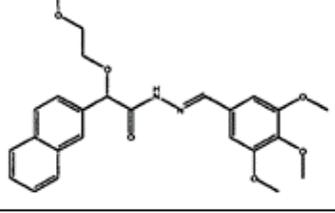
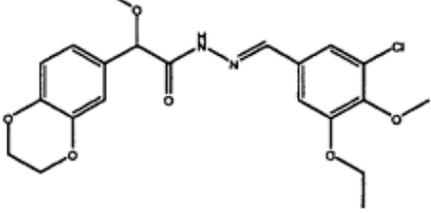
(continuación)

Ejemplo N.º,	Estructura	PM
12-29		328,37
12-30		358,39
12-31		391,23
12-32		298,34
12-33		326,40
12-34		336,31

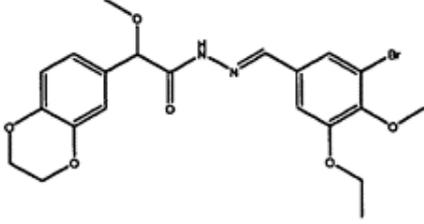
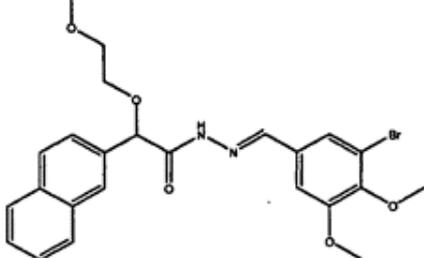
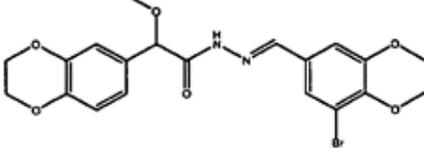
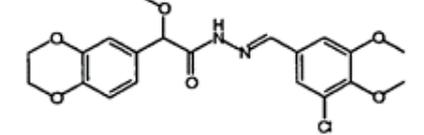
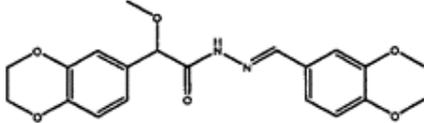
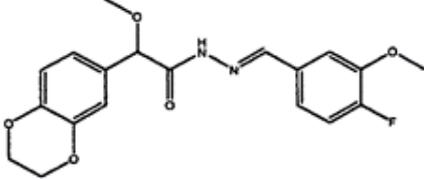
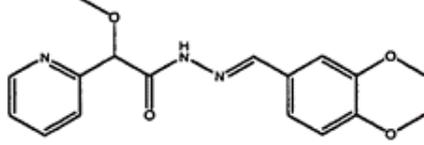
(continuación)

Ejemplo N.º,	Estructura	PM
12-35		314,41
12-36		337,21
12-37		314,34
12-38		311,38
12-39		298,34
12-40		300,31

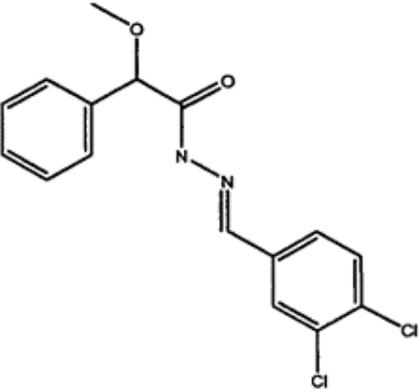
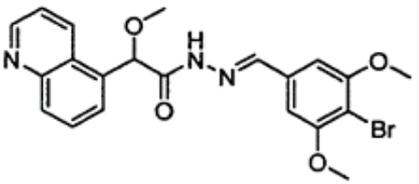
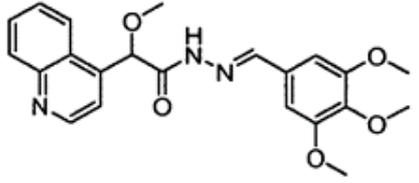
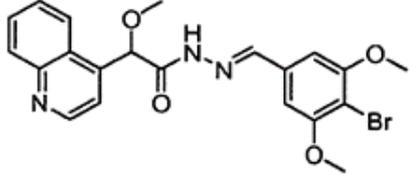
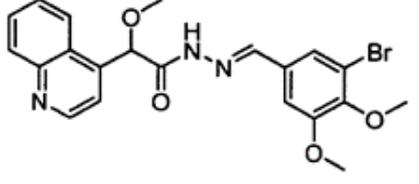
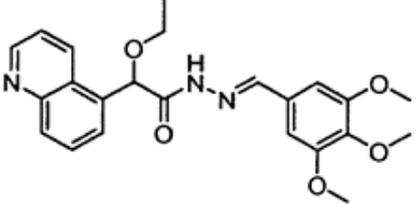
(continuación)

Ejemplo N.º,	Estructura	PM
12-41		420,46
12-42		418,08
12-43		500,095
12-44		464,058
12-45		452,195
12-46		434,124

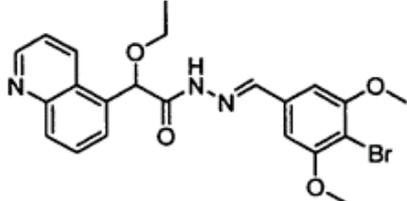
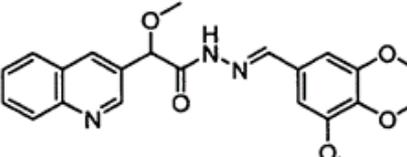
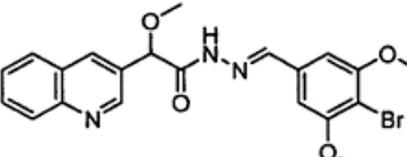
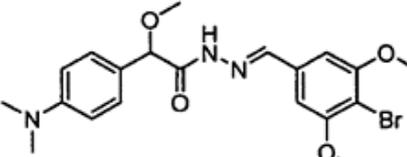
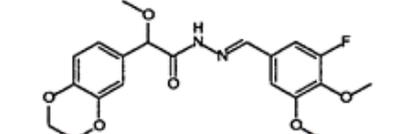
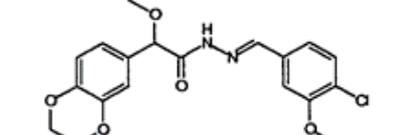
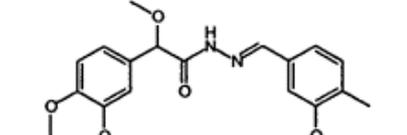
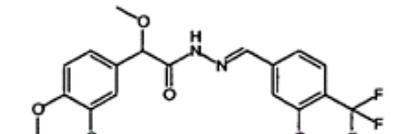
(continuación)

Ejemplo N.º,	Estructura	PM
12-47		478,074
12-48		500,095
12-49		464,058
12-50		420,109
12-51		386,148
12-52		374,128
12-53		329,36

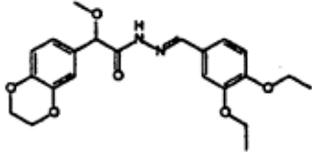
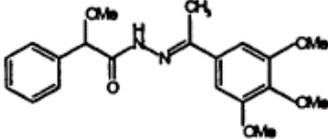
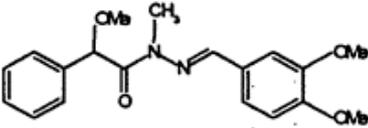
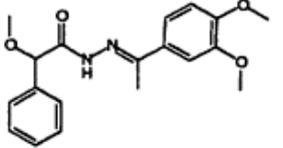
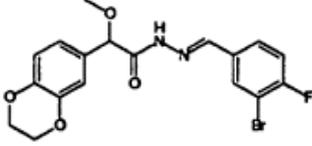
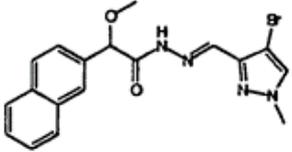
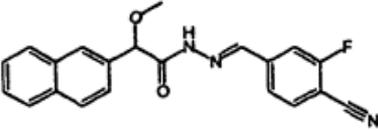
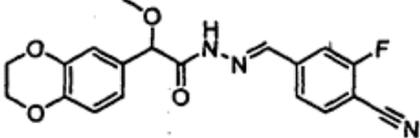
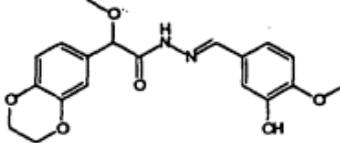
(continuación)

Ejemplo N.º,	Estructura	PM
12-54	 <p>Chemical structure of 1-(3,4-dichlorophenyl)ethanimine N-(1-methoxyphenyl)acetamide. It features a benzene ring with a methoxy group (-OCH₃) at the 1-position and an acetamide group (-C(=O)NH-) at the 2-position. The nitrogen of the acetamide group is double-bonded to a carbon atom, which is in turn double-bonded to a 3,4-dichlorophenyl group.</p>	337,21
12-55	 <p>Chemical structure of 1-(1-methoxy-3-bromophenyl)ethanimine N-(1-methoxy-2,3-dihydroquinoline-5-yl)acetamide. It features a 2,3-dihydroquinoline ring system with a methoxy group (-OCH₃) at the 1-position and an acetamide group (-C(=O)NH-) at the 5-position. The nitrogen of the acetamide group is double-bonded to a carbon atom, which is in turn double-bonded to a 1-methoxy-3-bromophenyl group.</p>	458,31
12-56	 <p>Chemical structure of 1-(1,2,3-trimethoxyphenyl)ethanimine N-(1-methoxy-2,3-dihydroquinoline-5-yl)acetamide. It features a 2,3-dihydroquinoline ring system with a methoxy group (-OCH₃) at the 1-position and an acetamide group (-C(=O)NH-) at the 5-position. The nitrogen of the acetamide group is double-bonded to a carbon atom, which is in turn double-bonded to a 1,2,3-trimethoxyphenyl group.</p>	409,44
12-57	 <p>Chemical structure of 1-(1-methoxy-3-bromophenyl)ethanimine N-(1-methoxy-2,3-dihydroquinoline-5-yl)acetamide. It features a 2,3-dihydroquinoline ring system with a methoxy group (-OCH₃) at the 1-position and an acetamide group (-C(=O)NH-) at the 5-position. The nitrogen of the acetamide group is double-bonded to a carbon atom, which is in turn double-bonded to a 1-methoxy-3-bromophenyl group.</p>	458,31
12-58	 <p>Chemical structure of 1-(1-methoxy-3-bromophenyl)ethanimine N-(1-methoxy-2,3-dihydroquinoline-5-yl)acetamide. It features a 2,3-dihydroquinoline ring system with a methoxy group (-OCH₃) at the 1-position and an acetamide group (-C(=O)NH-) at the 5-position. The nitrogen of the acetamide group is double-bonded to a carbon atom, which is in turn double-bonded to a 1-methoxy-3-bromophenyl group.</p>	458,31
12-59	 <p>Chemical structure of 1-(1,2,3-trimethoxyphenyl)ethanimine N-(1-ethoxy-2,3-dihydroquinoline-5-yl)acetamide. It features a 2,3-dihydroquinoline ring system with an ethoxy group (-OCH₂CH₃) at the 1-position and an acetamide group (-C(=O)NH-) at the 5-position. The nitrogen of the acetamide group is double-bonded to a carbon atom, which is in turn double-bonded to a 1,2,3-trimethoxyphenyl group.</p>	423,46

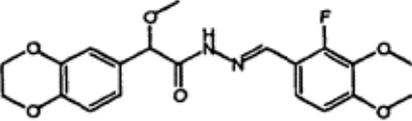
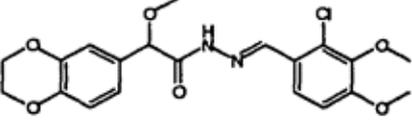
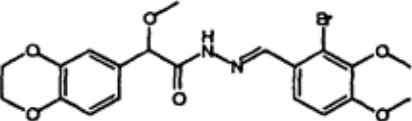
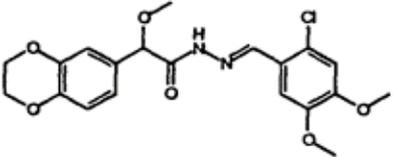
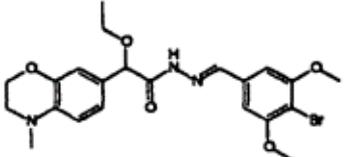
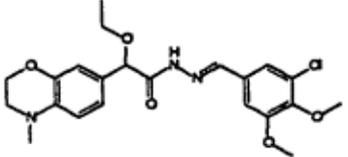
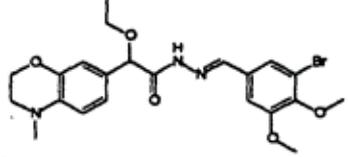
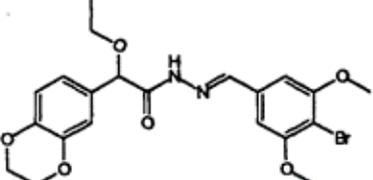
(continuación)

Ejemplo N.º,	Estructura	PM
12-60		472,33
12-61		409,44
12-62		458,31
12-63		449,095
12-64		404,14
12-65		390,1
12-66		370,15
12-67		424,12

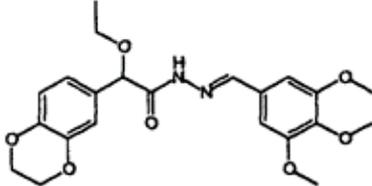
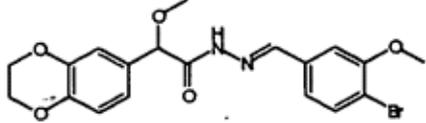
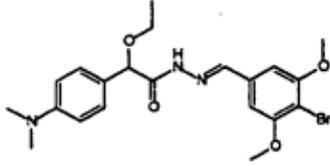
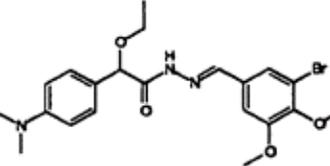
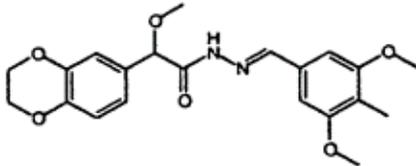
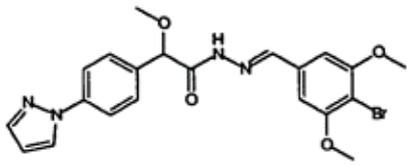
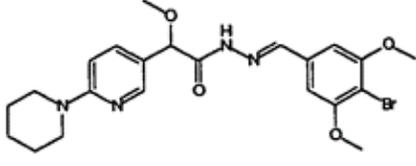
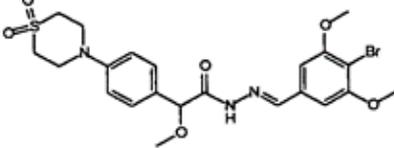
(continuación)

Ejemplo N.º,	Estructura	PM
12-68		414,45
12-69		372,42
12-70		342,39
12-73		342,39
12-74		423,23
12-75		401,26
12-77		361,12
12-78		369,35
12-79		372,37

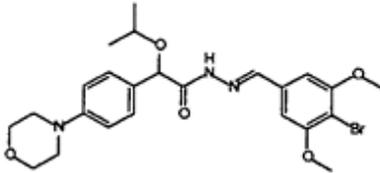
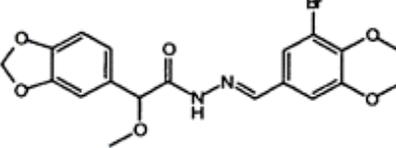
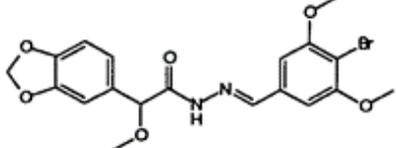
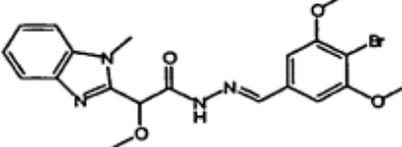
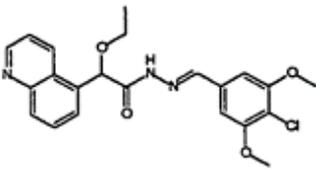
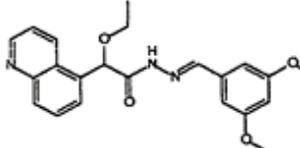
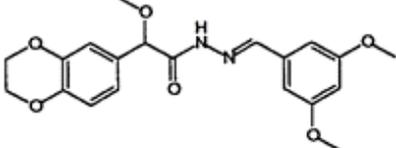
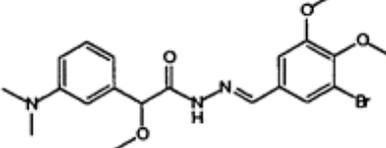
(continuación)

Ejemplo N.º,	Estructura	PM
12-80		404,39
12-81		420,84
12-82		465,29
12-83		420,84
12-84		492,36
12-85		447,91
12-86		492,36
12-87		479,32

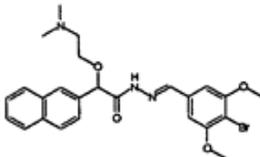
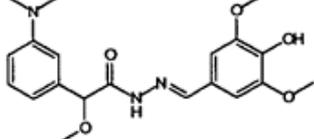
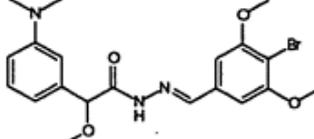
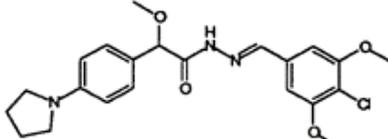
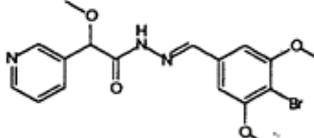
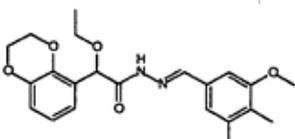
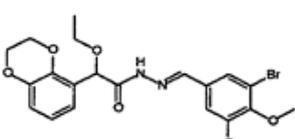
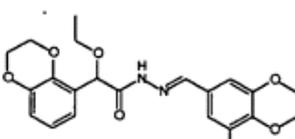
(continuación)

Ejemplo N.º,	Estructura	PM
12-88		430,45
12-100		435,27
12-101		464,35
12-102		464,35
12-103		400,43
12-104		473,3
12-105		490,1
12-106		539,07

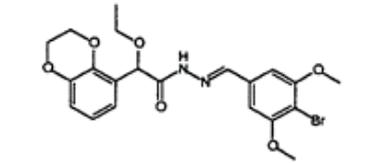
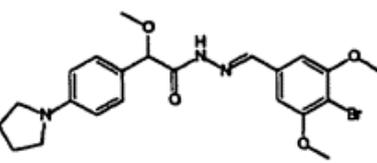
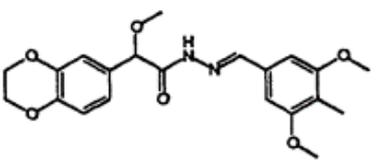
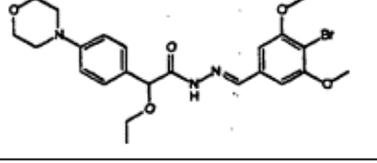
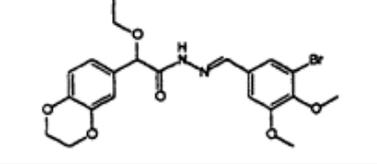
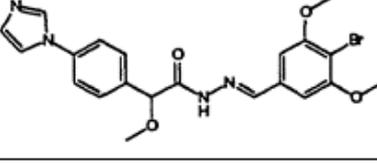
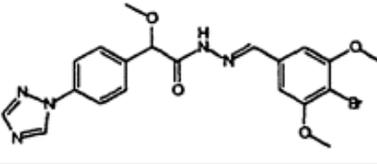
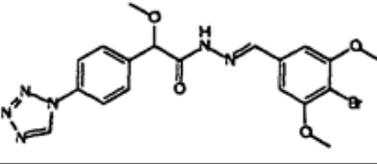
(continuación)

Ejemplo N.º,	Estructura	PM
12-115		520,42
12-116		450,04
12-117		460,074
12-118		443,047
12-119		393,16
12-120		460,074
12-121		386,147
12-122		449,094

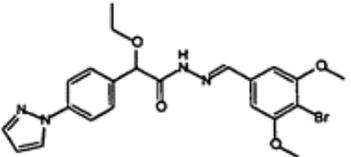
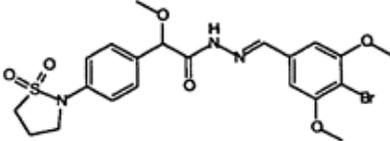
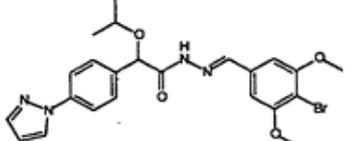
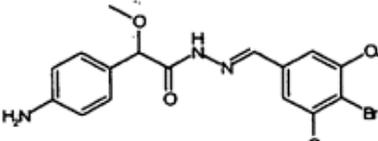
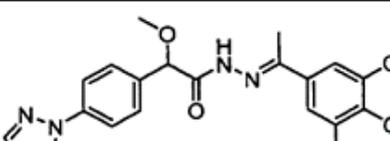
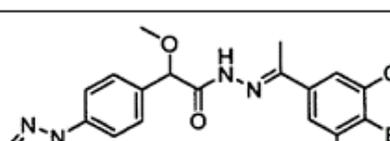
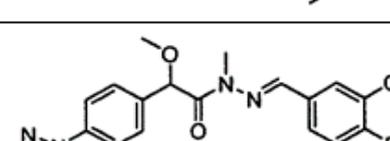
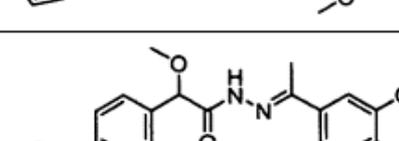
(continuación)

Ejemplo N.º,	Estructura	PM
12-123		513,126
12-124		387,1793
12-125		449,094
12-126		431,16
12-127		406,052
12-128		414,1790
12-129		478,0738
12-130		430,17

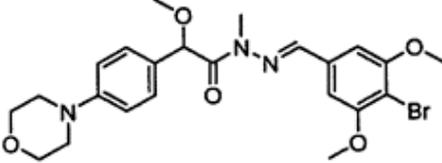
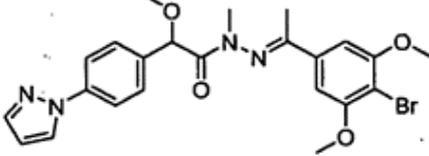
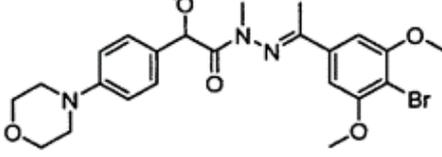
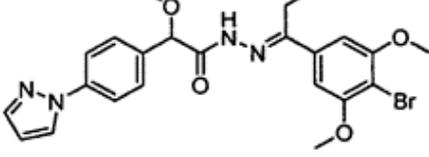
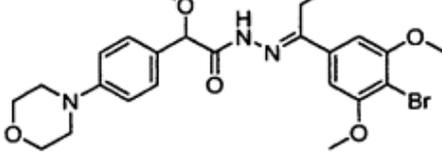
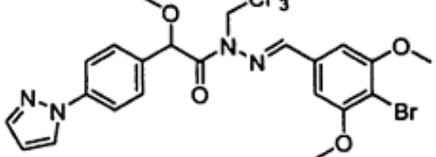
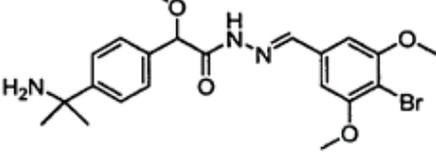
(continuación)

Ejemplo N.º,	Estructura	PM
12-131		478,07
12-132		475,11
12-133		400,16
12-134		506,39
12-135		479,33
12-136		473,33
12-137		474,32
12-138		475,31

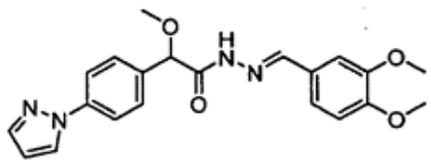
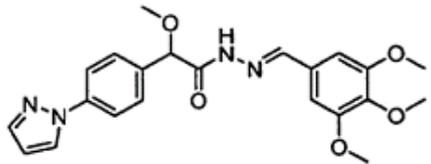
(continuación)

Ejemplo N.º,	Estructura	PM
12-140		487,36
12-141		526,41
12-142		501,39
12-143		422,27
12-144		438,48
12-145		487,35
12-146		487,35
12-147		506,39

(continuación)

Ejemplo N.º	Estructura	PM
12-148		506,39
12-149		501,37
12-150		520,42
12-151		501,37
12-152		520,42
12-153		555,34
12-154		464,35

(continuación)

Ejemplo N.º	Estructura	PM
12-155		394,42
12-156		424,45

Ejemplo 13Ensayo de compuesto5 Ensayo bioquímico de PDE10

Se llevó a cabo el ensayo de la fosfodiesterasa (PDE) usando la región catalítica 1A3, 2A3, 3 de PDE humana recombinante, la región catalítica 4, la región catalítica 5, las enzimas 7A, 8A, 9A2, 10A1 y 11A1 expresadas en un sistema baculovírico utilizando células Sf9. Se midió la actividad de PDE utilizando una modificación del procedimiento en dos etapas de Thompson y Appleman descrito anteriormente, que se adaptó para un formato de placas de 96 pocillos. Se determinó el efecto de los inhibidores de PDE evaluando una cantidad fija de la enzima en presencia de concentraciones del compuesto de ensayo y una concentración de sustrato por debajo de la K_m , de tal manera que K_i iguala la CI_{50} . El volumen de ensayo final era de 110 μ l con tampón de ensayo ($MgCl_2$ 10 mM; Tris.HCl 40 mM; pH 7,4). Se iniciaron las reacciones con la enzima y se incubaron con (3H)-sustrato durante 20 minutos a 30 °C. Se finalizó la reacción desnaturando la enzima (calentando la reacción a 70 °C durante 2 minutos). A continuación se enfrió la reacción a 4 °C durante 10 minutos antes de la adición de veneno de serpiente (*Crotalus atrox*, 0,2 mg/ml) durante 10 minutos a 30 °C, permitiendo de esta manera la hidrólisis no específica del sustrato tritiado. La separación del nucleótido cíclico sin hidrolizar restante se consiguió mediante unión por tandas de la mezcla a la resina de intercambio aniónico Dowex (200 μ l) activada. La resina de intercambio aniónico se unió a los nucleótidos cargados, dejando solo un sustrato hidrolizado (3H) en la fracción soluble. A continuación se añadió la fracción soluble (50 μ l) a un microscint-20 (200 μ l) y se contó en un lector de placas de sobremesa. Se representaron las unidades de radioactividad frente a la concentración de inhibidor y se obtuvieron los valores de la CI_{50} utilizando el programa informático Graph Pad Prism.

De forma alternativa, se midió la actividad fosfodiesterasa mediante el ensayo de centelleo por proximidad (SPA) con [3H]-cGMP como sustrato. Se diluyó PDE10 purificada y se almacenó en Tris-Cl 25 mM (pH 8,0)/NaCl 100 mM/Tween al 0,05% glicerol 20/50% /DTT3 mM. Ensayos contenidos (concentraciones finales): Tris-Cl 50 mM (pH 7,5)/MgCl 8,3 mM \pm EGTA 1,7 mM /0,5 mg/ml de BSA/DMSO al 5% y 2 ng de PDE10 en un volumen final de 0,1 ml. Se evaluó la inhibición a 8 concentraciones por duplicado. Se iniciaron las reacciones mediante la adición de enzima y se finalizaron después de 20 minutos a 30 °C mediante la adición de 50 μ l de perlas de SPA que contenían Zn^{++} . La mezcla se agitó, se dejó sedimentar durante 3 horas, y se contó en un contador de placas Wallac. Los resultados (cpm netos) se ajustaron a un modelo logístico de cuatro parámetros utilizando el Solver® de Excel.

Además, se evaluó la inhibición de diferentes enzimas de PDE por los inhibidores de PDE10 en las mismas condiciones descritas anteriormente para PDE10 excepto que se optimizó la cantidad de enzima añadida para cada PDE. Se evaluó la inhibición fraccionada a cuatro concentraciones (0,1, 1,10, y 100 μ M). En los casos donde la inhibición a la concentración más elevada fue menor del 50%, el valor del límite inferior en el modelo logístico se fijó a una actividad del 0%.

En el ensayo anterior, los compuestos de la presente invención son inhibidores de PDE10 con una CI_{50} de 100 μ M o menos, generalmente menos de 10 μ M, y normalmente menos de 1 μ M. A este respecto, los compuestos 1-1,2-1,4-1,5-1,6-1, 7-1,8-1,11-1,12-1, 12-2, 12-3, 12-4, 12-5, 12-6, 12-7, 12-8, 12-9, 12-10, 12-12, 12-13, 12-14, 12-15, 12-16, 12-17, 12-18, 12-19, 12-20, 12-21, 12-22, 12-23, 12-24, 12-25, 12-26, 12-41, 12-42, 12-43, 12-44, 12-45, 12-46, 12-47, 12-48, 12-49, 12-50, 12-51, 12-52, 12-55, 12-56, 12-57, 12-58, 12-59, 12-60, 12-61, 12-62, 12-63, 12-64, 12-65, 12-66, 12-67, 12-68, 12-69, 12-70, 12-80, 12-82, 12-83, 12-84, 12-85, 12-86, 12-87, 12-88, 12-104, 12-105,

12-107, 12-108, 12-109, 12-111, 12-112, 12-114, 12-115, 12-116, 12-117, 12-118, 12-119, 12-120, 12-121, 12-122, 12-123, 12-124, 12-125, 12-126, 12-127, 12-128, 12-129, 12-130, 12-131, 12-132, 12-133, 12-134, 12-135, 12-136, 12-137, 12-138, 12-140, 12-141, 12-142, 12-144 y 12-155 por ejemplo, se encontró que tenían unos valores de la CI_{50} menores o iguales a 1 μ M.

5 Ejemplos 14-15

Evaluación de los compuestos representativos en modelos conductuales

Se ha asociado la esquizofrenia con disfunciones de la neurotransmisión dopaminérgica, glutamatérgica y serotoninérgica. Los fármacos psicoestimulantes en estas tres clases, agonistas dopaminérgicos (tales como anfetamina y apomorfina), antagonistas glutamatérgicos (tales como PCP y ketamina), y agonistas serotoninérgicos (tales como LDS y MDMA), inducen estados psicotomiméticos (por ejemplo, hiperactividad e interrupción de la inhibición del prepulso) en animales que semejan estrechamente los síntomas de la esquizofrenia en seres humanos. Los fármacos antipsicóticos conocidos, que incluyen antipsicóticos típicos (por ejemplo, haloperidol) y antipsicóticos atípicos (por ejemplo, olanzapina), invierten dichos estados psicotomiméticos en animales. Los Ejemplos 14-15 descritos a continuación evalúan los compuestos representativos de la presente invención en modelos conductuales animales para comparar el efecto resultante al de los antipsicóticos conocidos. Los procedimientos utilizados en los Ejemplos 14-15 son los siguientes.

Se midió la hiperactividad inducida por psicoestimulantes inyectando PCP a animales y controlando los niveles de actividad de los animales en las cámaras VersaMax (Accuscan Instruments, Columbus, OH) que midían 40 x 40 cm. Se detectó la actividad locomotora mediante las roturas de haces de luz cuando el animal cruza cada haz. El animal se colocó en el centro del campo y se mantuvo sin perturbar durante un periodo de tiempo de (20 min a 2 h). Las mediciones utilizadas para evaluar la actividad locomotora incluyen: actividad horizontal, distancia total recorrida, actividad vertical (eventos de alzado, el animal se levanta sobre las patas traseras), rotación, estereotipos, y distancia recorrida en el centro en comparación con la distancia recorrida total (relación de distancia centro:total). El antagonista PCP de NMDA induce dolencias análogas a psicosis manifestadas como hiperactividad y comportamiento estereotípico aumentado. Los antipsicóticos conocidos son capaces de invertir la hiperactividad inducida por psicoestimulantes y estereotipos aumentados.

La respuesta de evitación condicionada (CAR) es una prueba conductual para evaluar el efecto antipsicótico de un compuesto de ensayo. Utiliza una caja de transporte (Med Associates, St. Albans, VT) con dos cámaras iguales separadas por una puerta retraíble. Cada cámara está equipada con un piso de rejilla metálica capaz de administrar choques eléctricos de forma independiente. Se utiliza un programa informático para implementar el paradigma de la prueba así como para registrar el movimiento del animal entre las dos cámaras a través de sensores de rayos infrarrojos. El paradigma de la prueba es el siguiente. Se coloca un ratón en una cámara. Se enciende una luz (estímulo condicionado, CS). Cinco segundos después, se administran choques eléctricos suaves (0,4 mA) (estímulo no condicionado, US) en la cámara donde se localiza el ratón (detectado por haces infrarrojos) hasta que escapa a la cámara adyacente o hasta que hayan transcurrido 10 s. Los estímulos US y CS finalizan siempre simultáneamente. Con intervalos interprueba aleatorizados que promedian 15 s, se administran 30 de dichos ensayos con CS-US emparejados a cada ratón cada día. Para cada ensayo, se registró una respuesta de escape si el ratón cruzaba la otra cámara después de haber recibido el choque (es decir, durante el periodo US de 10 s), y se registró una respuesta de evitación si el ratón cruza a la otra cámara durante el primer periodo de 5 s solo de CS. Se entrenó a los animales en dicho paradigma durante 15-20 días, durante los cuales aumentará el porcentaje promedio de respuestas de evitación a 60-80%. Esto indica que los animales han aprendido a evitar el inicio de los choques eléctricos en las patas moviéndose a la cámara opuesta tras la activación del CS (luz). A continuación se utilizaron estos animales entrenados para el ensayo del compuesto utilizando el mismo paradigma. Se han encontrado antipsicóticos conocidos que 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 14

Reducción de la hiperactividad inducida por PCP

Se evaluaron los compuestos 12-63, 12-55 y 12-60 de la presente invención (como se identifica en la Tabla 1 del Ejemplo 12) para determinar su capacidad de reducir significativa y sustancialmente la hiperactividad inducida por PCP. Se inyectaron ratones C57BL/6 machos tanto con compuesto (10 mg/kg) como con vehículo mediante i.p. Diez minutos después, se inyectaron los ratones con PCP (5 mg/kg) mediante i.p. Se colocaron los ratones en las cámaras de actividad 10 minutos después de la inyección de PCP y se controlaron sus actividades locomotoras mediante roturas de haces infrarrojos durante 20 min, la Figura 1 muestra que el compuesto 12-63 redujo significativamente la hiperactividad estimulada por PCP en comparación con el vehículo ($p < 0.0001$, $n=8$ por grupo, medidas repetidas de ANOVA). La Figura 2 muestra que el compuesto 12-55 (10 mg/kg, i.p.) reduce también sustancialmente la hiperactividad ($p=0,0008$ en comparación con el vehículo $n=8$ por grupo, medidas repetidas de ANOVA) y la Figura 3 muestra un resultado similar con el compuesto 12-60 ($p < 0,0001$ en comparación con el vehículo, $n=8$ por grupo, medidas repetidas de ANOVA).

Ejemplo 15Reducción de la respuesta de evitación condicionada

Se evaluó el compuesto 12-44 de la presente invención (como se identifica en la Tabla 1 del Ejemplo 12) para la capacidad de reducir la respuesta de evitación condicionada tras la dosificación oral, como se muestra en la Figura 4. Se entrenaron ratones C57BL/6 machos 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") cada día. A continuación se inyectaron tanto con compuesto como con vehículo mediante i.p., y 20 minutos después se probaron para 30 ensayos en el paradigma CAR. Se proporcionaron el tratamiento del vehículo y el tratamiento del compuesto a los mismos animales en días alternativos, y se analizó el efecto del compuesto en reducir la respuesta de evitación a través de la comparación dentro del sujeto (test de la t emparejada). La exposición al vehículo ("vehículo") no altera la respuesta de evitación de estos animales entrenados. La Figura 4 muestra que el compuesto 12-44 reduce significativamente el número de respuestas de evitación a las dosis orales de 10 mg/kg ($p=0,01$, $n=6$ por grupo, test de la t emparejada) y 30 mg/kg ($p=0,001$, $n=6$ por grupo, test de la t emparejada). En la última dosis, el número de evitaciones se redujo sustancialmente de 28 a 7.

Ejemplo 16Reducción de hiperactividad inducida por PCP por el compuesto 12-63

Se encontró que el compuesto 12-63 (como se identificó en la Tabla 1 del Ejemplo 12) reduce la hiperactividad inducida por PCP, como se muestra en la FIGURA 5A. Se administraron a ratones C57BL/6 machos tanto el compuesto como el vehículo mediante sonda oral. Quince minutos después, se inyectó a los ratones PCP (5 mg/kg) mediante ruta i.p. Se colocaron los ratones en cámaras de actividad 10 minutos después de la inyección de PCP, y se controló su actividad locomotora en la dimensión horizontal mediante la rotura de haces infrarrojos durante 20 min (5 intervalos consecutivos de 4 minutos (INT) como se indicaba). La Figura 5A muestra que el compuesto 12-63 (4 y 10 mg/kg) reduce o anula la hiperactividad inducida por PCP en comparación con el grupo control de vehículo + PCP ($p = 0,00003$ para una dosis de 10 mg/kg, $n=8$ por grupo, test de la t emparejada).

Ejemplo 17Reducción de respuesta de evitación condicionada por el compuesto 12-63

Se encontró que el compuesto 12-63 (como se identificó en la Tabla 1 del Ejemplo 12) reduce las respuestas de evitación condicionadas (CAR), como se muestra en la Figura 5B. Se entrenaron ratones C57BL/6 machos en el paradigma CAR para predecir y evitar estímulos nocivos (choque eléctrico en la pata), alcanzando una meseta de aproximadamente 25 respuestas de evitación por 30 ensayos ("meseta de entrenamiento"). A continuación se proporcionó a los ratones tanto vehículo (15 minutos antes del ensayo) como compuesto (25 minutos antes del ensayo) mediante sonda oral, y se probaron para los 30 ensayos en el paradigma CAR. Se proporcionaron el tratamiento del vehículo y el tratamiento del compuesto a los mismos animales en días alternativos, y se analizó el efecto del compuesto en reducir la respuesta de evitación a través de la comparación dentro del sujeto (test de la t emparejada). La exposición al vehículo ("vehículo") no altera la respuesta de evitación de estos animales entrenados. La Figura 5B muestra que el compuesto 12-63 (10 mg/kg) reduce significativamente el número de respuestas de evitación ($p = 0,007$, $n=6$ por grupo). En todos estos casos, el número de respuestas de escape aumentó de forma correspondiente y los números totales de transiciones entre las dos cámaras no cambian (no se muestran los datos), indicando una reducción específica de CAR que no es debida a la función motora comprometida.

Ejemplo 18Reducción de la hiperactividad inducida por PCP por el compuesto 12-104

Se encontró que el compuesto 12-104 (como se identificó en la Tabla 1 del Ejemplo 12) reduce la hiperactividad inducida por PCP, como se muestra en la FIGURA 6A. Se administraron a ratones C57BL/6 machos tanto el compuesto como el vehículo mediante sonda oral. Veinticinco minutos después, se administró a los ratones PCP (5 mg/kg) mediante la ruta i.p. Se colocaron los ratones en cámaras de actividad 10 minutos después de la inyección de PCP y se controló su actividad locomotora en la dimensión horizontal mediante roturas de haces infrarrojos durante 20 min (5 intervalos consecutivos de 4 minutos (INT) como se indicó). La Figura 6A muestra que el compuesto 12-104 (3 y 6 mg/kg) reduce o anula la hiperactividad inducida por PCP, como se observa por comparación con el control de vehículo+ de PCP ($p = 0,0189$, $n=8$ por grupo, test de la t de muestras independientes).

Ejemplo 19Reducción de respuesta de evitación condicionada por el compuesto 12-104

Se encontró que el compuesto 12-104 (como se identificó en la Tabla 1 del Ejemplo 12) reduce las respuestas de evitación condicionadas (CAR) como se muestra en la Figura 6B. Se entrenaron ratones C57BL/6 machos en el paradigma CAR para predecir y evitar el estímulo nocivo (choque eléctrico en el pie), alcanzando una meseta de

aproximadamente 25 respuestas de evitación por 30 ensayos cada día. A continuación se proporcionaron a los ratones tanto vehículo (15 minutos antes del ensayo) como compuesto (25 minutos antes del ensayo) mediante sonda oral, y a continuación se probaron para 30 ensayos en el paradigma CAR. Se proporcionaron el tratamiento del vehículo y el tratamiento del compuesto a los mismos animales en días alternativos, y se analizó el efecto del compuesto en reducir la respuesta de evitación a través de la comparación dentro del sujeto (test de la t emparejada). La exposición al vehículo ("vehículo") no altera la respuesta de evitación de estos animales entrenados. La Figura 6B muestra que el compuesto 12-104 (10 y 30 mg/kg) reduce significativamente el número de respuestas de evitación ($p = 0,0159$, $n=7$ por grupo).

Ejemplo 20

10 Reducción de hiperactividad inducida por PCP por el compuesto 12-114

Se encontró que el compuesto 12-114 (como se identificó en la Tabla 1 del Ejemplo 12) reduce la hiperactividad inducida por PCP, como se muestra en la FIGURA 7A. Se administraron a ratones C57BL/6 machos tanto el compuesto como el vehículo mediante sonda oral. Veinticinco minutos después, se les inyectó PCP (5 mg/kg, ruta i.p.). Diez minutos después, se colocaron los ratones en cámaras de actividad, y se controló su actividad locomotora en la dimensión horizontal mediante roturas de haces infrarrojos durante 20 min (5 intervalos consecutivos de 4 minutos (INT) como se indicó). La Figura 7A muestra que el compuesto 12-114 (10 mg/kg) anula completamente la hiperactividad inducida por PCP, como se observa por comparación con el control de vehículo+PCP ($p = 0,0000001$, $n=8$ por grupo, test de la t de muestras independientes).

Ejemplo 21

20 Reducción de respuesta de evitación condicionada por el compuesto 12-114

Se encontró que el compuesto 12-114 (como se identificó en la Tabla 1 del Ejemplo 12) reduce las respuestas de evitación condicionadas (CAR), como se muestra en la Figura 7B. Se entrenaron ratones C57BL/6 machos en el paradigma CAR para predecir y evitar el estímulo nocivo (choque eléctrico en el pie), alcanzando una meseta de aproximadamente 25 respuestas de evitación por 30 ensayos cada día. A continuación se proporcionaron a los ratones tanto vehículo (15 minutos antes del ensayo) como compuesto (25 minutos antes del ensayo) mediante sonda oral, y a continuación se probaron para 30 ensayos en el paradigma CAR. Se proporcionaron el tratamiento del vehículo y el tratamiento del compuesto a los mismos animales en días alternativos, y se analizó el efecto del compuesto en reducir la respuesta de evitación a través de la comparación dentro del sujeto (test de la t emparejada). La exposición al vehículo ("vehículo") no altera la respuesta de evitación de estos animales entrenados. La Figura 7B muestra que el compuesto 12-114 (10 mg/kg) reduce significativamente el número de respuestas de evitación ($p = 0,0003$, $n=7$ por grupo, Test de la t emparejada).

Ejemplo 22

Reducción de hiperactividad inducida por PCP por el compuesto 12-132

Se encontró que el compuesto 12-132 (como se identificó en la Tabla 1 del Ejemplo 12) reduce la hiperactividad inducida por PCP, como se muestra en la Figura 8A. Se inyectaron simultáneamente ratones C57BL/6 machos con PCP (5 mg/kg) y tanto con compuesto como con vehículo mediante la ruta i.p. Diez minutos después, se colocaron los ratones en cámaras de actividad y se controló su actividad locomotora en la dimensión horizontal mediante roturas de haces infrarrojos durante 20 min (5 intervalos consecutivos de 4 minutos (INT) como se indicó). La Figura 8A muestra que el compuesto 12-132 (10 mg/kg) reduce sustancialmente la hiperactividad inducida por PCP como se observa por comparación con el control de vehículo+PCP ($p < 0,0000001$, $n=8$ por grupo, test de la t emparejada).

Ejemplo 23

Reducción de respuesta de evitación condicionada por el compuesto 12-132

Se encontró que el compuesto 12-132 (como se identificó en la Tabla 1 del Ejemplo 12) reduce las respuestas de evitación condicionadas (CAR) como se muestra en la Figura 8B. Se entrenaron ratones C57BL/6 machos en el paradigma CAR para predecir y evitar estímulos nocivos (choque eléctrico en la pata), alcanzando una meseta de aproximadamente 25 respuestas de evitación por 30 ensayos ("meseta de entrenamiento"). A continuación se proporcionó a los ratones tanto vehículo (15 minutos antes del ensayo) como compuesto (25 minutos antes del ensayo) mediante sonda oral, y se probaron para los 30 ensayos en el paradigma CAR. Se proporcionaron el tratamiento del vehículo y el tratamiento del compuesto a los mismos animales en días alternativos, y se analizó el efecto del compuesto en reducir la respuesta de evitación a través de la comparación dentro del sujeto (test de la t emparejada). La exposición al vehículo ("vehículo") no altera la respuesta de evitación de estos animales entrenados. La Figura 8B muestra que el compuesto 12-132 (10 mg/kg) reduce significativamente el número de respuestas de evitación ($p = 0,044$, $n=7$ por grupo). En todos estos casos, el número de respuestas de escape aumentó de forma correspondiente y los números totales de transiciones entre las dos cámaras no cambian (no se muestran los datos), indicando una reducción específica de CAR que no es debida a la función motora comprometida.

Ejemplo 24Reducción de hiperactividad inducida por PCP por el compuesto 12-134

Se encontró que el compuesto 12-134 (como se identificó en la Tabla 1 del Ejemplo 12) reduce la hiperactividad inducida por PCP, como se muestra en la FIGURA 9A. Se administraron a ratones C57BL/6 machos tanto el compuesto como el vehículo mediante sonda oral. Veinticinco minutos después, se administró a los ratones PCP (5 mg/kg) mediante la ruta i.p. Se colocaron los ratones en cámaras de actividad 10 minutos después de la inyección de PCP y se controló su actividad locomotora en la dimensión horizontal mediante roturas de haces infrarrojos durante 20 min (5 intervalos consecutivos de 4 minutos (INT) como se indicó). La Figura 9A muestra que el compuesto 12-134 (4 y 6 y 10 mg/kg) reduce o anula la hiperactividad inducida por PCP, como se observa por comparación con el control de vehículo+ PCP ($p = 0,0033$, $0,0012$, y $0,00001$, respectivamente $n=8$ por grupo, test de la t de muestras independientes).

Ejemplo 25Reducción de respuesta de evitación condicionada por el compuesto 12-134

Se encontró que el compuesto 12-134 (como se identificó en la Tabla 1 del Ejemplo 12) reduce las respuestas de evitación condicionadas (CAR), como se muestra en la Figura 9B. Se entrenaron ratones C57BL/6 machos en el paradigma CAR para predecir y evitar el estímulo nocivo (choque eléctrico en el pie), alcanzando una meseta de aproximadamente 25 respuestas de evitación por 30 ensayos cada día. A continuación se proporcionaron a los ratones tanto vehículo (15 minutos antes del ensayo) como compuesto (25 minutos antes del ensayo) mediante sonda oral, y a continuación se probaron para 30 ensayos en el paradigma CAR. Se proporcionaron el tratamiento del vehículo y el tratamiento del compuesto a los mismos animales en días alternativos, y se analizó el efecto del compuesto en reducir la respuesta de evitación a través de la comparación dentro del sujeto (test de la t emparejada). La exposición al vehículo ("vehículo") no altera la respuesta de evitación de estos animales entrenados. La Figura 9B muestra que el compuesto 12-134 (3, 6, y 10 mg/kg) reduce significativamente el número de respuestas de evitación ($p = 0,0117$, $0,0043$, y $8E-9$, $n=7$ por grupo).

Ejemplo 26Reducción de la hiperactividad inducida por PCP por el compuesto 12-115

Se encontró que el compuesto 12-115 (como se identificó en la Tabla 1 del Ejemplo 12) reduce la hiperactividad inducida por PCP, como se muestra en la FIGURA 10A. Se administraron a ratones C57BL/6 machos tanto el compuesto como el vehículo mediante sonda oral. Veinticinco minutos después, se administró a los ratones PCP (5 mg/kg) mediante la ruta i.p. Se colocaron los ratones en cámaras de actividad 10 minutos después de la inyección de y se controló su actividad locomotora en la dimensión horizontal mediante roturas de haces infrarrojos durante 20 min (5 intervalos consecutivos de 4 minutos como se indicó). La Figura 10A muestra que el compuesto 12-115 reduce significativamente la hiperactividad a las dosis de 2 y 5 mg/kg p.o. ($p = 0,02$ y $0,001$, respectivamente), y anula la hiperactividad a una dosis p.o. de 10 mg/kg ($p = 1,5 E-5$, $n=8$ por grupo, test de la t de muestras independientes).

Ejemplo 27Reducción de respuesta de evitación condicionada por el compuesto 12-115

Se encontró que el compuesto 12-115 (como se identificó en la Tabla 1 del Ejemplo 12) reduce las respuestas de evitación condicionadas (CAR), como se muestra en la Figura 10B. Se entrenaron ratones C57BL/6 machos en el paradigma CAR para predecir y evitar el estímulo nocivo (choque eléctrico en el pie), alcanzando una meseta de aproximadamente 25 respuestas de evitación por 30 ensayos cada día. A continuación se proporcionó a los ratones tanto vehículo (15 minutos antes del ensayo) como compuesto (25 minutos antes del ensayo) mediante sonda oral, y se probaron para los 30 ensayos en el paradigma CAR. Se proporcionaron el tratamiento del vehículo y el tratamiento del compuesto a los mismos animales en días alternativos, y se analizó el efecto del compuesto en reducir la respuesta de evitación a través de la comparación dentro del sujeto (test de la t emparejada). La exposición al vehículo ("vehículo") no altera la respuesta de evitación de estos animales entrenados. La Figura 10B muestra que el compuesto 12-115 (10 mg/kg, p.o.) reduce significativamente el número de respuestas de evitación ($p = 1,2 E-5$, $n=7$ por grupo, Test de la t emparejada).

Ejemplo 28Reducción de la hiperactividad inducida por PCP por el compuesto 12-140

Se encontró que el compuesto 12-140 (como se identificó en la Tabla 1 del Ejemplo 12) reduce la hiperactividad inducida por PCP, como se muestra en la Figura 11 A. se administraron a ratones C57BL/6 machos tanto compuesto como vehículo mediante sonda oral. Veinticinco minutos después, se inyectó a los ratones PCP (5 mg/kg) mediante la ruta i.p. Se colocaron los ratones en cámaras de actividad 10 minutos después de la inyección de PCP y se controló su actividad locomotora en la dimensión horizontal mediante roturas de haces infrarrojos durante 20 min (5 intervalos

consecutivos de 4 minutos (INT) como se indicó). La Figura 11A muestra que el compuesto 12-140 reduce significativamente o anula la hiperactividad a dosis de 4 y 8 mg/kg p.o. ($p = 0,004$ y $5,9 \text{ E-}8$, respectivamente, $n=8$ por grupo, test de la t de muestras independientes).

Ejemplo 29

5 Reducción de respuesta de evitación condicionada por el compuesto 12-140

Se encontró que el compuesto 12-140 (como se identificó en la Tabla 1 del Ejemplo 12) reduce las respuestas de evitación condicionadas (CAR), como se muestra en la Figura 11B. Se entrenaron ratones C57BL/6 machos en el paradigma CAR para predecir y evitar el estímulo nocivo (choque eléctrico en el pie), alcanzando una meseta de aproximadamente 25 respuestas de evitación por 30 ensayos cada día. A continuación se proporcionó a los ratones tanto vehículo (15 minutos antes del ensayo) como compuesto (25 minutos antes del ensayo) mediante sonda oral, y se probaron para los 30 ensayos en el paradigma CAR. Se proporcionaron el tratamiento del vehículo y el tratamiento del compuesto a los mismos animales en días alternativos, y se analizó el efecto del compuesto en reducir la respuesta de evitación a través de la comparación dentro del sujeto (test de la t emparejada). La exposición al vehículo ("vehículo") no altera la respuesta de evitación de estos animales entrenados. La Figura 11B muestra que el compuesto 12-140 a las dosis de 6, y 10 mg/kg reduce significativamente el número de respuestas de evitación ($p = 0,00053$ y $3.1 \text{ E-}12$, respectivamente, $n=7$ por grupo, test de la t emparejada).

Ejemplo 30

Reducción de hiperactividad inducida por PCP por el compuesto 12-142

Se encontró que el compuesto 12-142 (como se identificó en la Tabla 1 del Ejemplo 12) reduce la hiperactividad inducida por PCP, como se muestra en la FIGURA 12A. Se administraron a ratones C57BL/6 machos tanto el compuesto como el vehículo mediante sonda oral. Veinticinco minutos después, se administró a los ratones PCP (5 mg/kg) mediante la ruta i.p. Se colocaron los ratones en cámaras de actividad 10 minutos después de la inyección de PCP y se controló su actividad locomotora en la dimensión horizontal mediante roturas de haces infrarrojos durante 20 min (5 intervalos consecutivos de 4 minutos (INT) como se indicó). La FIGURA 12A muestra que el compuesto 12-142 anula esencialmente la hiperactividad a una dosis de 8 mg/kg p.o. ($p = 5,9 \text{ E-}6$, $n=8$ por grupo, test de la t de muestras independientes).

Ejemplo 31

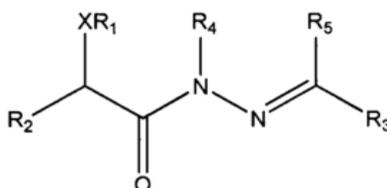
Reducción de respuesta de evitación condicionada por el compuesto 12-142

Se encontró que el compuesto 12-142 (como se identificó en la Tabla 1 del Ejemplo 12) reduce las respuestas de evitación condicionadas (CAR), como se muestra en la Figura 11B. Se entrenaron ratones C57BL/6 machos en el paradigma CAR para predecir y evitar el estímulo nocivo (choque eléctrico en el pie), alcanzando una meseta de aproximadamente 25 respuestas de evitación por 30 ensayos cada día. A continuación se proporcionó a los ratones tanto vehículo (15 minutos antes del ensayo) como compuesto (25 minutos antes del ensayo) mediante sonda oral, y se probaron para los 30 ensayos en el paradigma CAR. Se proporcionaron el tratamiento del vehículo y el tratamiento del compuesto a los mismos animales en días alternativos, y se analizó el efecto del compuesto en reducir la respuesta de evitación a través de la comparación dentro del sujeto (test de la t emparejada). La exposición al vehículo ("vehículo") no altera la respuesta de evitación de estos animales entrenados. La Figura 11B muestra que el compuesto 12-142 a una dosis de 5 mg/kg reduce significativamente el número de respuestas de evitación ($p = 0,033$, $n=7$ por grupo, Test de la t emparejada).

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para su uso en el tratamiento de trastornos neurológicos en un animal de sangre caliente que lo necesita, que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la siguiente estructura (I):



(I)

5

o una sal, estereoisómero, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es -O- o -S-;

R₁ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, aralquilo C₁₋₆, arilo, -(CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃ o -(CH₂)_nN(CH₃)₂;

10 R₂ y R₃ son iguales o diferentes y son independientemente heterociclilo sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido; y

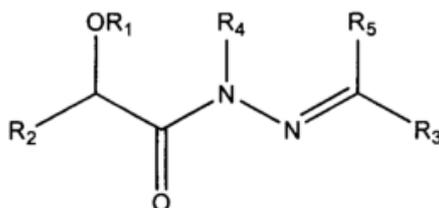
R₄ y R₅ son iguales o diferentes, y son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

15 2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el trastorno neurológico se selecciona entre el grupo que consiste de trastornos psicóticos, trastornos de ansiedad, trastornos del movimiento y/o trastornos neurológicos tales como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, encefalitis, fobias, epilepsia, afasia, parálisis de Bell, parálisis cerebral, trastornos del sueño, dolor, síndrome de Tourette, esquizofrenia, trastornos delirantes, trastornos bipolares, trastornos por estrés postraumático, psicosis inducida por fármacos, trastorno de pánico, trastornos obsesivos-compulsivos, trastornos por déficit de atención, 20 trastornos de del comportamiento perturbado, autismo, depresión, demencia, trastornos cognitivos, epilepsia, insomnios, y esclerosis múltiple.

3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto tiene la siguiente estructura (II):



(II)

25 4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que R₄ y R₅ son hidrógeno.

5. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en la que R₁ es alquilo C₁₋₆.

6. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que R₁ es metilo.

7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que R₁ es etilo.

8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que R₁ es isopropilo.

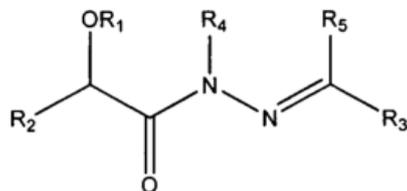
30 9. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, en la que R₃ es fenilo sustituido.

10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en la que R₃ es 4-bromo-3,5-dimetoxifenilo.

11. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10, en la que R₂ es fenilo sustituido o no sustituido.

12. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10, en la que R₂ es heteroarilo sustituido o no sustituido.

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



(II)

- 5 o una sal, estereoisómero, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:
R₁ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, aralquilo C₁₋₆, arilo, $-(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$ o $-(CH_2)_nN(CH_3)_2$;
R₂ es heterociclilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido;
R₃ es heterociclilo sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido; y
R₄ y R₅ son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;
n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y
m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.
- 10
14. El compuesto de la reivindicación 13, en la que R₄ y R₅ son hidrógeno.
15. El compuesto de la reivindicación 13 o 14, en la que R₁ es alquilo C₁₋₆.
16. El compuesto de la reivindicación 15, en la que R₁ es metilo.
- 15 17. El compuesto de la reivindicación 15, en la que R₁ es etilo.
18. El compuesto de la reivindicación 15, en la que R₁ es isopropilo.
19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, en la que R₃ es fenilo sustituido.
20. El compuesto de la reivindicación 19, en la que R₃ es 4-bromo-3,5-dimetoxifenilo.
21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 20, en la que R₂ es fenilo sustituido.
- 20 22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 20, en el que R₂ es heteroarilo sustituido o no sustituido.
23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 22 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

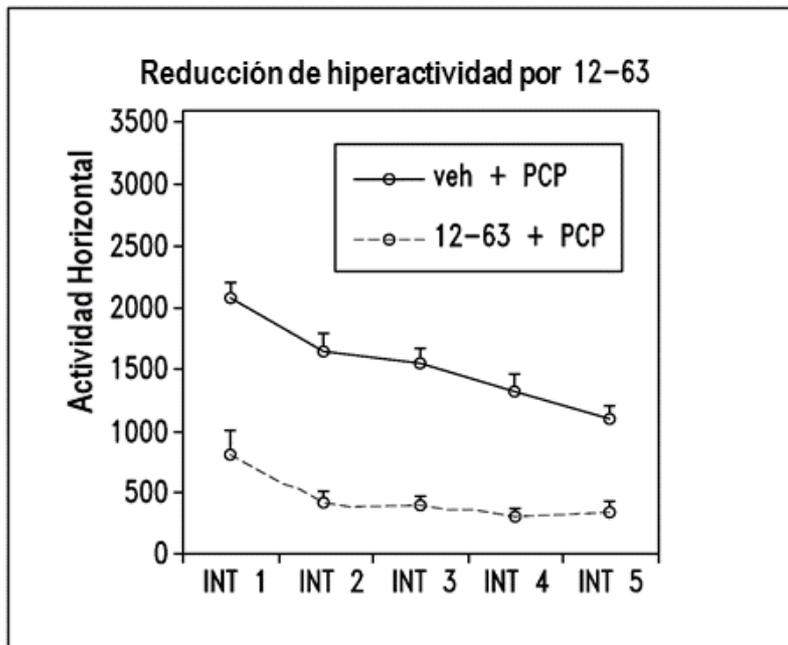


FIG. 1

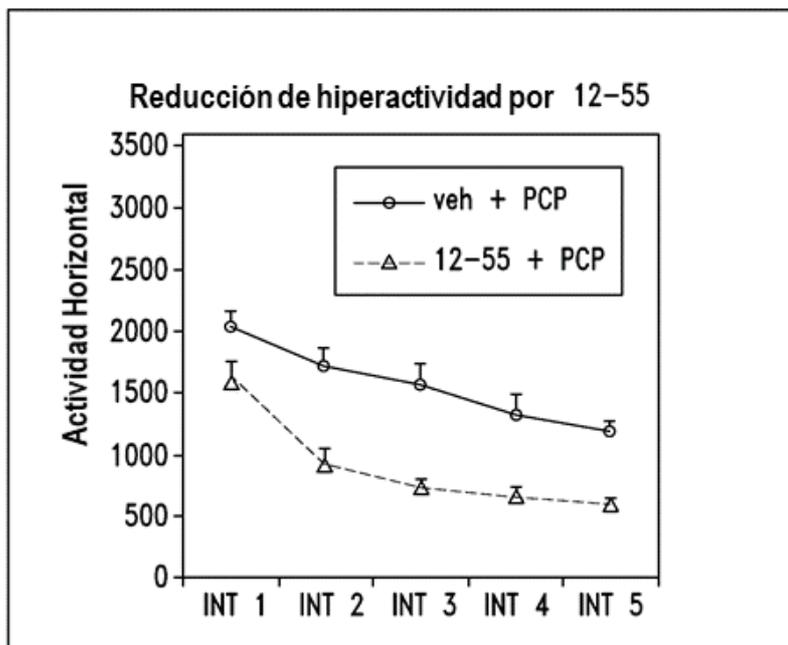


FIG. 2

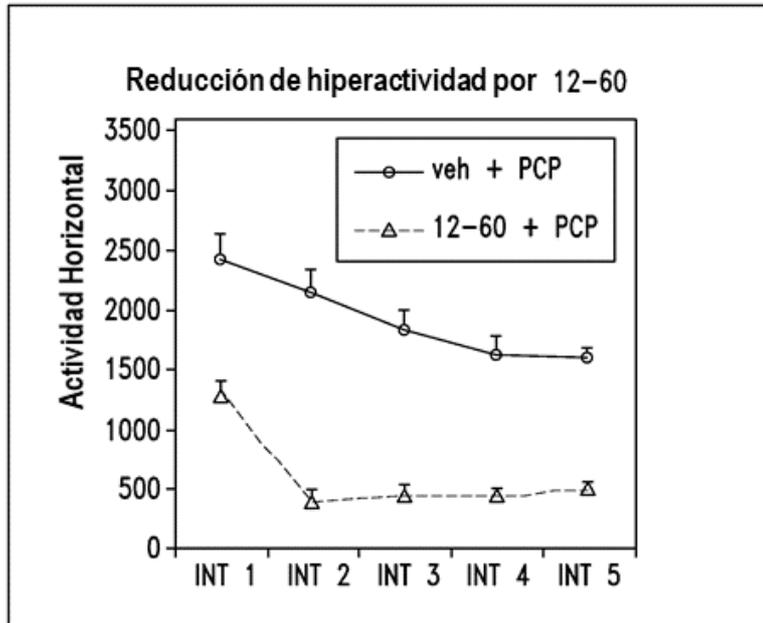


FIG. 3

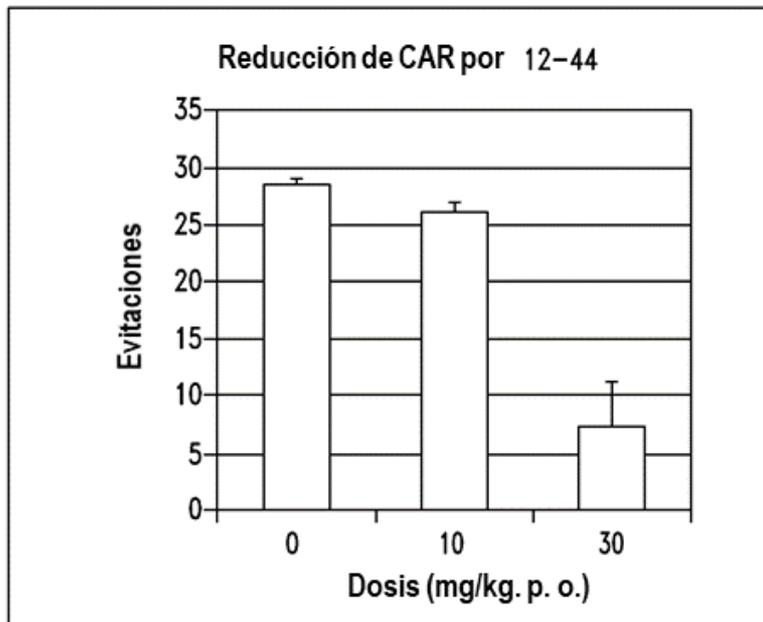


FIG. 4

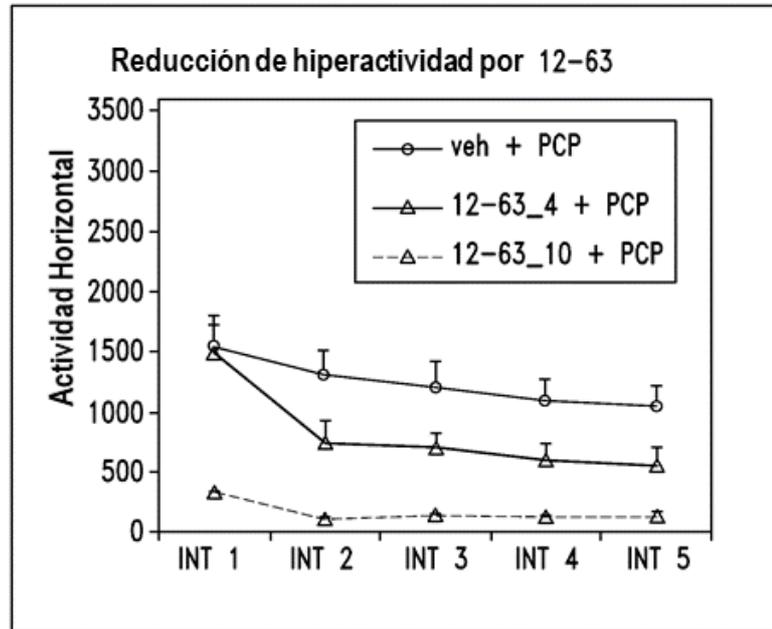


FIG. 5A

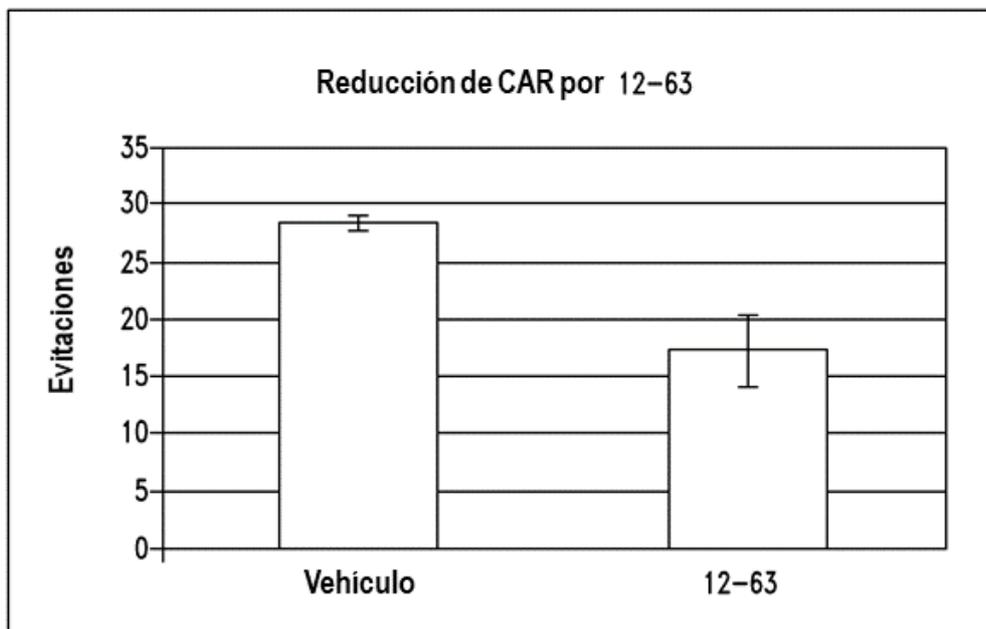


FIG. 5B

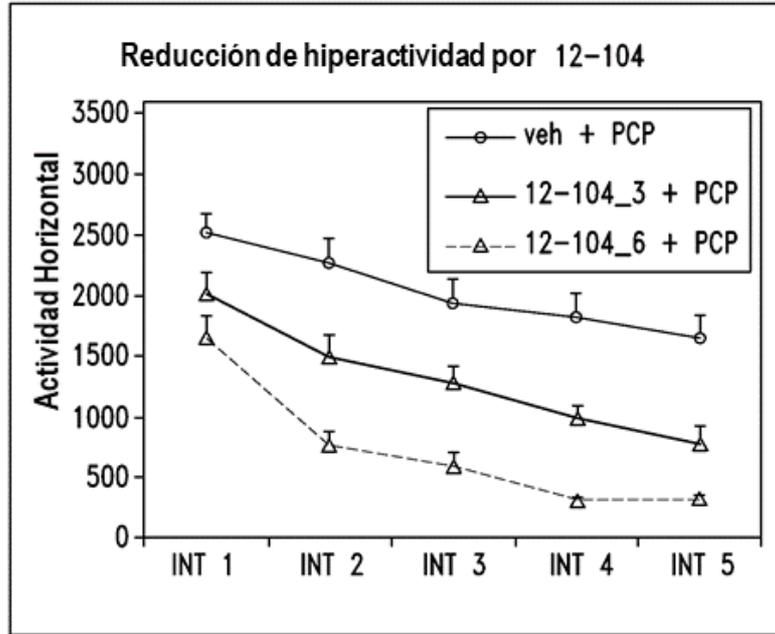


FIG. 6A

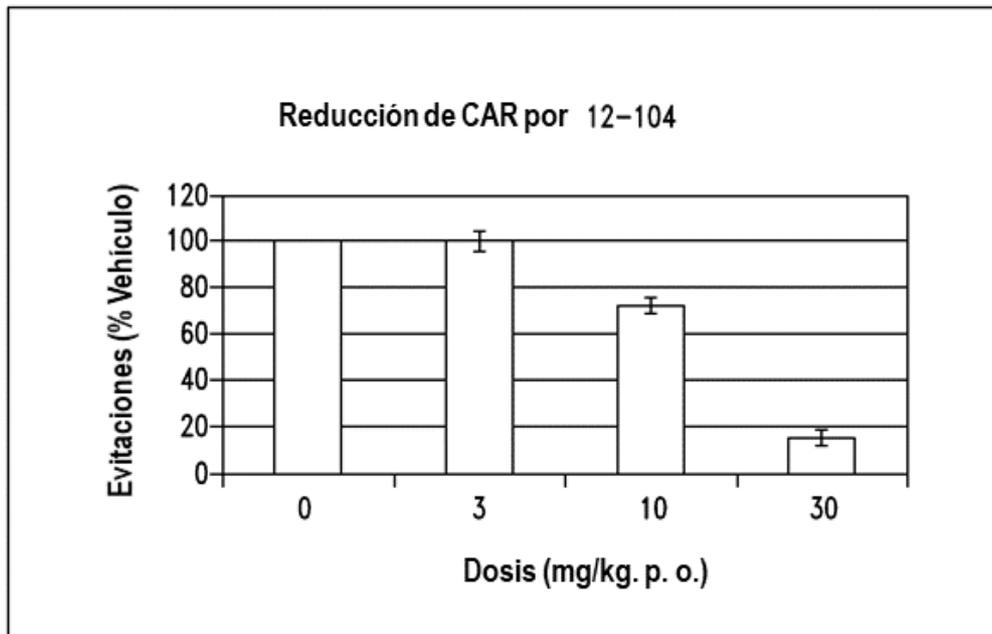


FIG. 6B

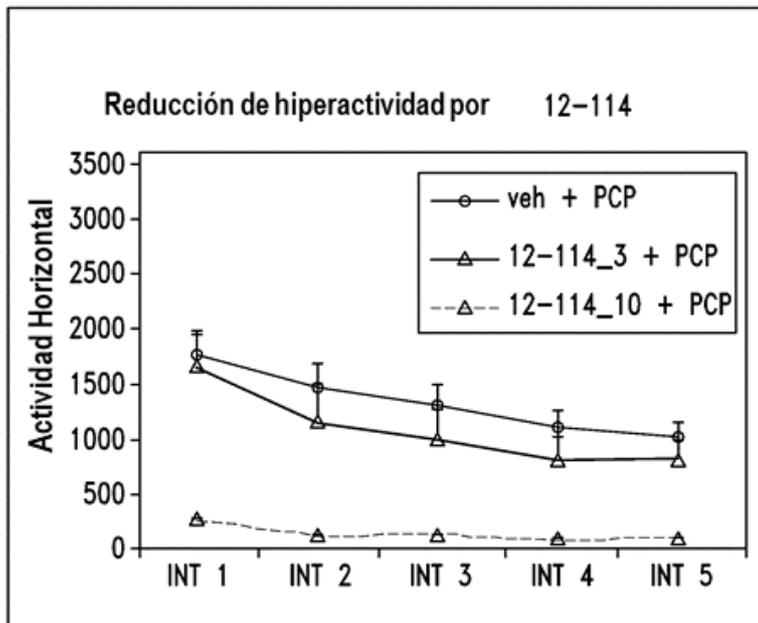


FIG. 7A

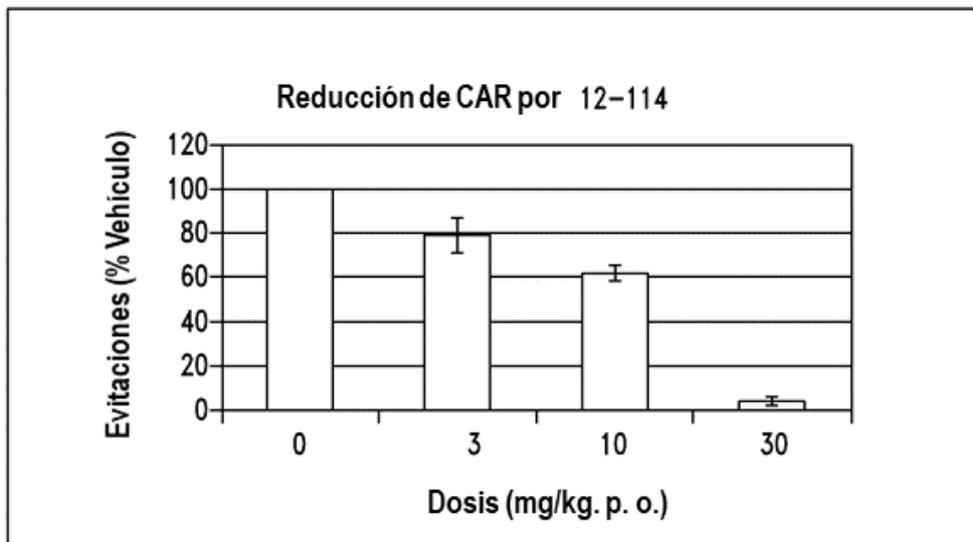


FIG. 7B

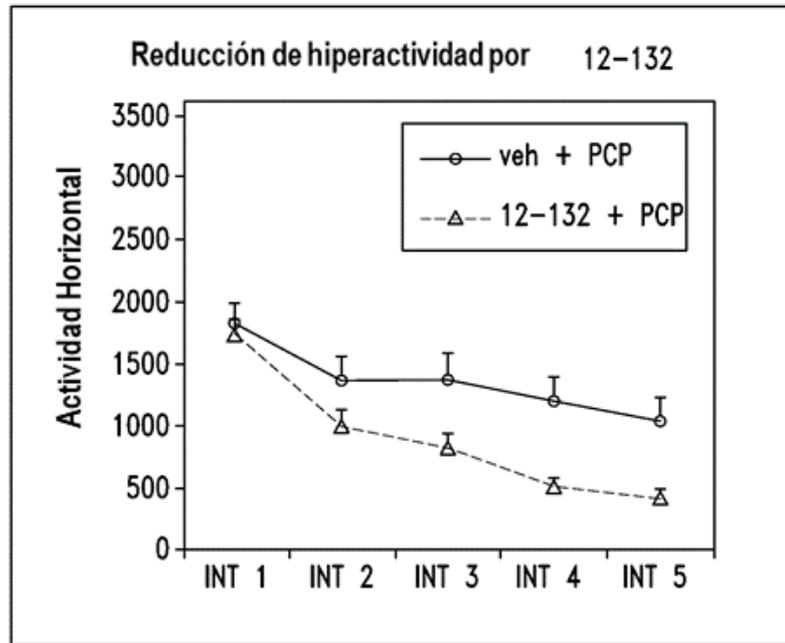


FIG. 8A

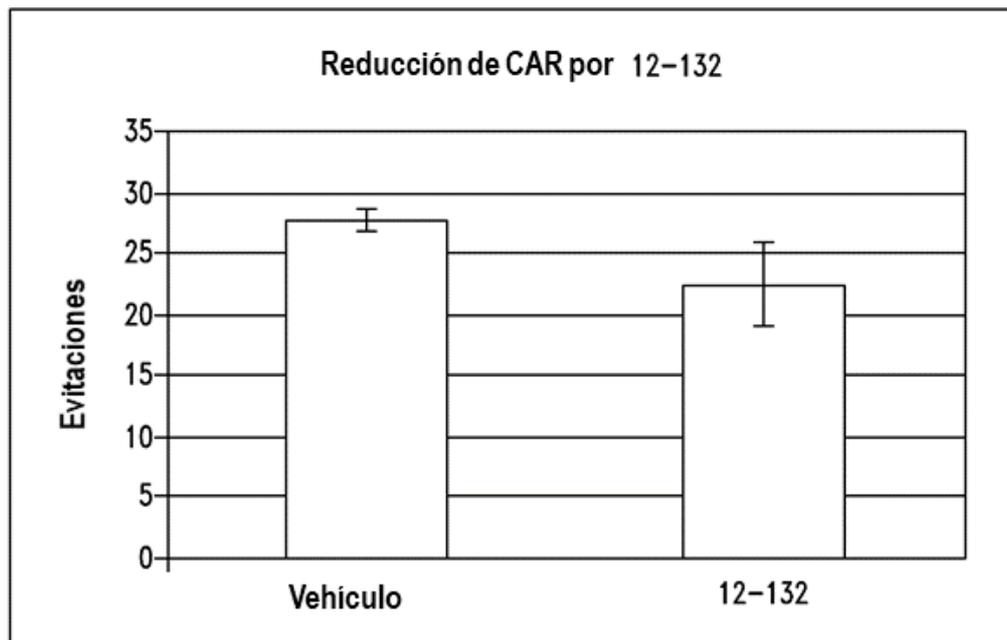


FIG. 8B

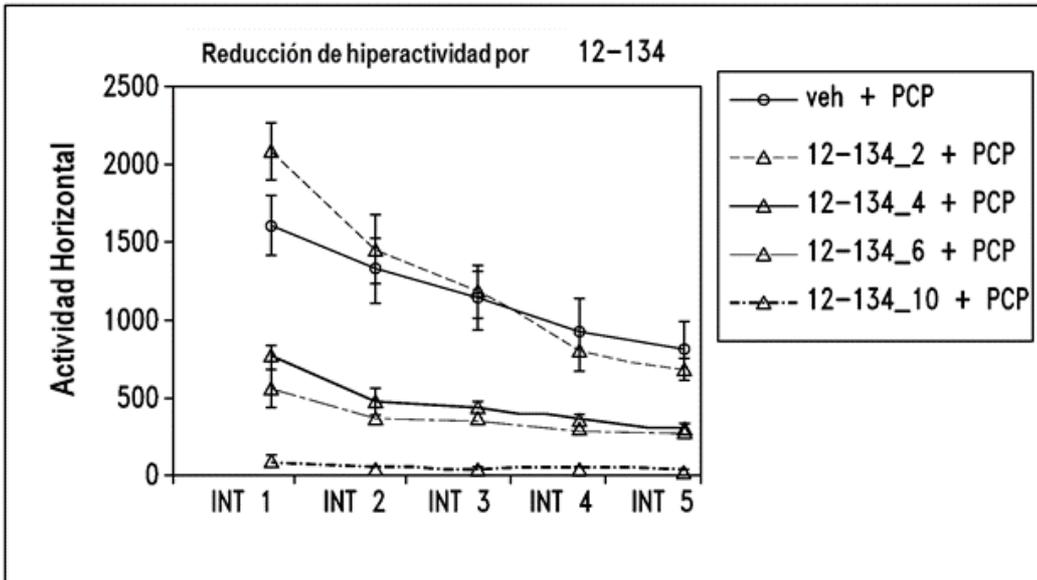


FIG. 9A

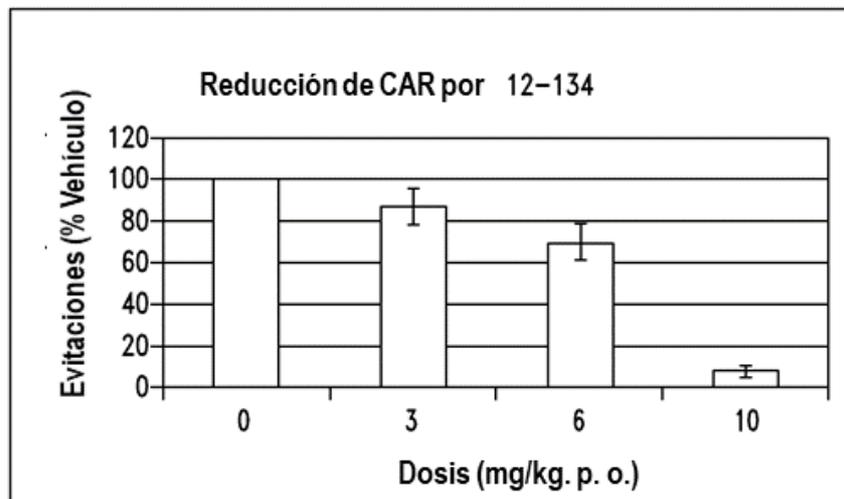


FIG. 9B

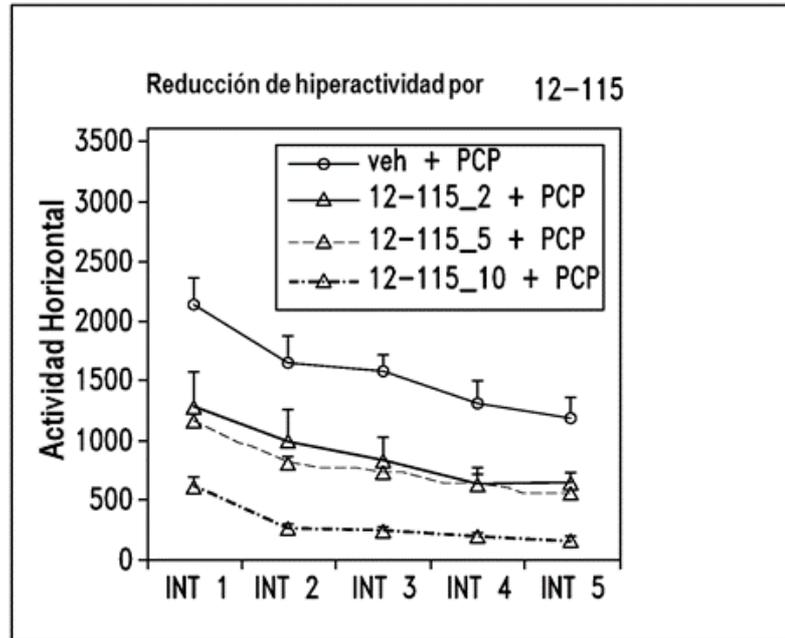


FIG. 10A

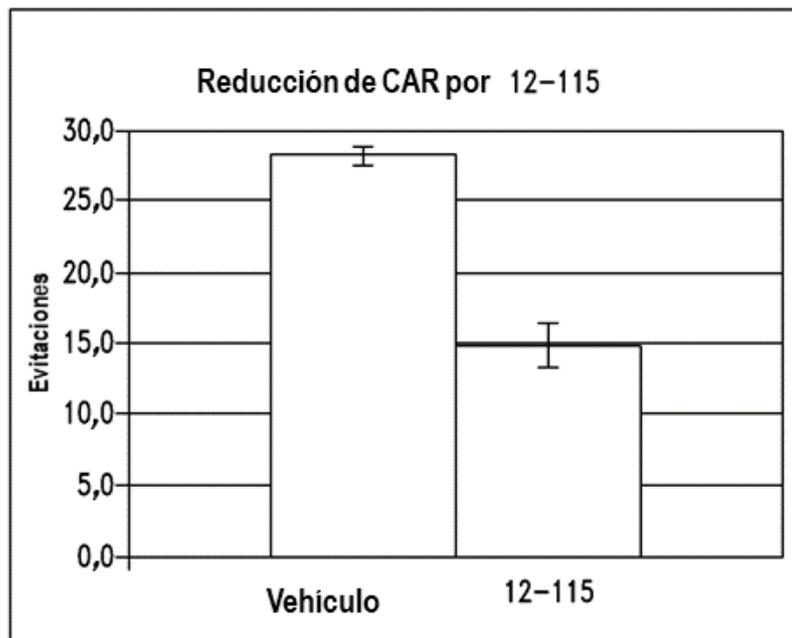


FIG. 10B

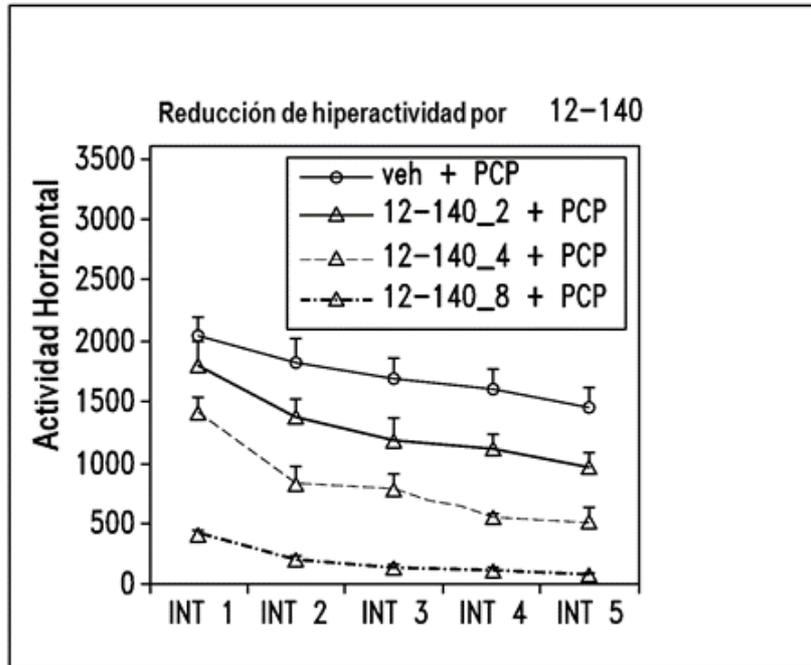


FIG. 11A

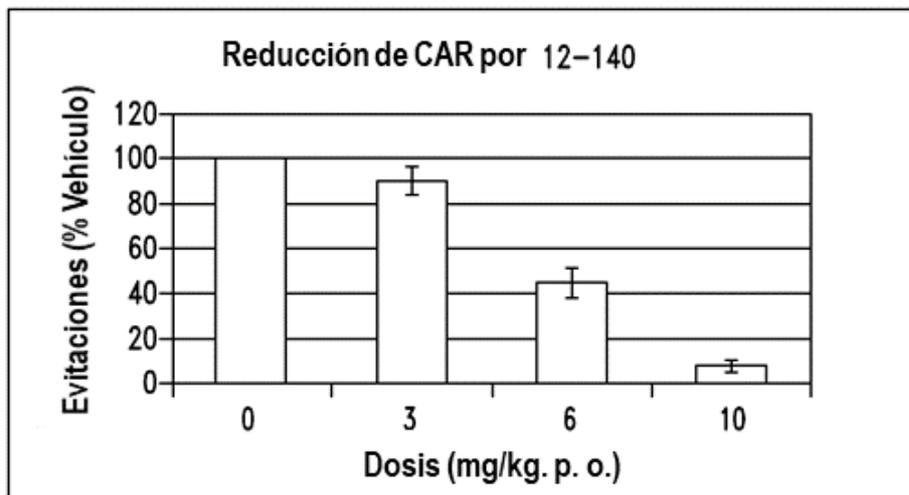


FIG. 11B

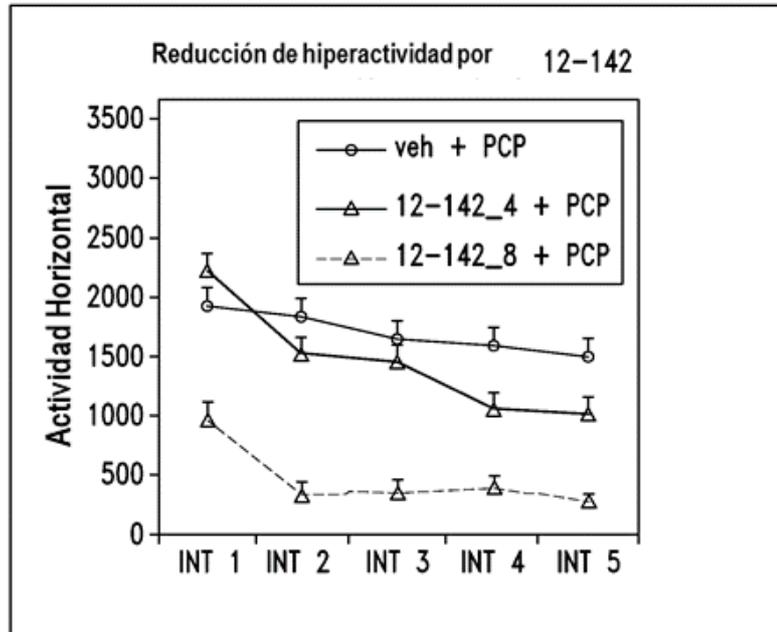


FIG. 12A

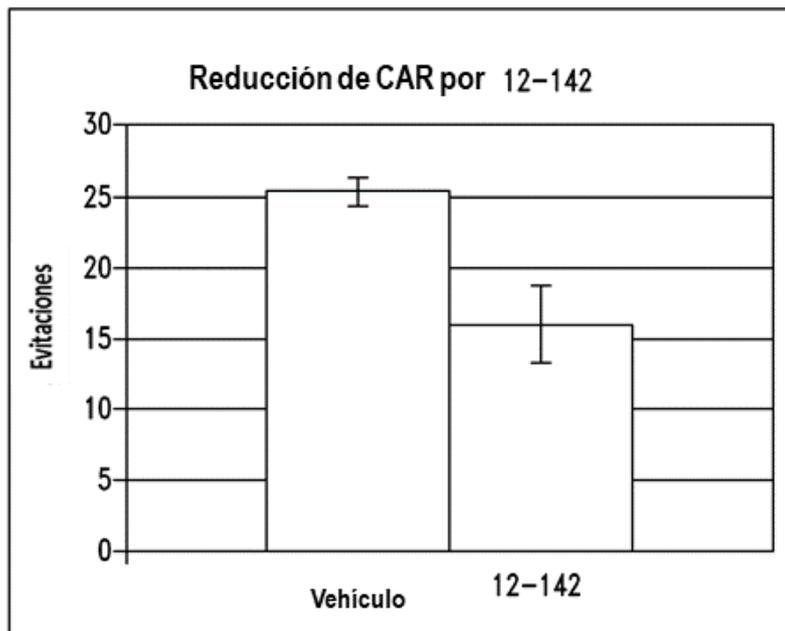


FIG. 12B