

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 973**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/522** (2006.01)  
**C07D 239/74** (2006.01)  
**C07D 403/06** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07B 59/00** (2006.01)  
**A61K 51/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2010 PCT/US2010/036186**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.12.2010 WO10138577**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2010 E 10781130 (9)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019 EP 2435048**

54 Título: **Inhibidores de PDE10 radiomarcados**

30 Prioridad:

**29.05.2009 US 182149 P**

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

**05.02.2020**

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)  
126 East Lincoln Avenue  
Rahway, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**HOSTETLER, ERIC;  
COX, CHRISTOPHER, D. y  
FAN, HONG**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**Observaciones:**

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

ES 2 739 973 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 radiomarcados

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere en general a nuevos inhibidores de la PDE10 y a su uso como radiotrazadores para la obtención de imágenes cuantitativas de PDE10 en mamíferos.

10 **Antecedentes de la invención**

Las técnicas de imágenes nucleares no invasivas se pueden utilizar para obtener información básica y de diagnóstico sobre la fisiología y bioquímica de varios sujetos vivos, incluidos animales experimentales, seres humanos normales y pacientes. Estas técnicas se basan en el uso de sofisticados instrumentos de imágenes que pueden detectar la radiación emitida por los radiotrazadores administrados a estos sujetos vivos. La información obtenida se puede reconstruir para proporcionar imágenes planas y tomográficas que revelen la distribución del radiotrazador en función del tiempo. El uso de radiotrazadores diseñados adecuadamente puede dar como resultado imágenes que contienen información sobre la estructura, la función y, lo que es más importante, la fisiología y bioquímica del sujeto. Mucha de esta información no se puede obtener por otros medios. Los radiotrazadores utilizados en estos estudios están diseñados para tener comportamientos definidos *in vivo* que permiten la determinación de información específica sobre la fisiología o bioquímica del sujeto o los efectos que diversas enfermedades o fármacos tienen sobre la fisiología o bioquímica del sujeto. Actualmente, están disponibles radiotrazadores para obtener información útil sobre cosas como la función cardíaca, el flujo sanguíneo miocárdico, la perfusión pulmonar, la función hepática, el flujo sanguíneo cerebral, la glucosa cerebral regional y el metabolismo del oxígeno.

Los compuestos pueden marcarse con radionúclidos emisores de positrones o gamma. Para la obtención de imágenes, los radionúclidos emisores de positrones (PET) más utilizados son <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>15</sup>O y <sup>13</sup>N, todos los cuales se producen con un acelerador y tienen una semi-vida de 20, 110, 2 y 10 minutos, respectivamente. Dado que las semi-vidas de estos radionúclidos son tan cortas, solo es posible utilizarlos en instituciones que tienen un acelerador en el sitio o muy cerca para su producción, lo que limita su uso. Hay varios radiotrazadores emisores de rayos gamma disponibles que pueden ser utilizados por prácticamente cualquier hospital en los Estados Unidos y en la mayoría de los hospitales del mundo. Los más utilizados son <sup>99m</sup>Tc, <sup>201</sup>Tl y <sup>123</sup>I.

En las últimas dos décadas, una de las áreas más activas de la investigación de medicina nuclear ha sido el desarrollo de radiotrazadores de imágenes de receptores. Estos marcadores se unen con alta afinidad y especificidad a receptores selectivos y neuroreceptores. Los ejemplos exitosos incluyen radiotrazadores para obtener imágenes de los siguientes sistemas de receptores: estrógeno, muscarínico, dopamina D1 y D2, opiáceos, neuropéptido-Y, cannabinoide-1 y neuroquinina-1.

La esquizofrenia es un trastorno debilitante que afecta las funciones psíquicas y motoras del cerebro. Por lo general, se diagnostica en personas entre los primeros y mediados de los años veinte y los síntomas incluyen alucinaciones y delirios o, en el otro extremo, anhedonia o retiro social. En todo el espectro, los síntomas son indicativos de deterioro cognitivo y discapacidades funcionales. A pesar de las mejoras en los tratamientos antipsicóticos, las terapias actuales, incluidos los antipsicóticos típicos (haloperidol) y atípicos (clozapina u olanzapina), han sido menos que aceptables y resultan en una tasa extremadamente alta de incumplimiento o suspensión de la medicación. La insatisfacción con la terapia se atribuye a la falta de eficacia o a los efectos secundarios intolerables e inaceptables. Los efectos secundarios se han asociado con importantes efectos metabólicos, extrapiramidales, eventos adversos prolácticos y cardíacos. Ver, Lieberman et al., N. Engl. J. Med. (2005) 353:1209-1223, citando los resultados de los Ensayos clínicos antipsicóticos de eficacia de la intervención (CATIE).

Si bien se cree que múltiples vías están involucradas en la patogenia de la esquizofrenia que conduce a psicosis y déficits cognitivos, mucha atención se ha centrado en el papel de la disfunción glutamato/NMDA asociada con los niveles de monofosfato de guanosina cíclica (GMPc) y el receptor D2 dopaminérgico asociado con el monofosfato de adenosina cíclica (AMPc). Estos segundos mensajeros ubicuos son responsables de alterar la función de muchas proteínas intracelulares. Se piensa que el AMP cíclico regula la actividad de la proteína quinasa (PKA) dependiente del AMPc, que a su vez fosforila y regula muchos tipos de proteínas, incluidos los canales iónicos, las enzimas y los factores de transcripción. De manera similar, el GMPc también es responsable de la regulación aguas abajo de las quinasas y los canales iónicos.

Una vía para afectar los niveles de nucleótidos cíclicos, como AMPc y GMPc, es alterar o regular las enzimas que degradan estas enzimas, conocidas como fosfodiesterasas (PDE) específicas de nucleótidos 3',5'-cíclicos. La superfamilia de PDE incluye veintinueve genes que codifican para once familias de PDE. Estas familias se subdividen adicionalmente en función de la homología del dominio catalítico y la especificidad del sustrato e incluyen el 1) específico de AMPc, PDE4A-D, 7A y 7B, y 8A y 8B, 2) específico de GMPc, PDE 5A, 6A-C, y 9A, y 3) los que tienen doble sustrato, PDE 1A-C, 2A, 3A y 3B, 10A y 11A. La homología entre las familias, que varía del 20 % al 45 %,

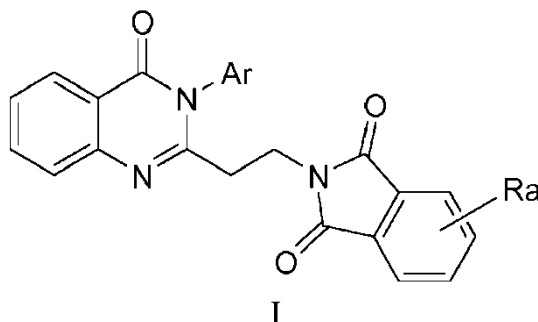
sugiere que puede ser posible desarrollar inhibidores selectivos para cada uno de estos subtipos.

La identificación de PDE10 fue informada por tres grupos de forma independiente y se distinguió de otras PDE en función de su secuencia de aminoácidos, propiedades funcionales y distribución tisular (Fujishige et al., J. Biol. Chem. (1999) 274:18438-18445; Loughney et al., Gene (1999) 234:109-117; Soderling et al., PNAS, USA (1999) 96: 7071-7076). El subtipo PDE10 en la actualidad consiste en un único miembro, PDE10A, que tiene variantes de empalme alternativas tanto en el extremo N (tres variantes) como en el extremo C (dos variantes), pero eso no afecta al dominio GAF en el extremo N o al sitio catalítico en el extremo C. Las variantes de empalme alternativas en el extremo N, PDE10A1 y PDE10A2, difieren en que la variante A2 tiene un sitio de fosforilación de PKA que, al activarse, es decir, la fosforilación de PKA en respuesta a niveles elevados de AMPc, produce cambios intracelulares en la localización de la enzima. PDE10A es único en relación con otras familias de PDE que también tienen el dominio GAF conservado en que su ligando es AMPc, mientras que para las otras PDE con dominio GAF el ligando es GMPc (Kehler et al., Expert Opin. Ther. Patents (2007) 17 (2):147-158). PDE10A tiene una expresión limitada pero alta en el cerebro y los testículos. La alta expresión en el cerebro y, en particular, las neuronas del cuerpo estriado, exclusivas de la PDE10, sugiere que sus inhibidores pueden ser muy adecuados para tratar trastornos y afecciones neurológicas y psiquiátricas.

Los radiotrazadores PET (tomografía por emisión de positrones) y la tecnología de imágenes pueden proporcionar un método poderoso para la evaluación clínica y la selección de dosis de los inhibidores de la PDE10. Por lo tanto, la presente invención está dirigida a inhibidores de la PDE10 radiomarcados que serían útiles para aplicaciones de imágenes exploratorias y de diagnóstico, tanto *in vitro* como *in vivo*, y para estudios de competencia que utilizan inhibidores de la PDE10 radiomarcados y no marcados. Los inhibidores selectivos de la PDE10 útiles como radiotrazadores de PET se conocen del documento WO2008/020302 A2.

## 25 Sumario de la invención

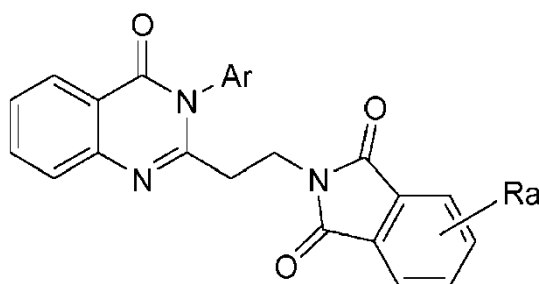
La presente divulgación está dirigida a derivados radiomarcados de compuestos de pirimidinona de fórmula estructural general I



que son útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central asociados con la fosfodiesterasa 10 (PDE10). La presente divulgación también se refiere a los inhibidores de la PDE10 que son útiles para tratar trastornos neurológicos y psiquiátricos y, en particular, esquizofrenia, enfermedad de Huntington o psicosis asociada con hipofunción del cuerpo estriado o disfunción de los ganglios basales. Los compuestos de la invención también están dirigidos al uso de inhibidores de la PDE10 radiomarcados a través de la tecnología de marcador PET para la formación de imágenes cuantitativas *in vivo* de PDE10 en mamíferos.

## 40 Descripción detallada de la invención

La presente invención está dirigida a un inhibidor de la PDE10 de fórmula estructural I que está radiomarcado con  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  o  $^{13}\text{N}$ :



I

o sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros individuales y diasterómeros de los mismos en los que:

5 Ar se selecciona del grupo que consiste en

- (1) fenilo,
- (2) indol,
- (3) indazol, o
- (4) bifenilo,

10

donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R<sup>2</sup>;  
R<sup>a</sup> se selecciona del grupo que consiste en

15

- (1) halógeno,
- (2) hidroxilo,
- (3) alquilo C<sub>1-6</sub>, que no está sustituido o está sustituido con uno o más halógenos,
- (4) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,
- (5) -NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>2</sup>,
- (6) -C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>,
- (7) -C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>OR<sup>2</sup>,
- (8) -C(O)R<sup>2</sup>,
- (9) -NO<sub>2</sub>,
- (10) -CN,
- (11) -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>,
- (12) -C(O)O<sup>2</sup>,
- (13) -OR<sup>2</sup>,
- (14) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub>,
- (15) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, y
- (16) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarilo C<sub>5-10</sub>,

20

25

30

en el que dicho heterociclilo, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de

- (a) halógeno,
- (b) hidroxilo,
- (c) alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (d) -CN;
- (e) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, o
- (f) -arilo C<sub>6-10</sub>;

35

40 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en

- (1) hidrógeno,
- (2) hidroxilo,
- (3) -alquilo C<sub>1-6</sub>, que está sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos,
- (4) -(CH<sub>2</sub>)CF<sub>3</sub>,
- (5) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>F,
- (6) -cicloalquilo C<sub>3-10</sub>,
- (7) -arilo C<sub>6-10</sub>,
- (8) -heteroarilo C<sub>5-10</sub>, y
- (9) -heterociclilo C<sub>5-10</sub>,

45

50

en el que dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup> y n es independientemente de 0 a 4

En una sub-realización, R<sup>a</sup> se selecciona del grupo que consiste en

- 5 (1) halógeno,  
 (2) hidroxilo,  
 (3) alquilo C<sub>1-6</sub>, que no está sustituido o está sustituido con uno o más halógenos,  
 (4) -CN,  
 (5) -C(O)OR<sup>2</sup>,  
 (6) -OR<sup>2</sup>,  
 (7) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub>,  
 10 (8) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, o  
 (9) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarilo C<sub>5-10</sub>,  
 en la que dicho heterociclilo, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de

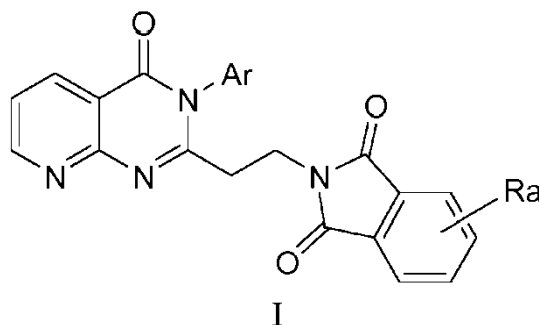
- 15 (a) halógeno,  
 (b) hidroxilo,  
 (c) alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (d) -CN;  
 (e) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, o  
 20 (f) -arilo C<sub>6-10</sub>.

En otra sub-realización, R<sup>a</sup> se selecciona del grupo que consiste en

- 25 (1) flúor,  
 (2) cloro,  
 (3) hidroxilo,  
 (4) -metilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos,  
 (5) -CN,  
 (6) -C(O)O-t-butilo,  
 (7) metoxi  
 30 (8) propoxi  
 (9) fenilo  
 (10) -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>F  
 (11) piridilo, en el que dicho piridilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de

- 35 (a) halógeno,  
 (b) hidroxilo,  
 (c) alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (d) -CN;  
 (e) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, o  
 40 (f) -arilo C<sub>6-10</sub>.

Una realización de esta descripción se realiza mediante la fórmula estructural I:



45 donde Ar se selecciona del grupo que consiste en

- 50 (1) fenilo,  
 (2) indol,  
 (3) indazol, y  
 (4) bifenilo,

donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R<sup>a</sup> y todas las demás variables son como se ha descrito anteriormente.

55

En una realización, la invención está dirigida a compuestos radiomarcados de fórmula I, por ejemplo compuestos marcados con  $^{11}\text{C}$  o  $^{18}\text{F}$ .

5 La presente invención también se dirige a compuestos de fórmula I para su uso en un método para la obtención de imágenes cuantitativas de PDE10 en un mamífero que comprende administrar a un mamífero que necesita dicha imagen una cantidad eficaz del compuesto radiomarcado de la presente invención.

10 La presente invención también está dirigida a un compuesto de fórmula I para su uso en la obtención de imágenes cuantitativas de tejidos que llevan PDE10 en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesita la obtención de dicha imagen una cantidad eficaz del compuesto radiomarcado de la presente invención.

15 La presente invención también está dirigida a un compuesto de fórmula I para su uso en un método para la obtención de imágenes cuantitativa de PDE10 en tejidos de una especie de mamífero que comprende administrar a la especie de mamífero que necesita dicha formación de imágenes una cantidad eficaz del compuesto radiomarcado de la presente invención.

20 La presente invención también se dirige a un compuesto de fórmula I para su uso en un método para la obtención de imágenes cuantitativas de PDE10 en el cerebro en un mamífero que comprende administrar a un mamífero que necesita dicha imagen una cantidad eficaz del compuesto radiomarcado de la presente invención.

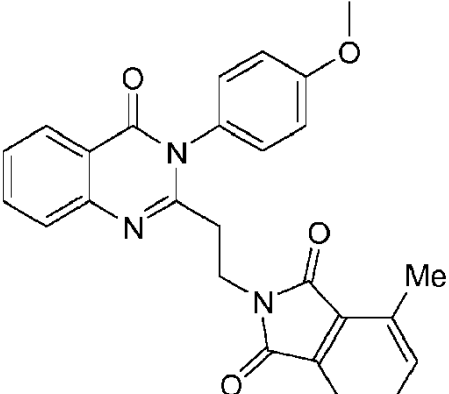
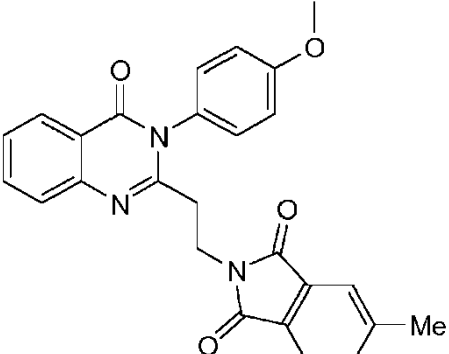
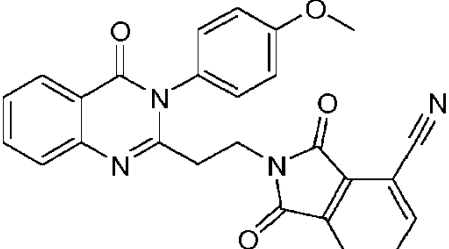
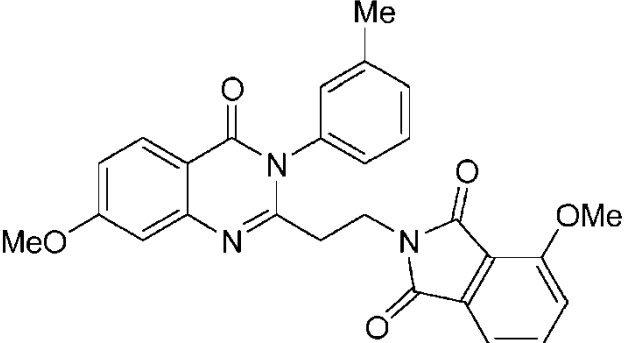
En una realización específica, los compuestos radiomarcados son para su uso en un ser humano.

25 Ejemplos de compuestos de la invención hechos de acuerdo con los esquemas y ejemplos siguientes. Solo los compuestos que entran dentro del alcance de las reivindicaciones son parte de la invención.

TABLA 1

Comp.	Estructura	Nombre	LRMS o HRMS $m/z$ (M + H)
1-2		2-[2-(3-biphenil-3-il-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il) etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	472 encontrado, 472 requerido.
1-3		2-[2-[7-cloro-3-(4-metilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	444 encontrado, 444 requerido.

(continuación)

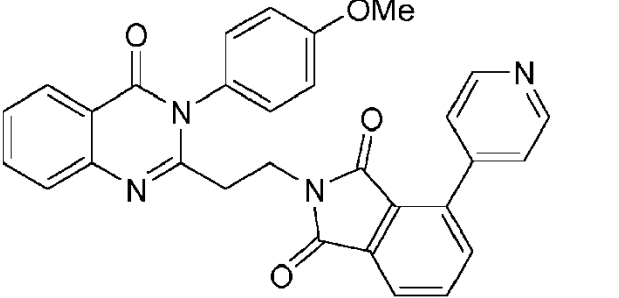
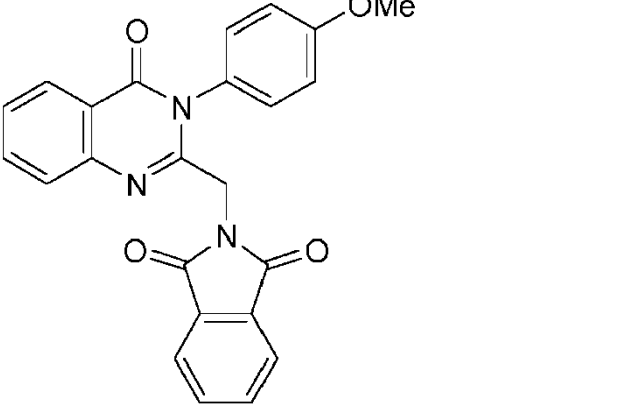
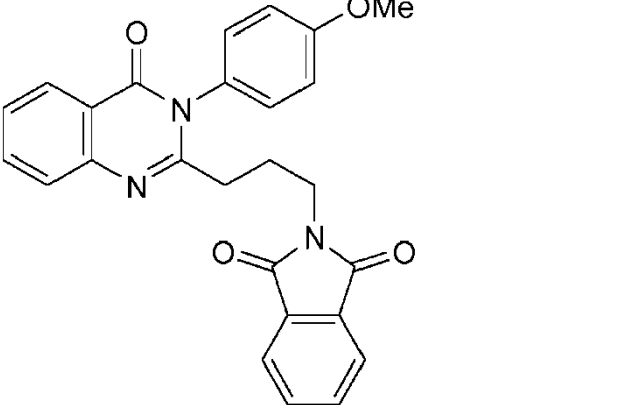
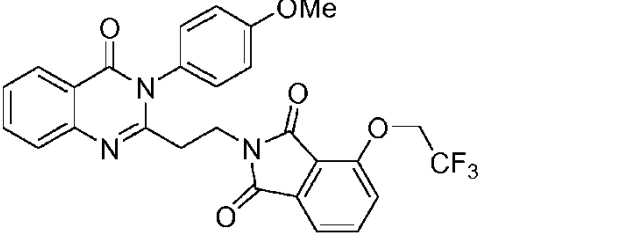
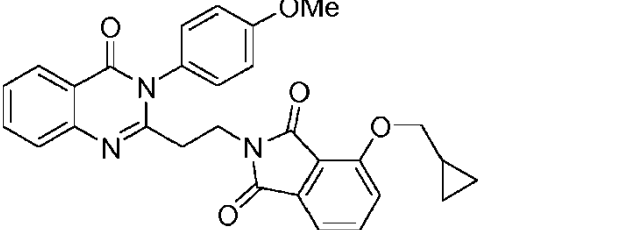
Comp.	Estructura	Nombre	LRMS o HRMS $m/z$ (M + H)
1-4		2-{2-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] etil}-4-metil-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	440,1603 encontrado, 440,1605 requerido.
1-5		2-{2-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] etil}-5-metil-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	440,1600 encontrado, 440,1605 requerido.
1-6		2-{2-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] etil}-1,3-dioxoisoindolin-4-carbonitrilo	451,1411 encontrado, 451,1401 requerido.
1-7		4-metoxi-2-{2-[7-metoxi-3-(3-metilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	470,1708 encontrado, 470,1710 requerido.

(continuación)

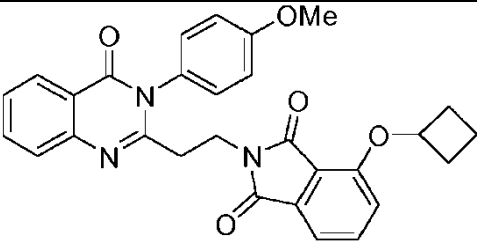
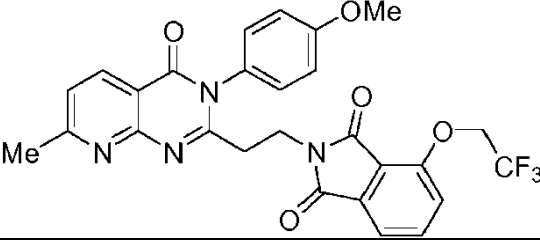
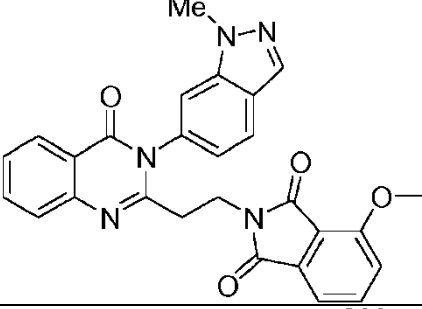
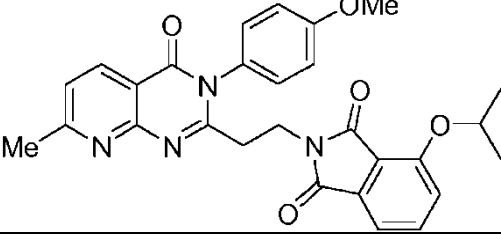
Comp.	Estructura	Nombre	LRMS o HRMS $m/z$ (M + H)
1-8		4-metoxi-2-{2-[3-(4-metoxifenil)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	470,1709 encontrado, 470,1710 requerido.
1-12		2-(2-{3-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il} etil)-4-isopropoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	516,1921 encontrado, 516,1929 requerido.
1-13		2-{2-[3-(1H-indol-6-il)-7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] etil}-4-isopropoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	523,1982 encontrado, 523,1976 requerido.
1-14		4-isopropoxi-2-{2-[7-metoxi-3-(3-metilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	498,2024 encontrado, 498,2023 requerido.
1-15		2-{2-[3-(1H -indazol-6-il)-4-oxo-3,4-dihidropirido [2,3-d] pirimidin-2-il] etil}-4-isopropoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	495,1784 encontrado, 495,1775 requerido.



(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	LRMS o HRMS <i>m/z</i> (M + H)
1-16		2-{2-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] etil}-4-piridin-4-il-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	503,1707 encontrado, 503,1714 requerido.
1-17		2-{[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	412,1292 encontrado, 412,1292 requerido.
1-18		2-{3-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] propil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	440,1592 encontrado, 440,1605 requerido.
1-19		2-{2-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] etil}-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	542,1419 encontrado, 542,1428 requerido.
1-20		4-(ciclopropilmetoxi)-2-{2-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	496,1862 encontrado, 496,1867 requerido.

(continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	LRMS o HRMS <i>m/z</i> (M + H)
1-21		4-(ciclobutiloxi)-2-{2-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	496,1859 encontrado, 496,1867 requerido.
1-22		2-{2-[3-(4-metoxifenil)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidropirido [2,3-d] pirimidin-2-il] etil}-4-(2,2) 2-trifluoroetoxi)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	539,1528 encontrado, 539,1537 requerido.
1-23		4-metoxi-2-{2-[3-(1-metil-1H-indazol-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	480,1656 encontrado, 480,1666 requerido.
1-24		2-{2-[3-(4-metoxifenil)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidropirido [2,3-d] pirimidin-2-il] etil}-4-(propan-2-yloxi)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	499,1973 encontrado, 499,1976 requerido.

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Cuando cualquier variable (por ejemplo, arilo, heterociclo, R<sup>a</sup>, etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente, su definición en cada aparición es independiente en cada diferente aparición. Además, las combinaciones de sustituyentes o variables son permitidas solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

10 Cuando R<sup>a</sup> es -O- y está unido a un carbono, se denomina grupo carbonilo y cuando está unido a un nitrógeno (por ejemplo, un átomo de nitrógeno en un grupo piridilo) o un átomo de azufre, se denomina grupo N-óxido y sulfóxido, respectivamente.

15 Como se usa en el presente documento, "alquilo" significa cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo y heptilo. "Alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono a carbono. Los grupos alquenilo preferidos incluyen etenilo, propenilo, butenilo y ciclohexenilo. Preferiblemente, alquenilo es alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>. Alquínulos preferidos son alquínulo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>.

20 "Alquenilo", "alquínulo" y otros términos similares incluyen cadenas de carbono que contienen al menos un enlace C-C insaturado.

Como se usa en el presente documento, "fluoroalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo como se describe en el presente documento que contiene al menos un sustituyente de flúor.

El término "cicloalquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado que contiene un anillo que tiene un número específico de átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

5 El término "C<sub>1-6</sub>" incluye alquilos que contienen 6, 5, 4, 3, 2 o 1 átomos de carbono.

El término "alcoxi" como se usa en el presente documento, solo o en combinación, incluye un grupo alquilo conectado al átomo de conexión oxi. El término "alcoxi" también incluye grupos alquil éter, donde el término "alquilo" se define anteriormente, y "éter" significa dos grupos alquilo con un átomo de oxígeno entre ellos. Los ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, metoximetano (también denominado "dimetil éter") y metoxietano (también denominado "etilmetil éter").

Como se usa en el presente documento, "arilo" significa cualquier anillo de carbono monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 miembros en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de dichos elementos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo o bifenilo.

El término heterociclo, heterociclilo o heterocíclico, como se usa en este documento, representa un anillo heterocíclico bicíclico estable de 5 a 7 miembros o monocíclico de 8 a 11 miembros estable o saturado o insaturado, y que consiste en átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, e incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente se condensa con un anillo de benceno. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que resulta en la creación de una estructura estable. El término heterociclo o heterocíclico incluye restos heteroarilo. Los ejemplos de dichos elementos heterocíclicos incluyen, azepinilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzofurazanilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromanilo, cinolinol, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotiopiranilo, dihidrobenzotiopiranil sulfona, 1,3-dioxolanilo, furilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperdinilo, 2-oxopirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, piridilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolidino, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tienofurilo, tienotienilo y tienilo. Una realización de los ejemplos de dichos elementos heterocíclicos incluye, pero no están limitados a: azepinilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzofurazanilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromanilo, cinolinilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotiopiranilo, dihidrobenzotiopiranil sulfona, furilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperdinilo, 2-oxopirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, piridilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolidino, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tienofurilo, tienotienilo, tienilo y triazolilo.

En ciertas realizaciones, el grupo heterocíclico es un grupo heteroarilo. Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a grupos que tienen de 5 a 14 átomos en el anillo, preferiblemente 5, 6, 9 o 10 átomos en el anillo; que tienen 6, 10 o 14 electrones  $\pi$  compartidos en una disposición cíclica; y que tienen, además de los átomos de carbono, entre uno y aproximadamente tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en los grupos heteroarilo N, O, y S incluyen, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo e isoxazolilo.

En ciertas otras realizaciones, el grupo heterocíclico se condensa con un grupo arilo o heteroarilo. Los ejemplos de dichos heterociclos condensados incluyen tetrahidroquinolinilo y dihidrobenzofuranilo.

El término "heteroarilo", como se usa en este documento, excepto cuando se indica, representa un sistema de anillo monocíclico estable de 5 a 7 miembros o sistema de anillo heterocíclico bicíclico condensado estable de 9 a 10 miembros que contiene un anillo aromático, cualquiera de cuyos anillos puede estar saturado, como piperidinilo, parcialmente saturado o insaturado, como piridinilo, y que consta de átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, e incluir cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente se condensa con un anillo de benceno. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que resulta en la creación de una estructura estable. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo incluyen, benzimidazol, benzisotiazol, benzisoxazol, benzofurano, benzotiazol, benzotiofeno, benzotriazol, benzoxazol, carbolina, cinolina, furano, furazano, imidazol, indazol, indol, indolizina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, quinazolina, quinolina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazina, triazol y N-óxidos de los mismos.

Los ejemplos de heterocicloalquilos incluyen azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo,

tetrahidrofuranilo, imidazolinilo, piperidin-2-ona, piperidin-2-ona y tiomorfolinilo.

El término "heteroátomo" significa O, S o N, seleccionados de forma independiente.

5 Un resto que está sustituido es uno en el que uno o más hidrógenos se han reemplazado independientemente con otro sustituyente químico. Como ejemplo, fenilos sustituidos incluyen 2-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2,4-fluoro-3-propilfenilo. Como otro ejemplo, n-octilos sustituidos incluyen 2,4-dimetil-5-etil-octilo y 3-ciclopentil-octilo. Se incluyen dentro de esta definición son metilenos (-CH<sub>2</sub>-) sustituidos con oxígeno para formar carbonilo (-CO-).

10 A menos que se indique lo contrario, como se emplea en el presente documento, cuando un resto (por ejemplo, cicloalquilo, hidrocarbilo, arilo, alquilo, heteroarilo, heterocíclico, urea, etc.) se describe como "opcionalmente sustituido", se entiende que el grupo tiene opcionalmente de uno a cuatro, preferiblemente de uno a tres, más preferiblemente uno o dos, sustituyentes que no son hidrógeno. Los sustituyentes adecuados incluyen grupos halo, hidroxilo, oxo (por ejemplo, un -CH- anular sustituido con oxo es -C(O)-), nitro, halohidrocarbilo, hidrocarbilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, amino, acilamino, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, aminoalquilo, acilo, carboxi, hidroxialquilo, alcanosulfonilo, arenosulfonilo, alcanosulfonamido, arenosulfonamido, aralquilsulfonamido, alquilcarbonilo, aciloxi, ciano y ureido. Los sustituyentes preferidos, que a su vez no están más sustituidos (a menos que se indique expresamente lo contrario) son:

20 (a) halo, ciano, oxo, carboxi, formilo, nitro, amino, amidino, guanidino y  
 (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alqueno o arilalquil imino, carbamoilo, azido, carboxamido, mercapto, hidroxilo, hidroxialquilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, SO<sub>2</sub> CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>Me, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, ariloxycarbonilo, acilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, acilamino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquiltio, ariltio, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, N-alquilcarbamoilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>, N,N-dialquilcarbamoilo C<sub>2</sub>-C<sub>15</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, aroilo, ariloxi, éter arilalquílico, arilo, arilo condensado a un cicloalquilo o heterociclo u otro anillo arilo, heterociclo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, o cualquiera de estos anillos condensados o espirocondensados a un cicloalquilo, heterociclilo o arilo, en el que cada uno de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más restos enumerados en (a), más arriba.

30 "Halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más dobles enlaces y, por lo tanto, pueden dar lugar a isómeros cis/trans, así como a otros isómeros conformacionales. La presente invención incluye todos estos isómeros posibles, así como mezclas de dichos isómeros, a menos que se indique específicamente lo contrario.

40 Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden aparecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Pueden estar presentes centros asimétricos adicionales dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada uno de dichos centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos y se pretende que todos los isómeros ópticos y diastereómeros posibles en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados se incluyan dentro del ámbito de esta invención. Cualquier fórmula, estructura o nombre de los compuestos descritos en esta memoria descriptiva que no especifiquen una estereoquímica particular están destinados a abarcar cualquiera y todos los isómeros existentes como se ha descrito anteriormente y sus mezclas en cualquier proporción. Cuando se especifica la estereoquímica, se pretende que la invención abarque ese isómero particular en forma pura o como parte de una mezcla con otros isómeros en cualquier proporción.

50 Las síntesis independientes de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas se pueden lograr como se conoce en la técnica mediante la modificación apropiada de la metodología descrita en este documento. Su estereoquímica absoluta puede determinarse por cristalografía de rayos X de productos cristalinos o productos intermedios cristalinos que se derivan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos se pueden separar de modo que los enantiómeros individuales se aíslen. La separación se puede llevar a cabo mediante métodos bien conocidos en la técnica, como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguida de la separación de los diastereómeros individuales mediante métodos convencionales, como la cristalización fraccionada o la cromatografía. La reacción de acoplamiento a menudo es la formación de sales utilizando un ácido o base enantioméricamente puro. Los derivados diastereoméricos se pueden convertir a continuación en los enantiómeros puros por escisión del residuo quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también se puede separar directamente mediante métodos cromatográficos utilizando fases estacionarias quirales, métodos que son bien conocidos en la técnica. Alternativamente, puede obtenerse cualquier enantiómero de un compuesto mediante síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida por métodos bien conocidos en la técnica.

Tal como se utiliza en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencias plurales a menos que el contenido indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un cebador" incluye dos o más de dichos cebadores, la referencia a "un aminoácido" incluye más de uno de dichos aminoácidos, y similares.

5 En una realización, los compuestos de la presente invención pueden marcarse como radiotrazadores para la formación de imágenes *in vitro*. En otra realización, los compuestos de la invención se pueden preparar como marcadores de tomografía por emisión de positrones (PET) para la obtención de imágenes *in vivo* y la cuantificación de PDE10.

10 Los radionúclidos adecuados que pueden incorporarse en los presentes compuestos incluyen, <sup>3</sup>H (también escrito como T), <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>35</sup>S, <sup>125</sup>I, <sup>82</sup>Br, <sup>123</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>75</sup>Br, <sup>15</sup>O, <sup>13</sup>N, <sup>211</sup>At o <sup>77</sup>Br. El radionúclido que se incorpora en los presentes compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación analítica o farmacéutica específica de ese compuesto radiomarcado. Por lo tanto, para la obtención de imágenes *in vitro* de PDE10 y ensayos de competición, 15 generalmente serán más útiles los compuestos que incorporan <sup>3</sup>H, <sup>35</sup>S, <sup>125</sup>I o <sup>82</sup>Br. Para los marcadores PET, se prefieren los compuestos que incorporan un radionúclido seleccionado de <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>123</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>75</sup>Br, <sup>76</sup>Br o <sup>77</sup>Br. En ciertas aplicaciones, también puede ser útil la incorporación de un radionúclido quelante tal como Tc<sup>99m</sup>. En otras aplicaciones, puede ser preferible <sup>18</sup>F sobre <sup>11</sup>C porque con la semi-vida más larga de <sup>18</sup>F, las imágenes pueden llevarse a cabo durante el tiempo suficiente para permitir que se desarrolle una señal más específica y mejorar las 20 condiciones para los estudios de cuantificación de receptores. Los compuestos pueden estar radiomarcados con radionúclidos emisores de positrones o gamma.

Los inhibidores de la PDE10 radiomarcados, cuando se marcan con el radionúclido apropiado, son potencialmente útiles para varias aplicaciones de imágenes *in vitro* y/o *in vivo*. Los ejemplos específicos de posibles aplicaciones de 25 imágenes incluyen, determinar la ubicación, la actividad relativa de y/o cuantificar PDE10, radioinmunoensayos de inhibidores de la PDE10 y autorradiografía para determinar la distribución de PDE10 en un mamífero o en una muestra de órganos o tejidos de los mismos. Mediante el uso de un radiotrazador marcado con flúor-18 o carbono-11 que proporciona una imagen específica de PDE10 en el cerebro y otros tejidos, se puede determinar la dosis necesaria para inhibir eficazmente la enzima PDE10 mediante el bloqueo de la imagen del radiotrazador de PET en seres humanos. 30

En una realización específica, estos inhibidores de la PDE10 radiomarcados, cuando se marcan con el radionúclido emisor de positrones, como <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>15</sup>O y <sup>13</sup>N, son útiles para la toma de imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET) de PDE10 en el cerebro de seres humanos vivos y animales experimentales. Estos inhibidores de 35 la PDE10 radiomarcados se pueden utilizar como herramientas de investigación para estudiar la interacción de los inhibidores de la PDE10 no marcados con la PDE10 *in vivo* a través de la competencia entre el fármaco no marcado y el compuesto radiomarcado para unirse al receptor. Estos tipos de estudios cuantitativos son útiles para determinar la relación entre la ocupación de la PDE10 y la dosis de inhibidor de la PDE10 no marcado, así como para estudiar la duración del bloqueo del receptor por varias dosis del antagonista, agonistas y agonistas inversos de PDE10 no 40 marcados. Como herramienta clínica, los inhibidores de la PDE10 radiomarcados se pueden usar para ayudar a definir una dosis clínicamente eficaz de un inhibidor de la PDE10. En experimentos con animales, los inhibidores de la PDE10 radiomarcados se pueden usar para proporcionar información que es útil para elegir entre los posibles candidatos a fármacos para la selección para el desarrollo clínico. Los inhibidores de la PDE10 radiomarcados también pueden usarse para estudiar la distribución regional y la concentración de la PDE10 en el cerebro humano vivo, así como en el cerebro de animales experimentales vivos y en muestras de tejido. Los inhibidores de la PDE10 radiomarcados también se pueden usar para estudiar enfermedades o cambios relacionados farmacológicamente en las concentraciones de la PDE10. 45

En realizaciones específicas de la invención, pueden usarse los trazadores de PET como los presentes inhibidores de la PDE10 radiomarcados y la tecnología de PET actualmente disponible, pero no están limitados a, obtener la siguiente información: relación entre el nivel de ocupación del receptor por los inhibidores de la PDE10 candidatos y la eficacia clínica en pacientes; selección de dosis para ensayos clínicos de inhibidores de la PDE10 antes del inicio de estudios clínicos a largo plazo; potencias comparativas de inhibidores de la PDE10 estructuralmente nuevos; 50 investigación de la influencia de los inhibidores de la PDE10 sobre la afinidad y densidad del transportador *in vivo* durante el tratamiento de dianas clínicas con inhibidores de la PDE10 y otros agentes; cambios en la densidad y distribución de la PDE10, por ejemplo, 1) durante la etapa activa de una enfermedad o afección psiquiátrica, 2) para la evaluación de la eficacia durante el tratamiento, o 3) durante la remisión; cambios en la expresión y distribución de PDE10 en trastornos del SNC; imágenes de enfermedades neurodegenerativas cuando PDE10 está regulada al alza; imágenes de enfermedades neurodegenerativas cuando PDE10 está involucrada; y similares. 55

Los compuestos de fórmula I marcados con isótopos pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos adjuntos que utilizan reactivos marcados con isótopos apropiados en lugar del reactivo no marcado empleado previamente para producir derivados radiomarcados. En una realización particular, un compuesto de 65 Fórmula I, 2-{2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] etil}-4-isopropoxi-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (D-6), puede marcarse con <sup>11</sup>C, para producir 4-isopropoxi-2-{2-[3-(4-<sup>11</sup>C-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] etil}-

1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (E-1), que a su vez se puede utilizar en estudios de PET. En otra realización, un compuesto de Fórmula I, 2-[2-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] etil]-4-piridin-4-il-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona, se puede marcar y usar en estudios de PET.

5 Los inhibidores de la PDE10 radiomarcados de la presente invención tienen utilidad en la obtención de imágenes de la PDE10 o en la formación de imágenes de diagnóstico con respecto a cualquiera de los trastornos neurológicos y psiquiátricos mencionados asociados con la disfunción de la PDE10.

10 La presente invención también está dirigida a un compuesto de fórmula I para su uso en un método para la obtención de imágenes cuantitativas de PDE10 en un mamífero que comprende administrar a un mamífero que necesita la obtención de dicha imagen cuantitativa una cantidad eficaz del compuesto radiomarcado de la presente invención.

15 La presente invención también se dirige a un compuesto de fórmula I para su uso en un método para obtener imágenes cuantitativas de tejidos que llevan PDE10 en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicha imagen cuantitativa una cantidad eficaz del compuesto radiomarcado de la presente invención.

20 La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula I para su uso en un método para la obtención de imágenes cuantitativas de PDE10 en tejidos de una especie de mamífero que comprende administrar a la especie de mamífero que necesita la obtención de dicha imagen cuantitativa una cantidad eficaz del compuesto radiomarcado de la presente invención.

25 La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula I para su uso en un método para la obtención de imágenes cuantitativas de PDE10 en el cerebro en un mamífero que comprende administrar a un mamífero que necesita la obtención de dicha imagen cuantitativa una cantidad eficaz del compuesto radiomarcado de la presente invención.

30 La presente invención se refiere además a un método para la detección o cuantificación de PDE10 en tejido de mamífero que comprende administrar a un mamífero en el que se desea dicha cuantificación una cantidad eficaz del compuesto radiomarcado de la presente invención.

En una realización específica de la presente invención, el mamífero es un ser humano.

35 Se entenderá que, como se usa en este documento, las referencias a los compuestos de fórmulas estructurales I también incluyen las sales farmacéuticamente aceptables, y también las sales que no son farmacéuticamente aceptables cuando se usan como precursores de los compuestos libres o en otras manipulaciones sintéticas.

40 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de dichas bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre (cúprico y cuproso), férrico, ferroso, litio, magnesio, manganeso (mangánico y manganoso), potasio, sodio, zinc y sales similares. Las realizaciones particulares incluyen las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio.

45 Las sales en forma sólida pueden existir en más de una estructura cristalina, y también puede estar en forma de hidratos. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas naturales sustituidas, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilamino-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina,

50 glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales pueden prepararse a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico y similares.

55 Realizaciones particulares de los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico y tartárico. Se entenderá que, como se usa en el presente documento, las referencias a los compuestos de la presente invención pretenden incluir también las sales farmacéuticamente aceptables.

60 Cuando el compuesto de la presente invención es básico, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichos ácidos incluyen, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico y similares.

65

- El término "composición", como se usa en este documento, pretende abarcar un producto que comprende ingredientes específicos en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Este término en relación con las composiciones farmacéuticas pretende abarcar un producto que comprende uno o más ingredientes activos, y un vehículo opcional que comprende ingredientes inertes, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan al asociar de manera uniforme e íntima el ingrediente activo en asociación con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y a continuación, si es necesario, dar forma al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto objeto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o el estado de las enfermedades.
- Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición hecha combinando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor.
- Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden compuestos de la invención (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) como ingrediente activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos o adyuvantes adicionales. Dichos agentes terapéuticos adicionales pueden incluir, por ejemplo, i) agonistas o antagonistas de opiáceos, ii) antagonistas de los canales de calcio, iii) agonistas o antagonistas de los receptores 5HT, iv) antagonistas de los canales de sodio, v) agonistas o antagonistas de los receptores de NMDA, vi) inhibidores COX-2 selectivos, vii) antagonistas de NK1, viii) medicamentos antiinflamatorios no esteroideos ("AINE"), ix) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ("ISRS") y/o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina ("ISRSN"), x) fármacos antidepresivos tricíclicos, xi) moduladores de norepinefrina, xii) litio, xiii) valproato, xiv) neurontin (gabapentina), xv) pregabalina y xvi) bloqueadores de los canales de sodio. Las presentes composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la ruta más adecuada en cualquier caso dependerá del huésped en particular, y la naturaleza y gravedad de las afecciones para las cuales está siendo administrado el ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.
- Ejemplos de la invención son los compuestos específicos descritos en los Ejemplos y en el presente documento que pueden usarse para tratar un estado de enfermedad o afección asociada con un trastorno neurológico o psiquiátrico.
- "Tratar" o "tratamiento de" un estado patológico incluye: 1) prevenir el estado patológico, es decir, provocar que los síntomas clínicos del estado patológico no se desarrollen en un sujeto que pueda estar expuesto o predispuesto al estado patológico, pero que sin embargo no experimenta o muestra síntomas del estado de la enfermedad; 2) inhibir el estado de la enfermedad, es decir, detener el desarrollo del estado de la enfermedad o sus síntomas clínicos; 3) o aliviar el estado de la enfermedad, es decir, provocar una regresión temporal o permanente del estado de la enfermedad o sus síntomas clínicos.
- El sujeto tratado con los presentes compuestos generalmente es un mamífero, en particular, un ser humano, hombre o mujer, en el que se desea la terapia. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad del compuesto objeto que provocará la respuesta médica o biológica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está buscando el investigador, veterinario, médico u otro clínico. Se reconoce que un experto en la materia puede afectar los trastornos neurológicos y psiquiátricos al tratar a un paciente que padece actualmente los trastornos o al tratar profilácticamente a un paciente que padece dichos trastornos con una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención. Como se usa en este documento, los términos "tratamiento" y "tratar" se refieren a todos los procesos en los que puede haber una desaceleración, interrupción, detención, control o detención de la progresión de los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en este documento, pero no necesariamente indica una eliminación total de todos los síntomas del trastorno, así como la terapia profiláctica para retardar la progresión o reducir el riesgo de las afecciones observadas, particularmente en un paciente que está predispuesto a dicha enfermedad o trastorno.
- La divulgación también incluye compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno neurológico o psiquiátrico asociado con la disfunción de la PDE10 en un paciente tal como un mamífero. Además de los primates, especialmente los seres humanos, se puede tratar otros varios mamíferos con los compuestos de acuerdo con la presente invención.
- Los solicitantes proponen que los inhibidores de la PDE10 y, en particular los inhibidores de la PDE10A, proporcionarán un beneficio terapéutico a aquellos individuos que sufren trastornos psiquiátricos y cognitivos. La distribución única y exclusiva de la PDE10A en las neuronas de la proyección espinal media del cuerpo estriado,

que forman el sitio principal para la entrada cortical y dopaminérgica dentro de los ganglios basales, sugiere que puede ser posible y deseable identificar inhibidores de la PDE10 para mejorar o eliminar la señalización celular no deseada dentro de este sitio. Sin querer limitarse a ninguna teoría, los solicitantes creen que la inhibición de la PDE10A en el cuerpo estriado dará como resultado un aumento de la señalización de AMPc/GMPc y la salida del cuerpo estriado, lo que tiene el potencial de restaurar la inhibición del comportamiento que se altera en enfermedades cognitivas como la esquizofrenia. La regulación e integración de aportes glutamatérgicos y dopaminérgicos mejorará el comportamiento cognitivo, al tiempo que suprime o reduce el comportamiento no deseado. Por lo tanto, la divulgación incluye compuestos de fórmula (I) para su uso en un método para tratar o mejorar enfermedades o afecciones en las que la hipofunción del cuerpo estriado es una característica prominente o en las que la disfunción de los ganglios basales desempeña un papel, como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esquizofrenia, trastornos obsesivo-compulsivos, adicción y psicosis. Otras afecciones para las que los inhibidores descritos en el presente documento pueden tener un efecto deseable y útil incluyen aquellas que requieren una reducción de la actividad y una respuesta reducida a los estimulantes psicomotores o donde sería deseable reducir las respuestas de evitación condicional, que a menudo es predictiva de la actividad antipsicótica clínica.

Como se usa en el presente documento, el término "inhibidor selectivo de la PDE10" se refiere a una molécula orgánica que inhibe eficazmente una enzima de la familia PDE10 en mayor medida que las enzimas de las familias PDE 1-9 o PDE11. En una realización, un inhibidor selectivo de la PDE10 es una molécula orgánica que tiene una  $K_i$  para la inhibición de PDE10 que es menor o aproximadamente una décima parte de una sustancia que es un inhibidor de otra enzima PDE. En otras palabras, la molécula orgánica inhibe la actividad de PDE10 en el mismo grado a una concentración de aproximadamente una décima parte o menos de la concentración requerida para cualquier otra enzima PDE. Preferiblemente, un inhibidor selectivo de la PDE10 es una molécula orgánica, que tiene una  $K_i$  para la inhibición de PDE10 que es menor o aproximadamente una centésima que para una sustancia que es un inhibidor de otra enzima PDE. En otras palabras, la molécula orgánica inhibe la actividad de PDE10 en el mismo grado a una concentración de aproximadamente una centésima parte o menos de la concentración requerida para cualquier otra enzima PDE. Se puede identificar un "inhibidor selectivo de la PDE10", por ejemplo, comparando la capacidad de una molécula orgánica para inhibir la actividad de PDE10 con su capacidad para inhibir las enzimas PDE de las otras familias de PDE. Por ejemplo, una molécula orgánica puede ser analizada por su capacidad para inhibir la actividad de PDE10, así como PDE1A, PDE1B, PDE1C, PDE2A, PDE3A, PDE4A, PDE4B, PDE4C, PDE4D, PDE6A, PDE6B, PDE6C, PDE7B, PDE8A, PDE8B, PDE9A y/o PDE11A.

La divulgación incluye un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar la esquizofrenia o la psicosis en un paciente. El Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye esquizofrenia paranoica, desorganizada, catatónica o no diferenciada y trastornos psicóticos inducidos por sustancias. Como se usa en el presente documento, el término "esquizofrenia o psicosis" incluye el diagnóstico y la clasificación de estos trastornos mentales como se describe en el DSM-IV-TR y el término pretende incluir trastornos similares descritos en otras fuentes. Los trastornos y afecciones abarcados en el presente documento incluyen, pero no están limitados a, afecciones o enfermedades tales como esquizofrenia o psicosis, que incluyen esquizofrenia (de tipo paranoico, desorganizado, catatónico, no diferenciado o residual), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, por ejemplo de tipo delirante o depresivo, trastorno delirante, trastorno psicótico, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general e inducido por sustancias o inducido por drogas (por ejemplo, psicosis inducida por alcohol, anfetamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides, fenciclidina, ketamina y otros anestésicos disociativos y otros psicoestimulantes), trastorno psicosis psicótica, psicosis asociada con trastornos afectivos, psicosis reactiva breve, psicosis esquizoafectiva, trastornos del "espectro de esquizofrenia", como trastornos esquizoides o esquizotípicos de la personalidad, trastornos de la personalidad de tipo paranoico, trastornos de la personalidad de tipo esquizoide, enfermedad asociada con la psicosis (como depresión mayor, trastorno depresivo maníaca (bipolar), enfermedad de Alzheimer y síndrome de estrés posttraumático), incluidos los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia y otras psicosis.

La divulgación también incluye un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar trastornos cognitivos en un paciente. El DSM-IV-TR también proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye trastornos cognitivos que incluyen demencia, delirio, trastornos amnésicos y deterioro cognitivo relacionado con la edad. Como se usa en el presente documento, el término "trastornos cognitivos" incluye el diagnóstico y la clasificación de estos trastornos como se describe en el DSM-IV-TR y el término pretende incluir trastornos similares descritos en otras fuentes. Los trastornos y afecciones incluidos en este documento incluyen, entre otros, trastornos que comprenden como síntoma una deficiencia en la atención y/o cognición, como la demencia (asociada con la enfermedad de Alzheimer, isquemia, demencia por infarto múltiple, traumatismo, tumores intracraneales, traumatismo cerebral, problemas vasculares o apoplejía, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con las drogas, sida, enfermedad del VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt Jacob, hipoxia perinatal, otras afecciones médicas generales o abuso de sustancias), enfermedad de Alzheimer, demencia por infartos múltiples, demencia relacionada con el sida y demencia fronto-temporal, delirio, trastornos amnésicos o deterioro cognitivo relacionado con la edad.

La divulgación también incluye un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar trastornos de



ansiedad en un paciente. El DSM-IV-TR también proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye trastornos de ansiedad como trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo y ataque de pánico. Como se usa en este documento, el término "trastornos de ansiedad" incluye el diagnóstico y la clasificación de estos trastornos mentales como se describe en el DSM-IV-TR y el término pretende incluir trastornos similares descritos en otras fuentes. Los trastornos y afecciones incluidos en el presente documento incluyen, entre otros, trastornos de ansiedad tales como, trastorno de estrés agudo, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, ataque de pánico, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad por separación, fobia social, fobia específica, trastorno de ansiedad inducido por sustancias y ansiedad debido a una afección médica general.

La divulgación también incluye un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar trastornos relacionados con sustancias y conductas adictivas en un paciente. El DSM-IV-TR también proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico o trastorno de ansiedad inducido por abuso de sustancias, y tolerancia, dependencia o abstinencia de sustancias por abuso. Como se usa en este documento, el término "trastornos relacionados con sustancias y conductas adictivas" incluye el diagnóstico y la clasificación de estos trastornos mentales como se describe en el DSM-IV-TR y el término pretende incluir trastornos similares descritos en otras fuentes. Los trastornos y afecciones incluidos en el presente documento incluyen, entre otros, trastornos relacionados con sustancias y conductas adictivas, como delirio inducido por sustancias, demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico o ansiedad, adicción a las drogas, tolerancia y dependencia o abstinencia de sustancias como alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos o ansiolíticos.

La divulgación también incluye un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar la obesidad o trastornos de la alimentación asociados con una ingesta excesiva de alimentos y sus complicaciones asociadas en un paciente. En la actualidad, la obesidad está incluida en la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados (CIE-10) (1992 Organización Mundial de la Salud) como una afección médica general. El DSM-IV-TR también proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye la obesidad en presencia de factores psicológicos que afectan la afección médica. Como se usa en el presente documento, el término "obesidad o trastornos de la alimentación asociados con una ingesta excesiva de alimentos" incluye el diagnóstico y la clasificación de estas afecciones y trastornos médicos descritos en la CIE-10 y el DSM-IV-TR y el término pretende incluir trastornos similares descritos en otras fuentes. Los trastornos y afecciones incluidos en el presente documento incluyen, entre otros, obesidad, bulimia nerviosa y trastornos compulsivos de la alimentación.

La divulgación también incluye un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar trastornos del estado de ánimo y depresivos en un paciente. Como se usa en este documento, el término "trastornos del estado de ánimo y depresivos" incluye el diagnóstico y la clasificación de estas afecciones y trastornos médicos descritos en el DSM-IV-TR y el término pretende incluir trastornos similares descritos en otras fuentes. Los trastornos y afecciones incluidos en el presente documento incluyen, entre otros, trastornos bipolares, trastornos del estado de ánimo que incluyen trastornos depresivos, episodio depresivo mayor de tipo leve, moderado o grave, un episodio de estado de ánimo maníaco o mixto, un episodio de estado de ánimo hipomaníaco, un episodio depresivo con rasgos atípicos, un episodio depresivo con rasgos melancólicos, un episodio depresivo con rasgos catatónicos, un episodio del estado de ánimo con inicio posparto, depresión post-apoplejía; trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno depresivo menor, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo post-psicótico de la esquizofrenia, un trastorno depresivo mayor superpuesto a un trastorno psicótico como trastorno delirante o esquizofrenia, un trastorno bipolar, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, depresión que incluye depresión unipolar, depresión estacional y depresión posparto, síndrome premenstrual (SPM) y trastorno disfórico premenstrual (TDP), trastornos del estado de ánimo debidos a una afección médica general y trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias.

La divulgación también incluye un compuesto de fórmula (I) para su uso en métodos para tratar otros tipos de trastornos cognitivos, de aprendizaje y mentales, incluidos trastornos de aprendizaje, como un trastorno de lectura, un trastorno de matemáticas o un trastorno de expresión escrita, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, deterioro cognitivo relacionado con la edad, trastorno generalizado del desarrollo, incluido el trastorno autista, trastornos de la atención como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y trastorno de la conducta; un trastorno relacionado con el receptor de NMDA, como el autismo, la depresión, el olvido benigno, los trastornos del aprendizaje infantil y lesión cerebral cerrada; un trastorno o afección neurodegenerativa, como la neurodegeneración asociada a un traumatismo cerebral, un derrame cerebral, un infarto cerebral, un ataque epiléptico, una intoxicación por neurotoxinas o una neurodegeneración inducida por hipoglucemia; atrofia multisistema; trastornos del movimiento, como acinesias y síndromes rígidos acinéticos (que incluyen enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo post-encefálico, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, degeneración corticobasal, complejo de parkinsonismo-demencia por ELA y calcificación de los ganglios basales), parkinsonismo inducido por medicamentos (como el parkinsonismo inducido por neurolepticos, el síndrome neuroleptico maligno, la distonía aguda inducida por neurolepticos, la acatisia aguda inducida por neurolepticos, la disquinesia tardía inducida por neurolepticos y el temblor postural inducido por medicamentos), la enfermedad de Huntington, la disquinesia asociada con la terapia de agonistas de la dopamina,

síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia, espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad o debilidad muscular, incluidos temblores; disquinesias incluyendo temblor (como, temblor de reposo, temblor postural, temblor de intención y temblor esencial), síndrome de las piernas inquietas, corea (como corea de Sydenham, enfermedad de Huntington, corea benigna hereditaria, neuroacantocitosis, corea sintomática, corea inducida por medicamentos y hemibalismo), mioclono (incluidos, mioclono generalizado y mioclono focal), tics (incluidos, tics simples, tics complejos y tics sintomáticos), distonía (incluidas, generalizada, idiopática, inducida por fármacos, sintomática, paroximal y focal (como blefarospasmo, oromandibular, espasmódica, tortícolis espasmódica, distonía axial, calambre hemipléjico y distónico del escritor)); incontinencia urinaria; daño neuronal (incluyendo daño ocular, retinopatía o degeneración macular del ojo, tinnitus, pérdida y deterioro de la audición y edema cerebral); emesis y trastornos del sueño, incluyendo insomnio y narcolepsia.

La divulgación también incluye un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar el dolor en un paciente. Las formas de realización particulares del dolor son: dolor óseo y articular (artrosis), dolor por movimientos repetitivos, dolor dental, dolor por cáncer, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia), dolor perioperatorio (cirugía general, ginecológica), dolor crónico y dolor neuropático.

De los trastornos anteriores, el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la depresión, incluida la depresión unipolar, la depresión estacional y la depresión posparto, el síndrome premenstrual (SPM) y el trastorno disfórico premenstrual (TDP), los trastornos de aprendizaje, los trastornos generalizados del desarrollo, incluido el trastorno autista, trastornos de la atención que incluyen trastorno por déficit de atención/hiperactividad, autismo, trastornos de tic, incluyendo trastorno de Tourette, trastornos de ansiedad que incluyen fobia y estrés postraumático, trastornos cognitivos asociados con demencia, demencia por sida, enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Huntington, espasticidad, mioclono, espasmo muscular, tinnitus y deterioro y pérdida de audición son de particular importancia.

La presente divulgación también está dirigida a compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de trastornos neurológicos o psiquiátricos asociados con la disfunción de la PDE10, incluidos los trastornos y afecciones enumerados anteriormente, en seres humanos y animales que comprenden combinar un compuesto de la presente invención con uno o más agentes terapéuticos, vehículos o diluyentes adicionales.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más fármacos diferentes en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las cuales los compuestos de la presente invención o los otros fármacos pueden tener utilidad, donde la combinación de los medicamentos juntos es más segura o más efectiva que cualquiera de los medicamentos solos. Dichos otros medicamentos pueden administrarse, por una ruta y en una cantidad utilizada habitualmente para ello, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Los términos "administración de" y "administrar" un compuesto deben entenderse en el sentido de proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención al individuo que necesita tratamiento.

Cuando un compuesto de la presente invención se usa simultáneamente con uno o más fármacos, puede ser deseable una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria que contenga dichos otros fármacos y el compuesto de la presente invención. Sin embargo, la terapia de combinación también puede incluir terapias en las que el compuesto de la presente invención y uno o más de los otros fármacos se administran en diferentes esquemas superpuestos. También se contempla que cuando se usan en combinación con uno o más ingredientes activos, los compuestos de la presente invención y los otros ingredientes activos se pueden usar en dosis más bajas que cuando se usan cada uno por separado. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o más ingredientes activos, además de un compuesto de la presente invención. Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención no solo con otro compuesto activo, sino también con otros dos o más compuestos activos. Del mismo modo, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos de la presente invención. Dichos otros fármacos pueden administrarse, por una ruta y en una cantidad utilizada habitualmente para los mismos, al mismo tiempo o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o más ingredientes activos, además de un compuesto de la presente invención. La relación en peso del compuesto de la presente invención al segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. En general, se utilizará una dosis efectiva de cada uno. Así, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con otro agente, la relación en peso del compuesto de la presente invención al otro agente generalmente variará desde aproximadamente 1000:1 hasta aproximadamente 1:1000, tal como aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos generalmente también estarán dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, se debe usar una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

En dichas combinaciones, el compuesto de la presente invención y otros agentes activos pueden administrarse por separado o en conjunto. Además, la administración de un elemento puede ser anterior, concurrente o posterior a la administración de otro(s) agente(s).

Por consiguiente, los compuestos objeto se pueden usar solos o en combinación con otros agentes que se sabe que son beneficiosos en las indicaciones objeto u otros fármacos que afectan a los receptores o enzimas que aumentan la eficacia, seguridad, conveniencia o reducen los efectos secundarios o la toxicidad no deseados de los compuestos de la presente invención. El compuesto objeto y el otro agente pueden coadministrarse, ya sea en  
5 terapia concomitante o en una combinación fija.

En una realización, el compuesto objeto puede emplearse en combinación con agentes anti-Alzheimer, inhibidores de beta-secretasa, inhibidores de gamma-secretasa, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, AINE que incluyen ibuprofeno, vitamina E y anticuerpos anti-amiloides.  
10

En otra realización, el compuesto objeto puede emplearse en combinación con sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes contra la ansiedad, ciclopirononas, imidazopiridinas, pirazolopirimidinas, tranquilizantes menores, agonistas y antagonistas de la melatonina, agentes melatonérgicos, benzodiazepinas, barbitúricos, antagonistas de 5HT-2 y similares, tales como: adinazolam, allobarbital, alonimid, alprazolam, amisulpride, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, aripiprazol, antipsicóticos atípicos, bentazepam, benzoctamina, brotizolam, bupropión, buspirona, butabarbital, butalbital, capuride, carbocloral, cloral betaína, hidrato de cloral, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, clordiazepóxido, cloretato, clorpromazina, clozapina, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, estazolam, etchlorvinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flupentixol, flupenazina, flurazepam, fluvoxamitina, fluoxetina, fosazepam, glutetimida, halazepam, haloperidol, hidroxizina, imipramina, litio, lorazepam, lormetazepam, maprotilina, meclocualona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metacualona, midaflur, midazolam, nefazodona, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, olanzapina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, quazepam, quetiapina, reclazepam, risperidona, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, temazepam, tioridazina, tiotixeno, tracazolato, tranilcipromaine, trazodona, triazolam, trepripam, tricetamida, triclofos, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplon, ziprasidona, zolazepam, zolpidem, y sus sales, y combinaciones de los mismos, y similares, o el compuesto objeto pueden administrarse junto con el uso de métodos físicos como  
20 terapia de luz o estimulación eléctrica.

En otra realización, el compuesto objeto puede emplearse en combinación con levodopa (con o sin un inhibidor selectivo de la descarboxilasa extracerebral tal como carbidopa o benserazida), anticolinérgicos tales como biperideno (opcionalmente como su sal de clorhidrato o lactato) y clorhidrato de trihexifenidilo (benzhexol), inhibidores de la COMT, como entacapona, inhibidores de la MOA-B, antioxidantes, antagonistas del receptor de adenosina A2a, agonistas colinérgicos, antagonistas de los receptores de NMDA, antagonistas de los receptores de serotonina y agonistas del receptor de dopamina, como alentemol, bromocriptina, fenoldopam, lisurida, naxagolida, pergolida y pramipexol. Se apreciará que el agonista de la dopamina puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, bromhidrato de alentemol, mesilato de bromocriptina, mesilato de fenoldopam, clorhidrato de naxagolida y mesilato de pergolida. La lisurida y el pramipexol se usan habitualmente en  
30 forma no salina.

En otra realización, el compuesto objeto puede emplearse en combinación con un compuesto de las clases de agente neuroléptico de fenotiazina, tioxanteno, dibenzazepina heterocíclica, butirofenona, difenilbutilpiperidina e indolona. Los ejemplos adecuados de fenotiazinas incluyen clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina y trifluoperazina. Los ejemplos adecuados de tioxantenos incluyen clorprotixeno y tiotixeno.  
45 Un ejemplo de una dibenzazepina es la clozapina. Un ejemplo de una butirofenona es el haloperidol. Un ejemplo de una difenilbutilpiperidina es la pimozida. Un ejemplo de una indolona es molindolona. Otros agentes neurolépticos incluyen loxapina, sulpirida y risperidona. Se apreciará que los agentes neurolépticos cuando se usan en combinación con el compuesto objeto pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, clorhidrato de clorpromazina, besilato de mesoridazina, clorhidrato de tioridazina, maleato de acetofenazina, clorhidrato de flufenazina, enatato de flufenazina, decanoato de flufenazina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de tiotixeno, decanoato de haloperidol, succinato de loxapina y clorhidrato de molindolona. La perfenazina, el clorprotixeno, la clozapina, el haloperidol, la pimozida y la risperidona se usan habitualmente en forma no salina. Por lo tanto, compuesto objeto puede emplearse en combinación con acetofenazina, alentemol, aripiprazol, amisulprida, benzhexol, bromocriptina, biperideno, clorpromazina, clorprotixeno, clozapina, diazepam, fenoldopam, flufenazina, haloperidol, levodopa, levodopa con benserazida, levodopa con carbidopa, lisurida, loxapina, mesoridazina, molindolona, naxagolida, olanzapina, pergolida, perfenazina, pimozida, pramipexol, quetiapina, risperidona, sulpirida, tetrabenazina, trihexifenidilo, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina o ziprasidona.  
50

En otra realización, el compuesto objeto se puede emplear en combinación con un agente antidepresivo o anti-ansiedad, incluidos los inhibidores de la recaptación de norepinefrina (incluidos los tricíclicos de amina terciaria y los tricíclicos de amina secundaria), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de monoaminoxidasa (MAOI), inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa (RIMA), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antagonistas del factor liberador de corticotropina (CRF), antagonistas  $\alpha$ -adrenorreceptores, antagonistas del receptor neurocinina-1, anti-depresivos atípicos, benzodiazepinas, agonistas o antagonistas 5-HT<sub>1A</sub>, especialmente agonistas parciales 5-HT<sub>1A</sub> y antagonistas del factor liberador de corticotropina (CRF). Los agentes específicos incluyen: amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina y trimipramina;  
60

5 amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina; fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina; isocarboxazid, phenelzina, tranilcipromina y selegilina; moclobemida; venlafaxina; duloxetine; aprepitant; bupropión, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina; alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam; buspirona, flesinoxano, gepirona e ipsapirona, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), por rutas de administración por inhalación en aerosol, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica y pueden formularse, solos o juntos, en formulaciones de unidades de dosificación adecuadas que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales apropiados para cada ruta de administración. Además del tratamiento de animales de sangre caliente como ratones, ratas, caballos, vacas, ovejas, perros, gatos, monos, etc., los compuestos de la invención son efectivos para su uso en seres humanos.

15 Las composiciones farmacéuticas destinadas para su uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos  
20 que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Las composiciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que los ingredientes activos se mezclan con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las  
25 que el ingrediente activo se mezcla con agua o medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Las suspensiones acuosas, las suspensiones oleosas, los polvos o los gránulos dispersables, las emulsiones de aceite en agua y la suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril pueden prepararse mediante métodos convencionales conocidos en la técnica.

30 Cuando los compuestos de la invención se usan como marcadores de PET, es preferible que la administración se realice por vía intravenosa. Los radiotrazadores marcados con radionúclidos emisores de positrones generalmente se administran mediante inyección intravenosa dentro de una hora de su síntesis debido a la corta semi-vida de los radionúclidos involucrados, que normalmente es de 20 y 110 minutos para C-11 y F-18, respectivamente. Cuando los inhibidores de la PDE10 radiomarcados de la invención se administran a un sujeto humano, el médico que  
35 prescribe normalmente determinará la cantidad requerida para la obtención de imágenes, y la dosis generalmente variará de acuerdo con la cantidad de emisión del radionúclido utilizado. Los expertos en la materia apreciarán que en la mayoría de los casos, una cantidad efectiva será la cantidad de compuesto suficiente para producir emisiones en el rango de aproximadamente 1-5 mCi. La masa asociada con un marcador PET se encuentra en la forma del isótopo natural, por ejemplo,  $^{12}\text{C}$  para un trazador de PET  $^{11}\text{C}$  y  $^{19}\text{F}$  para un trazador de PET  $^{18}\text{F}$ , respectivamente.  
40 Esta masa comprende de aproximadamente 1  $\mu\text{g}$  a aproximadamente 50  $\mu\text{g}$  de un inhibidor de la PDE10 radiomarcado para evitar una inhibición significativa de la PDE10.

45 El siguiente procedimiento ilustrativo puede utilizarse al realizar estudios de imágenes de PET en pacientes en un entorno clínico. El sujeto humano no está medicado o está premedicado con un inhibidor de la PDE10 no marcado u otra intervención farmacológica algún tiempo antes del día del experimento y se mantiene en ayunas durante al menos 12 horas, permitiendo la ingesta de agua a voluntad. Se inserta un catéter venoso de 20 G de dos pulgadas en la vena cubital contralateral para la administración de radiotrazadores. La administración del trazador de PET a menudo está programada para coincidir con el tiempo de concentración máxima ( $T_{\text{máx}}$ ) o mínima ( $T_{\text{mín}}$ ) del inhibidor de la PDE10 (u otro compuesto de intervención) en la sangre.  
50

El sujeto humano se coloca en la cámara PET y se administra una dosis de trazador de [ $^{11}\text{C}$ ] Ejemplo 5 (<20 mCi) a través de un catéter iv. Se toman muestras de sangre arterial o venosa en intervalos de tiempo apropiados a lo largo de la exploración PET para analizar y cuantificar la fracción de [ $^{11}\text{C}$ ] (Ejemplo 5) no metabolizado en plasma. Las imágenes se obtienen durante hasta 120 minutos. Diez minutos después de la inyección del radiotrazador y al final  
55 de la sesión de obtención de imágenes, se obtienen muestras de sangre de 1 ml para determinar la concentración plasmática de cualquier inhibidor de la PDE10 no marcado (u otro compuesto de intervención) que se haya administrado antes del marcador PET.

60 Las imágenes tomográficas se obtienen a través de la reconstrucción de la imagen. Para determinar la distribución del radiotrazador, se dibujan regiones de interés (ROI) en la imagen reconstruida, que incluyen, entre otras, el cuerpo estriado, el cerebelo y otras regiones o áreas específicas del cerebro del sistema nervioso central. Las captaciones de radiotrazadores a lo largo del tiempo en estas regiones se utilizan para generar curvas de actividad en el tiempo (TAC), incluidas las obtenidas en ausencia de cualquier intervención o en presencia de inhibidores de la PDE10 u otros compuestos de intervención en los diversos paradigmas de dosificación examinados. Los datos se expresan como radiactividad por unidad de tiempo por unidad de volumen (dosis inyectada de  $\mu\text{Ci}/\text{cc}/\text{mCi}$ ). Los  
65 datos de TAC se procesan con varios métodos bien conocidos en el campo para producir parámetros cuantitativos,

como el potencial de unión (BP), que son proporcionales a la densidad de PDE10 desocupada. La inhibición de la PDE10 se calcula en función del cambio del BP en presencia de inhibidores de la PDE10 en los diversos paradigmas de dosificación en comparación con el BP en el estado no medicado. Las curvas de inhibición se generan al representar los datos anteriores frente a la dosis (concentración) de los inhibidores de la PDE10. Se obtienen valores de ID<sub>50</sub> ajustando las curvas de tasa de dosis/inhibición con la siguiente ecuación:

$$B = A_0 - A_0 * I / (ID_{50} + I) + NS$$

donde B es el % de dosis/g de radiotrazador en tejidos para cada dosis de candidato clínico, A<sub>0</sub> es el radiotrazador unido específicamente en un tejido en ausencia de inhibidores de la PDE10, I es la dosis inyectada de antagonista, ID<sub>50</sub> es la dosis del compuesto que inhibe el 50 % de la unión del radiotrazador específico a PDE10, y NS es la cantidad de radiotrazador de unión no específica.

Los compuestos objeto además son útiles en un método para la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones indicados en el presente documento. La dosis del ingrediente activo en la composición puede variar. Sin embargo, es necesario que la cantidad del ingrediente activo sea tal que se obtenga una forma de dosificación adecuada. El ingrediente activo se puede administrar a pacientes (animales y seres humanos) que necesiten dicho tratamiento en dosis que proporcionen una eficacia farmacéutica óptima. La dosis seleccionada depende del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración y de la duración del tratamiento. La dosis variará de un paciente a otro dependiendo de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad, el peso del paciente, las dietas especiales a las que se adhiera el paciente, la medicación concurrente, y otros factores que los expertos en la materia reconocerán. Generalmente, se administran al paciente niveles de dosificación entre 0,01 y 10 mg/kg de peso corporal al día, por ejemplo, seres humanos y seres humanos ancianos. El intervalo de dosificación generalmente será de aproximadamente 0,5 mg a 1,0 g por paciente al día, que se puede administrar en dosis únicas o múltiples. En una realización, el intervalo de dosificación será de aproximadamente 0,5 mg a 500 mg por paciente al día; en otra realización, de aproximadamente 0,5 mg a 200 mg por paciente al día; y en otra realización más, de aproximadamente 5 mg a 50 mg por paciente al día. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden proporcionarse en una formulación de dosificación sólida que comprende de aproximadamente 0,5 mg a 500 mg de ingrediente activo, o que comprende de aproximadamente 1 mg a 250 mg de ingrediente activo. La composición farmacéutica se puede proporcionar en una formulación de dosificación sólida que comprende aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg o 250 mg de ingrediente activo. Para administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 mg del ingrediente activo, tales como 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250., 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 y 1000 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente a tratar. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferiblemente en un régimen de una o dos veces al día.

Los compuestos de los siguientes ejemplos tenían actividad para inhibir la enzima PDE10 humana como se describe en el ensayo biológico que sigue, generalmente con una Ki de menos de aproximadamente 1 µM. Muchos de los compuestos dentro de la presente invención tenían actividad para inhibir la enzima PDE10 humana en el ensayo mencionado anteriormente, generalmente con una Ki de menos de aproximadamente 0,1 µM. Dicho resultado es indicativo de la actividad intrínseca de los compuestos en uso como inhibidores de la enzima PDE10. En general, un experto en la materia apreciará que se considera que una sustancia inhibe eficazmente la actividad de PDE10 si tiene una Ki de menos de o aproximadamente 1 µM, preferiblemente de menos de o aproximadamente 0,1 µM.

En la siguiente tabla, la Ki de PDE10 es una medida de la capacidad del compuesto de prueba para inhibir la acción de la enzima PDE10. Para determinar la selectividad de los compuestos de prueba para PDE10, se determinó la Ki del compuesto para las PDE 1-5, 7-9 y 11.

TABLA 2

Comp.	Ki de PDE10
<u>A-1</u>	87 nM
<u>B-2</u>	22 nM
<u>B-3</u>	2,0 nM
<u>C-2</u>	1,8 nM
<u>D-5</u>	0,83 nM
<u>D-6</u>	0,28 nM
<u>D-7</u>	0,15 nM
<u>F-1</u>	140 nM
<u>G-1</u>	0,10 nM
<u>G-2</u>	0,024 nM
<u>1-1</u>	39 nM
<u>1-2</u>	14 nM
<u>1-3</u>	77 nM
<u>1-4</u>	61 nM

(continuación)

Comp.	Ki de PDE10
1-5	26 nM
1-6	33 nM
1-7	0,7 nM
1-8	1,2 nM
1-9	39 nM
1-10	48 nM
1-11	0,56 nM
1-12	0,19 nM
1-13	0,055 nM
1-14	0,077 nM
1-15	0,48 nM
1-16	0,073 nM
1-17	1900 nM
1-18	219 nM

### Preparación de compuestos

5 Varios métodos para preparar los compuestos de esta invención se ilustran en los siguientes Esquemas y Ejemplos. Los materiales de partida y los intermedios requeridos en algunos casos están disponibles en el mercado, o pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía o como se ilustra en el presente documento. Los compuestos de esta invención se pueden preparar empleando reacciones como se muestra en los siguientes esquemas, además de otras manipulaciones convencionales que se conocen en la bibliografía o se ejemplifican en los procedimientos experimentales. La numeración de los sustituyentes, como se muestra en los esquemas, no se correlaciona necesariamente con la utilizada en las reivindicaciones y, a menudo, por claridad, se muestra un solo sustituyente unido al compuesto en el que se permiten múltiples sustituyentes según las definiciones anteriores. Las reacciones utilizadas para generar los compuestos de esta invención se preparan empleando las reacciones que se muestran en los esquemas y ejemplos de este documento, además de otras manipulaciones convencionales como la hidrólisis de ésteres, la escisión de grupos protectores, etc., como se puede conocer de la bibliografía o se ejemplifica en los procedimientos experimentales. Los materiales de partida se fabrican de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica o como se ilustra en este documento.

20 En algunos casos, el producto final puede modificarse aún más, por ejemplo, mediante la manipulación de sustituyentes. Estas manipulaciones pueden incluir, pero no están limitados a, reacciones de reducción, oxidación, alquilación, acilación e hidrólisis que son habitualmente conocidas por los expertos en la materia. En algunos casos, el orden para llevar a cabo los esquemas de reacción anteriores puede variar para facilitar la reacción o evitar productos de reacción no deseados. Los siguientes ejemplos se proporcionan para que la invención se entienda mejor.

25

### Ejemplos

Las siguientes abreviaturas se usan en este documento: Me: metilo; Et: etilo; t-Bu: *terc*-butilo; Ar: arilo; Ph: fenilo; Bn: bencilo; Ac: acetilo; THF: tetrahidrofurano; DEAD: dietilazodicarboxilato; DIPEA: N,N-diisopropiletilamina; DMSO: dimetilsulfóxido; EDC: N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; HOAT: 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol; HOBT: hidrato de hidroxibenzotriazol; Boc: *terc*-butiloxi carbonilo; Et<sub>3</sub>N: trietilamina; DCM: diclorometano; DCE: dicloroetano; BSA: albúmina de suero bovino; TFA: ácido trifluoroacético; DMF: N,N-dimetilformamida; MTBE: metil *terc*-butil éter; SOCl<sub>2</sub>: cloruro de tionilo; CDI: carbonil diimidazol; rt: temperatura ambiente; HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento.

35

Varios métodos para preparar los compuestos de esta invención se ilustran en los siguientes Esquemas y Ejemplos. Los materiales de partida se fabrican de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica o como se ilustra en este documento. En algunos casos, el producto final puede modificarse aún más, por ejemplo, mediante la manipulación de sustituyentes. Estas manipulaciones pueden incluir, pero no están limitadas a, reacciones de reducción, oxidación, alquilación, acilación e hidrólisis que son habitualmente conocidas por los expertos en la materia. En algunos casos, el orden de llevar a cabo los esquemas y ejemplos de reacción anteriores puede variar para facilitar la reacción o evitar productos de reacción no deseados.

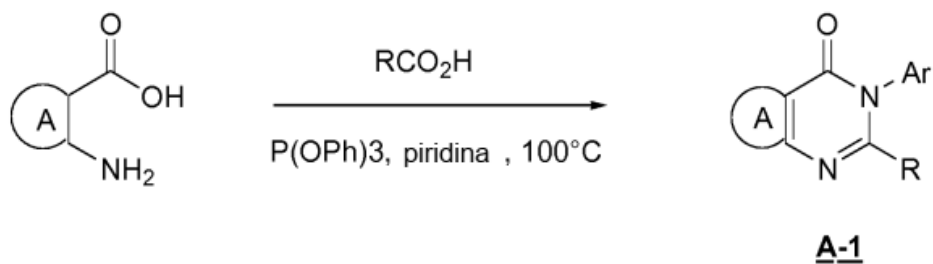
### Esquemas generales

45

Los compuestos objeto de la invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas generales. De acuerdo con el Esquema A, el ácido antranílico (o alternativamente un 1-amino-2-carboxi-heterociclo) se puede acoplar en un reactor a un ácido carboxílico alifático con trifenilfosfito, seguido de la adición de anilina (o un heterociclo sustituido con amino) para proporcionar los compuestos A-1 de la presente invención.

50

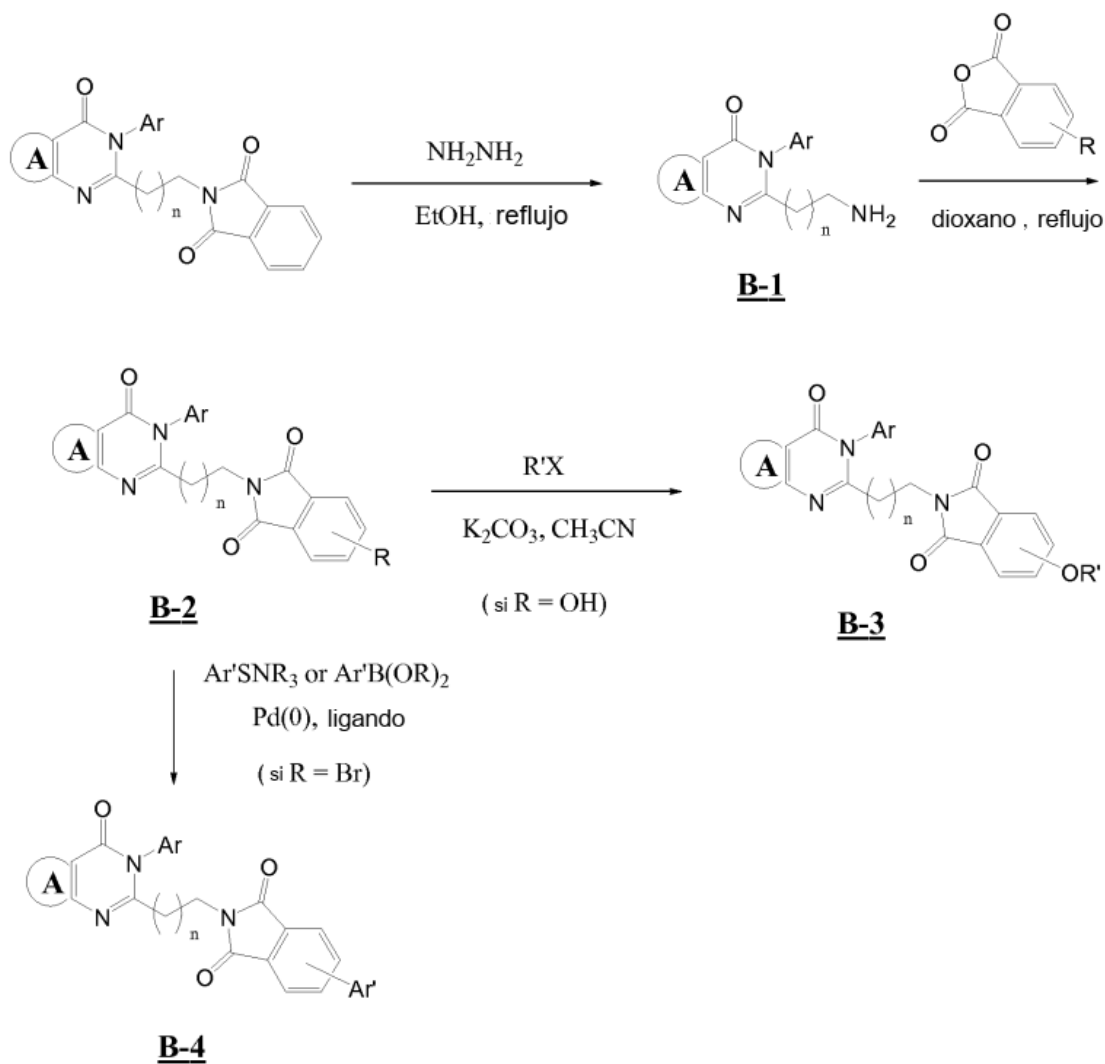
Esquema A



- 5 En el Esquema B, si el grupo R de A-1 contiene una ftalimida, se puede eliminar a reflujo en EtOH con hidracina para proporcionar la amina primaria B-1. Esto se puede convertir en ftalimida B-2 sustituida por reflujo en dioxano con el anhídrido ftálico apropiado. Si B-2 contiene un grupo nucleófilo (como un fenol), puede funcionalizarse aún más mediante alquilación para proporcionar B-3. Si B-2 contiene un bromuro de arilo, puede reaccionar bajo las condiciones de Suzuki o Stille para proporcionar B-4.

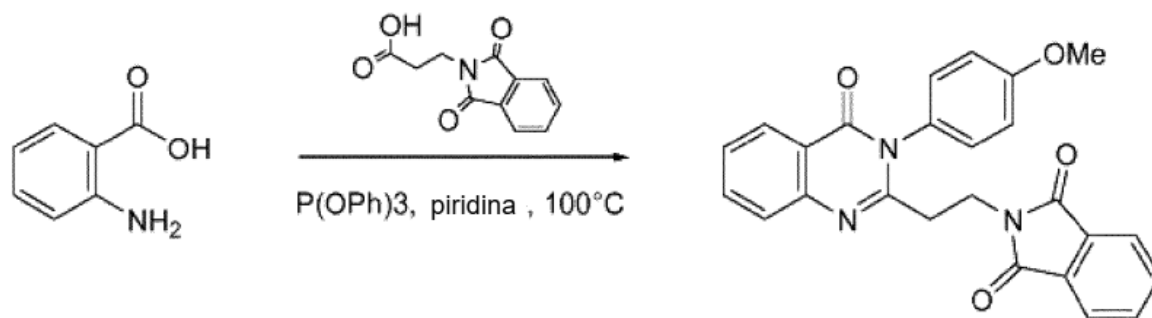
10

Esquema B



- 15 A continuación, solo los ejemplos incluidos en el alcance de las reivindicaciones son parte de la invención.

**Ejemplo 1**

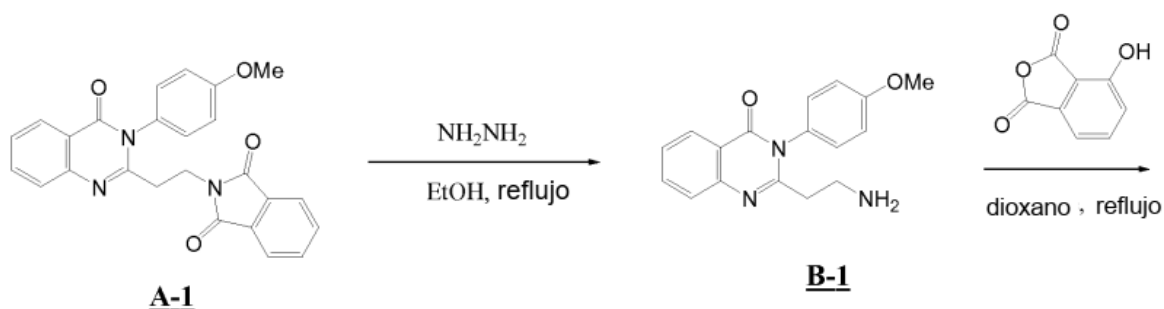
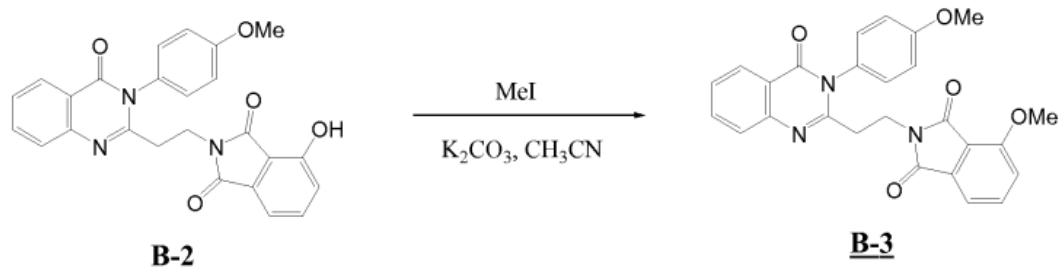
**A-1**

2-{2-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (A-1)

- 5 Se disolvieron ácido antranílico (2,0 g, 14,6 mmol), ácido 3-ftalimidopropiónico (3,2 g, 14,6 mmol) y trifetilfosfito (4,0 ml, 15,3 mmol) en piridina (20 ml) y se calentaron en un tubo sellado a 100 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el tubo se abrió, se añadió *p*-anisidina (2,7 g, 21,9 mmol) y se calentó a 100 °C durante 4 horas. La piridina se eliminó por destilación azeotrópica con tolueno, y el residuo se suspendió en CHCl<sub>3</sub> y tolueno. Los sólidos que se desprendieron se eliminaron, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con elución en gradiente (del 0 al 100 % de EtOAc en hexanos). Un sólido blanco precipitó de varias de las fracciones que se aislaron por filtración para proporcionar A-1 (2,23 g, 36 %). Datos para A-1: LRMS: M + H calculados para C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 426,14; Encontrado: 426,16.

**Ejemplo 2**

15

**A-1****B-1****B-2****B-3**

2-(2-aminoetil)-3-(4-metoxifenil) quinazolin-4(3H)-ona (B-1)

- 20 A una suspensión de A-1 (2,23 g, 5,2 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió hidrazina (495 µl, 15,7 mmol) y aproximadamente 100 µl de agua y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se eliminaron y el filtrado se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se suspendió en EtOAc (150 ml) y los sólidos se filtraron de nuevo. El filtrado se concentró para proporcionar B-1 (1,5 g, rendimiento del 97 %) como un semisólido beige. Datos para B-1: LRMS: M + H calculado para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 296,13; Encontrado: 296,25.

25

4-hidroxi-2-{2-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (B-2)

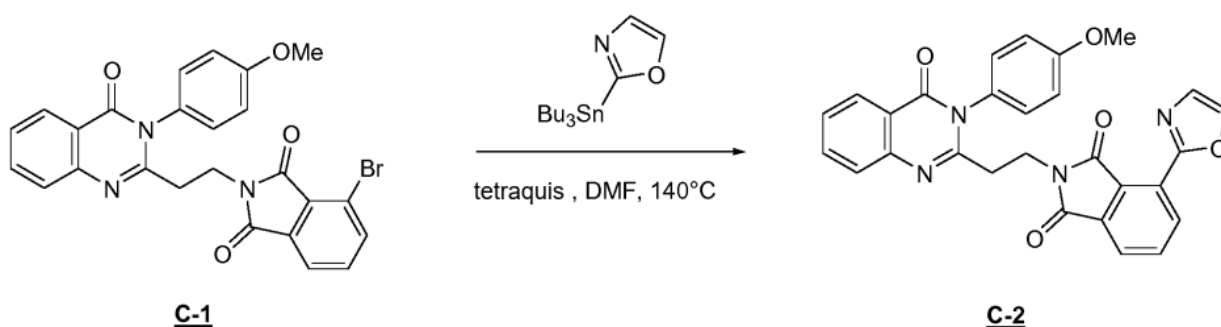


5 A una solución de B-1 (155 mg, 0,52 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió anhídrido 3-hidroxiftálico (86 mg, 0,52 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante la noche. Se eliminaron los disolventes, el residuo se disolvió en CHCl<sub>3</sub>, y se purificaron por cromatografía en columna (del 0 al 100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar B-2 (135 mg, 58 %) como un sólido de color naranja pálido. Datos para B-2: HRMS (ES): M + H calculado para C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 442,1397; Encontrado: 442,1394.

4-metoxi-2-{2-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (B-3)

10 A una solución de B-2 (39 mg, 0,088 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (2 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (86 mg, 0,27 mmol) y yodometano (8,3 ml, 0,14 mmol). El vial se selló y se calentó a 65 °C durante 1 hora. Los sólidos se separaron por filtración, el disolvente se eliminó, y el residuo se disolvió en CHCl<sub>3</sub>, y se purificaron por cromatografía en columna (del 0 al 100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar B-3 (18 mg, 45 %) como un sólido blanco. Datos para B-3: HRMS (ES): M + H calculado para C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 456,1554; Encontrado: 456,1554.

15 **Ejemplo 3**

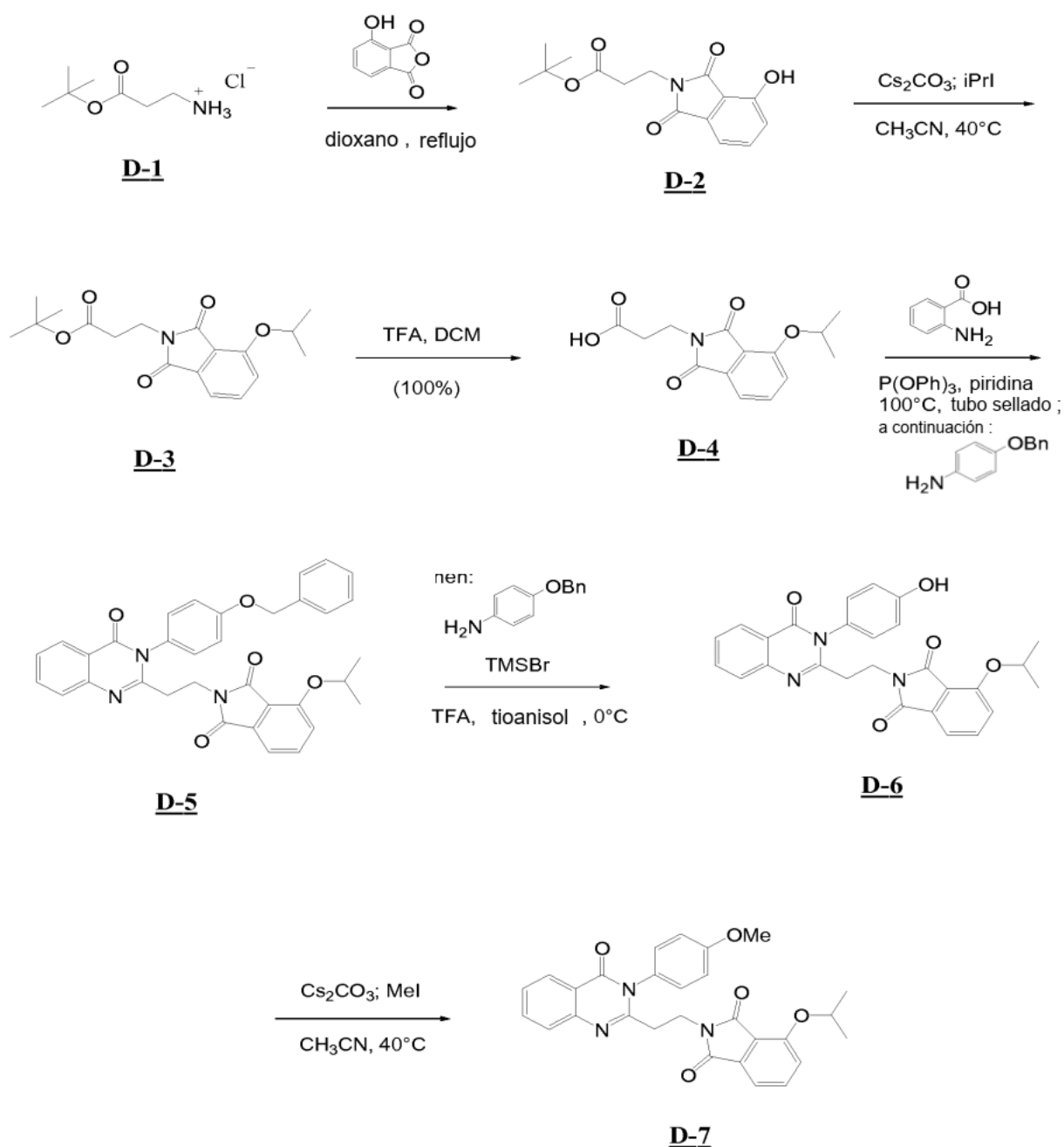


2-{2-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] etil}-4-(1,3-oxazol-2-il)-1H-isoindol 1,3(2H)-diona (C-2)

20 Se selló una solución de C-1 (50 mg, 0,1 mmol), 2-(tri-*n*-butilestannil) oxazol (43 mg, 0,12 mmol) y tetraquis (trifenilfosina) de paladio (0) (11,5 mg, 10 μmol) en un vial de microondas y se calienta en un reactor de microondas a 140 °C durante 20 minutos. El residuo se cargó directamente en una columna de sílice y se purificó por cromatografía en columna (del 0 al 100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar C-2 (32 mg, 66 %) en forma de un caramelo sin color. Datos para C-2: HRMS (ES): M + H calculado para C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 493,1506; Encontrado: 493,1515.

25

## Ejemplo 4

5 3-(4-hidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) propanoato de *terc*-butilo (D-2)

D-1 (2,0 g, 11,01 mmol) y anhídrido 3-hidroxitálico (1,9 g, 11,56 mmol) se suspendieron en dioxano (10 ml). Se añadió TEA (4,6 ml, 33 mmol) a la suspensión y se calentó a 50 °C durante la noche. Después de enfriar, la solución se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (100 ml) y salmuera concentrada (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar D-2 (2,1 g, 65,5 % de rendimiento) como un sólido de color blanquecino.

10 3-(4-isopropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) propanoato de *terc*-butilo (D-3)

15 D-2 (1 g, 3,43 mmol) se suspendió en acetonitrilo (25 ml) en un tubo sellado. Mientras se agitaba, se añadieron 2-yodopropano (687 µl, 6,87 mmol) y carbonato de cesio (3,36 g, 10,30 mmol). El tubo se tapó y se calentó a 80 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (100 ml) y salmuera concentrada (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para

proporcionar residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna con elución en gradiente (0-100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar D-3 (835 g, 73,1 %) como un sólido blanco. Datos para D-3: LRMS: M + H calculado para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>: 334,38; Encontrado: 334,49.

5 Ácido 3-(4-isopropoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) propanoico (D-4)

D-3 (835 g, 2,50 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y TFA (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se eliminaron y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. Esto proporcionó D-4 (690 g, 100 %) como un sólido blanquecino. Datos para D-4: LRMS: M + H calculado para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>: 278,27; Encontrado: 278,62.

10 2-(2-[3-(4-(benciloxi) fenil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il) etil]-4-isopropoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (D-5)

Se disolvieron ácido antranílico (1,0 g, 7,29 mmol), D-4 (2,02 g, 7,29 mmol) y trifenilfosfito (2,01 ml, 7,66 mmol) en piridina (20 ml) y se calentaron en un tubo sellado a 100 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se abrió el tubo, se añadió clorhidrato de 4-benciloxianilina (1,89 g, 8,02 mmol) y se reanudó el calentamiento a 100 °C durante 4 horas. La piridina se eliminó por destilación azeotrópica con tolueno, y el residuo se suspendió en CHCl<sub>3</sub> y tolueno. Los sólidos que se desprendieron se eliminaron, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con elución en gradiente (del 0 al 100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar D-5 (1,9 g, 46 %) como un sólido blanco. Datos para D-5: HRMS (ES): M + H calculado para C<sub>34</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 560,2180; Encontrado: 560,2195.

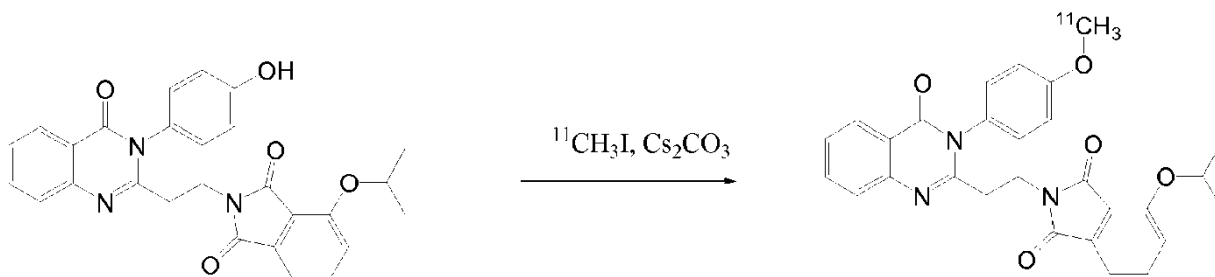
15 2-[2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] etil]-4-isopropoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (D-6)

Se preparó una solución de tioanisol (6 ml, 50,0 mmol) y bromotrimetilsilano (1,62 ml, 12,5 mmol) en TFA (10 ml) a 0 °C. Se añadió D-5 (1,4 g, 2,5 mmol) y se agitó a 0 °C durante 3 horas. La reacción se calentó a continuación a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (200 ml). Después de lavar 2 veces con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (250 ml) seguido de salmuera saturada (250 ml), la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar un residuo bruto. Esto se diluyó con cloroformo y se purificó por cromatografía en columna con elución en gradiente (del 0 al 100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar D-6 (0,575 g, 49 %) como un sólido blanco. Datos para D-6: HRMS (ES): M + H calculado para C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 470,1710; Encontrado: 470,1720.

20 4-isopropoxi-2-[2-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (D-7)

D-6 (35 mg, 0,075 mmol) se suspendió en acetonitrilo (2 ml) en un vial. Mientras se agitaba, se añadieron yodometano (6,99 µl, 0,122 mmol) y carbonato de cesio (73 mg, 0,224 mmol). El vial se tapó y se calentó a 80 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con agua (25 ml), después con salmuera (25 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar el material en bruto. Esto se diluyó con cloroformo y se purificó por cromatografía en columna con elución en gradiente (del 0 al 100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar D-7 (28 mg, 76 %) como un sólido blanco. Datos para D-7: HRMS (ES): M + H calculado para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 484,1867; Encontrado: 484,1858.

35 **Ejemplo 5**



45 **D-6**

**E-1**

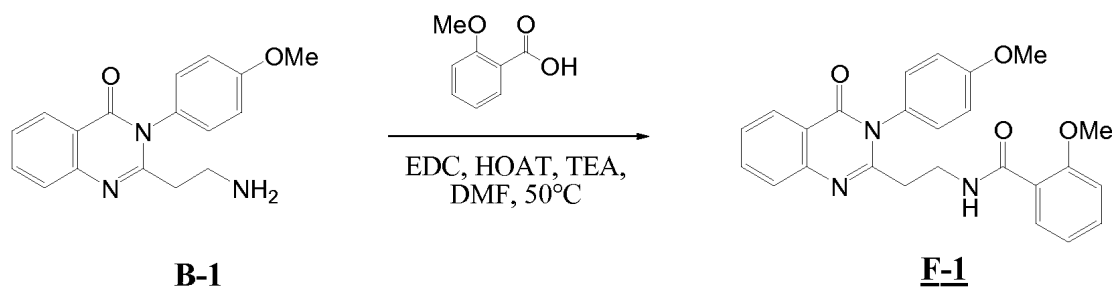
50 4-isopropoxi-2-[2-[3-(4-<sup>11</sup>C-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (E-1)

El [<sup>11</sup>C] CO<sub>2</sub> fue proporcionado por Siemens, North Wales, PA. El [<sup>11</sup>C] CO<sub>2</sub> se convirtió en yoduro de [<sup>11</sup>C] metilo utilizando un sistema TRACERlab FXc de GE Medical Systems. Los procedimientos radioquímicos se llevaron a cabo utilizando un manipulador de líquidos Gilson 233XL. Los radiotrazadores se purificaron mediante HPLC de fase inversa utilizando un controlador Waters 600E y los ciclos de HPLC preparativos se monitorizaron a 254 nm utilizando un detector de UV UV-MII de Pharmacia-Biotech y un detector de fotodiodos Bioscan FlowCount. Las puridades e identidades radioquímicas se determinaron mediante la inyección conjunta con patrones auténticos en un

sistema de HPLC analógico Waters 600E equipado con un detector de UV Waters 996 y un radiodetector de fotodiodos (Bioscan FlowCount).

5 Se burbujeó yoduro de [<sup>11</sup>C] metilo (300 mCi) a través de una mezcla a 0 °C de D-6 (0,3-0,5 mg) en DMF (0,25 ml) que contenía Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (~1 mg). Cuando la cantidad de radioactividad atrapada alcanzó su punto máximo, la mezcla se transfirió a un vial precalentado a 45 °C que contenía Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (~0,5 mg). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 3 minutos, se diluyó con H<sub>2</sub>O (0,5 ml) y se purificó por HPLC (columna Phenomenex Gemini C18 (10 x 150 mm, 5 μm), acetonitrilo (disolvente A) y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 10 mM (disolvente B) en una condición de gradiente lineal de 10 15 minutos que consiste en el 50 % de A/50 % de B al 70 % de A/30 % de B a 5 ml/min. El pico correspondiente a E-1 (tiempo de retención de aproximadamente 9 minutos) se recogió en un matraz de evaporador rotatorio calentado, la mayor parte del disolvente se eliminó al vacío y el resto se transfirió a un vial tapado estéril para dar 56 mCi (19 % sin corregir de [<sup>11</sup>C] Mel) de E-1 con una actividad específica de 3116 Ci/mmol (EOS) y una pureza radioquímica y química >98 %. La pureza radioquímica y química se determinó a 270 nm utilizando una columna Waters XTerra C18 (4,6 x 150 mm, 5 μm), 60 % de acetonitrilo isocrático, 40 % de H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA) a 1 ml/min, lo que 15 proporciona un tiempo de retención de 6 minutos para E-1. La actividad específica se determinó contando una alícuota de E-1 en un calibrador de dosis y determinando la masa por HPLC analítica contra una curva de calibración de masa para D-7.

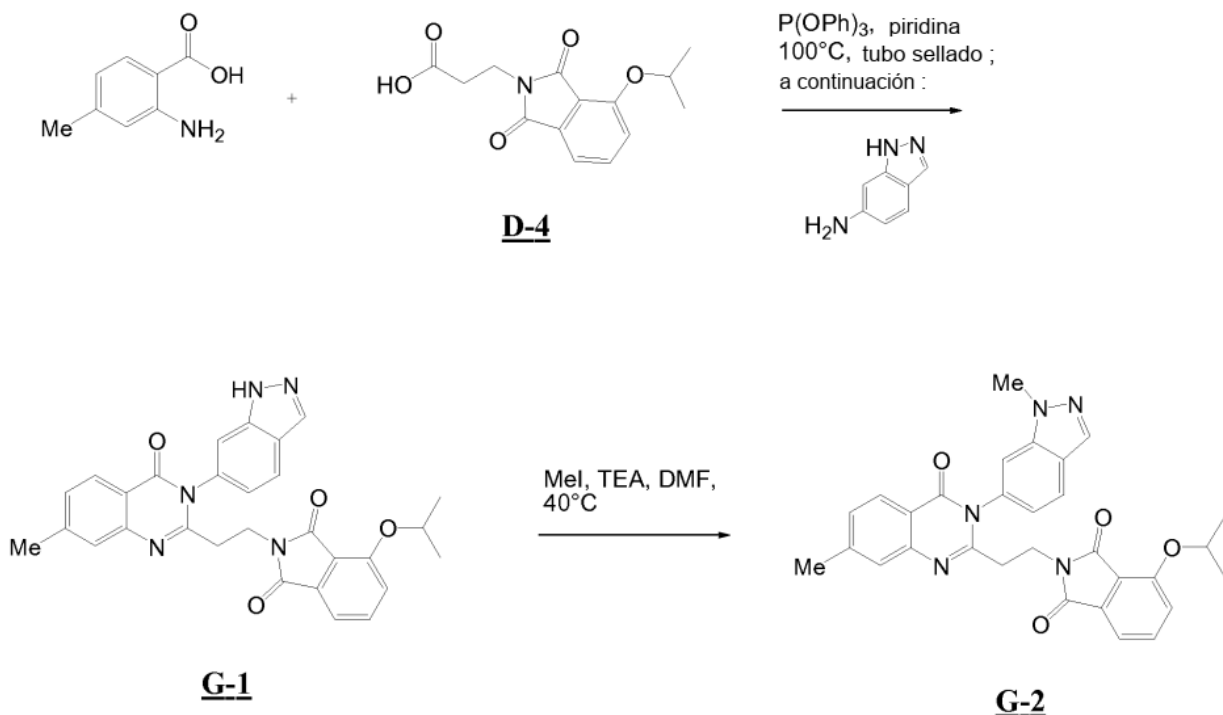
### 20 Ejemplo 6 (ilustrativo)



#### 2-metoxi-N-(2-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] etil} benzamida (F-1)

25 A una solución de B-1 (43 mg, 0,15 mmol) en 1 ml de DMF se le añadió ácido 2-metoxibenzoico (27 mg, 0,18 mmol), HOAT (29 mg, 0,19 mmol), trietilamina (61 μl, 0,4 mmol), y EDC (34 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 3 horas, se vertió en EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró por evaporación rotatoria. El material en bruto se purificó por HPLC de fase 30 inversa (agua/acetonitrilo, 0,1 % de TFA), las fracciones que contenían el producto se basificaron con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo en EtOAc, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar F-1 como una película incolora. Los datos para F-1: HRMS (ES): M + H calculado para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 430,1761; Encontrado: 430,1753.

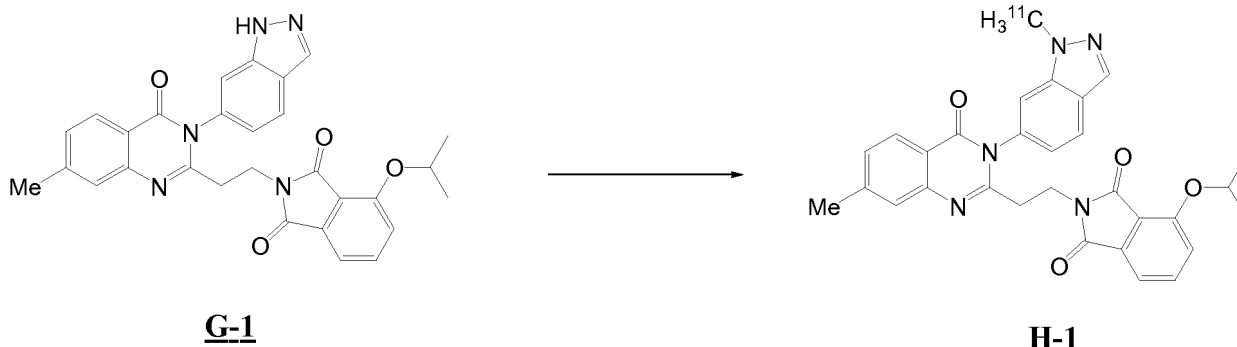
## Ejemplo 7

5 2-{2-[3-(1H-indazol-6-il)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] etil}-4-(propan-2-iloxi)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (G-1)

Se disolvieron ácido 2-amino-4-metilbenzoico (150 mg, 0,99 mmol), D-4 (275 mg, 0,99 mmol) y trifetilfosfito (286  $\mu$ l, 1,1 mmol) en 1 ml de DMF, y se calentaron en un vial sellado a 100 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se abrió el tubo, se añadió 6-aminoindazol (132 mg, 0,99 mmol) y se calentó a 100 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se repartió entre EtOAc y bicarbonato sódico saturado. Después de la separación, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con elución en gradiente [del 0 al 100 % 1:1 (EtOAc/20:1:1 EtOH/NH<sub>4</sub>OH/H<sub>2</sub>O) en hexanos] para proporcionar G-1 (302 mg, 60 %) como un sólido marrón. Los datos para G-1: HRMS (ES): M + H calculado para C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 508,1979; Encontrado: 508,1983.

20 2-{2-[7-metil-3-(1-metil-1H-indazol-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] etil}-4-(propan-2-iloxi)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (G-2)

Una solución de G-1 (150 mg, 0,30 mmol), yodometano (18,5  $\mu$ l, 0,3 mmol) y trietilamina (exceso) en 1 ml de DMF se calentó a 40 °C durante varias horas. La reacción en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O más TFA como modificador) para proporcionar G-2 (26 mg, 34 %), el primer regioisómero de elución, como un sólido blanco. Datos para G-2: LC/MS: rt = 1,3 min; m/z (M + H) = 522,4. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,15 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,4 a 7,25 (m, 4H), 7,15 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 4,1 (m, 2H), 4,1 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 1,4 (dd, 6H) ppm.

**Ejemplo 8**

5 2-[2-[7-metil-3-(1-<sup>11</sup>C-metil-1H-indazol-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil]-4-(propan-2-iloxi)-1H-isindol-1,3(2H)-diona (H-1)

10 El yoduro de [<sup>11</sup>C] metilo se convirtió en triflato de [<sup>11</sup>C] metilo por destilación a través de una columna (~5 x 30 mm) de triflato de plata calentada a 200 °C. El triflato de [<sup>11</sup>C] metilo se burbujeó en una mezcla de G-1 (0,2-0,5 mg) en DMF (0,25 ml) que contenía hidróxido de sodio 1 M (3 µl) a temperatura ambiente. Cuando la cantidad de radioactividad atrapada en la solución alcanzó su punto máximo, la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 min. La mezcla de reacción se diluyó entonces con H<sub>2</sub>O (0,5 ml) y se purificó por HPLC (Phenomenex Synergi Polar-RP 10 x 150 mm, 5 µm), utilizando acetonitrilo (disolvente A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (disolvente B) en condiciones isocráticas del 55 % de A/45 % de B a 5 ml/min. El pico correspondiente a H-1 (tiempo de retención de aproximadamente 10 minutos) se recogió en un matraz, la mayor parte del disolvente se eliminó al vacío y el resto se transfirió a un vial tapado estéril para dar 58 mCi (31 % de rendimiento por integración del cromatograma de HPLC) de H-1 con una actividad específica de 2039 Ci/mmol (EOS) y una pureza radioquímica >98 %.

**Ejemplo 9**

Ejemplo biológico – Ensayo de polarización de la fluorescencia

25 La actividad de los compuestos de acuerdo con la presente invención como inhibidores de la PDE10 se puede determinar fácilmente sin experimentación excesiva utilizando una metodología de polarización de fluorescencia (FP) bien conocida en la técnica (Huang, W., et al., J. Biomol Screen, 2002, 7: 215). En particular, los compuestos de los Ejemplos tenían actividad en ensayos de referencia al mostrar su capacidad para inhibir la hidrólisis del enlace éster fosfato de un nucleótido cíclico. Cualquier compuesto que muestre una K<sub>i</sub> (constante inhibidora) por debajo de 1 µM se consideraría un inhibidor de la PDE10 como se define en este documento.

30 En un experimento típico, la actividad inhibidora de PDE10 de los compuestos de la presente invención se determinó de acuerdo con el siguiente método experimental. La PDE10A2 se amplificó a partir de ADNc de cerebro fetal humano (Clontech, Mountain View, CA) usando un cebador directo correspondiente a los nucleótidos 56-77 de la PDE10A2 humana (N.º de acceso AF127480, Identificador del Genbank 4894716), que contiene una secuencia consenso de Kozak y un cebador inverso correspondiente a los nucleótidos 2406-2413 de la PDE10A2 humana (N.º de acceso AF127480, Identificador del Genbank 4894716). La amplificación con polimerasa Easy-A (Stratagene, La Jolla, CA) se produjo a 95 °C durante 2 minutos, seguido de treinta y tres ciclos a 95 °C durante 40 segundos, 55 °C durante 30 segundos y 72 °C durante 2 minutos 48 segundos. La extensión final se produjo a 72 °C durante 7 minutos. El producto de PCR era TA clonado en pADNc3.2-TOPO (Invitrogen, Carlsbad, CA) de acuerdo con el protocolo convencional.

45 Las células AD293 con un 70-80 % de confluencia se transfectaron transitoriamente con PDE10A2/pADNc3.2-TOPO humano utilizando Lipofectamine 2000 de acuerdo con las especificaciones del fabricante (Invitrogen, Carlsbad, CA). Las células se recogieron 48 horas después de la transfección y se lisaron por sonicación (ajuste de 3, 10 pulsos x 5 s) en un tampón que contenía HEPES 20 mM, EDTA 1 mM y cóctel inhibidor de proteasa (Roche). El lisado se recogió por centrifugación a 75.000 x g durante 20 minutos. El sobrenadante que contenía la fracción citoplásmica se utilizó para evaluar la actividad de PDE10A2.

50 El ensayo de polarización de fluorescencia para las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos se realizó utilizando un kit IMAP® FP suministrado por Molecular Devices, Sunnyvale, CA (producto N.º R8139). La tecnología IMAP® se ha aplicado previamente a los ensayos de fosfodiesterasa (Huang, W., et al., J. Biomol Screen, 2002, 7: 215). Los ensayos se realizaron a temperatura ambiente en placas de microtitulación de 384 pocillos con un volumen de incubación de 20,2 µl. Las soluciones de los compuestos de ensayo se prepararon en DMSO y se diluyeron en serie con DMSO para producir 8 µl de cada una de las 10 soluciones que diferían en una concentración de 3 veces, a 32

diluciones en serie por placa. El 100 % de inhibición se determina utilizando un inhibidor de la PDE10 conocido, que puede ser cualquier compuesto que esté presente a 5000 veces su valor de  $K_i$  en el ensayo descrito a continuación, como la papaverina (véase Siuciak, et al. *Neuropharmacology* (2006) 51: 386-396; Becker, et al. *Behav Brain Res* (2008) 186 (2): 155-60; Threlfell, et al., *J Pharmacol Exp Ther* (2009) 328 (3): 785-795), ácido 2-[4-[piridin-4-il-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-3-il] fenoximetil] quinolina succínico o ácido 2-[4-(1-metil-4-piridin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-fenoximetil] quinolina succínico (véase Schmidt, et al. *J Pharmacol Exp Ther* (2008) 325: 681-690; Threlfell, et al., *J Pharmacol Exp Ther* (2009) 328 (3): 785-795). El 0 % de inhibición se determina mediante el uso de DMSO (concentraciones finales del 1 %).

10 Se utiliza un Labcyte Echo 555 (Labcyte, Sunnyvale, CA) para dispensar 200 nl de cada pocillo de la placa de titulación a la placa de ensayo de 384 pocillos. Una solución de enzima (dilución 1/1600 de las alícuotas; suficiente para producir un 20 % de conversión de sustrato) y una solución separada de AMPc PDE marcada con FAM de Molecular Devices (producto N.º R7506), a una concentración final de 50 nM se preparan en el tampón de ensayo (Tris HCl 10 mM, pH 7,2, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaN<sub>3</sub> al 0,05 %, Tween-20 al 0,01 % y DTT 1 mM). La enzima y el sustrato a  
15 continuación se añaden a las placas de ensayo en dos adiciones consecutivas de 10 µl, y a continuación se agitan para mezclar. La reacción se deja proceder a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se prepara una solución de unión a partir de los componentes del kit, que comprenden un 80 % de Solución A, un 20 % de Solución B y reactivo de unión a un volumen de 1/600 de la solución de unión total. La reacción enzimática se detiene mediante la adición de 60 µl de la solución de unión a cada pocillo de las placas de ensayo y las placas se  
20 sellan y se agitan durante 10 segundos. La placa se incubó a temperatura ambiente durante al menos una hora antes de determinar la polarización de fluorescencia (FP).

La fluorescencia paralela y perpendicular de cada pocillo de la placa se midió utilizando un lector de placas Perkin Elmer EnVision™ (Waltham, MA). La polarización de la fluorescencia (mP) se calculó a partir de la fluorescencia paralela (S) y perpendicular (P) de cada pocillo de muestra y los valores análogos para el pocillo de control de la mediana, que contiene solo el sustrato (So y Po), mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Polarización (mP)} = 1000 \cdot (S/S_o - P/P_o) / (S/S_o + P/P_o).$$

30 Los perfiles de inhibición de dosis para cada compuesto se caracterizaron ajustando los datos de mP a una ecuación de cuatro parámetros que se presenta a continuación. La constante de inhibición aparente ( $K_i$ ), la inhibición máxima en la meseta baja en relación con el "Control de inhibición al 100 %" ( $I_{max}$ ; por ejemplo, 1 => igual que este control), la inhibición mínima en la meseta alta en relación con el "Control de inhibición al 0 %" ( $I_{min}$ , por ejemplo, 0 => igual que el control sin fármaco) y la pendiente de Hill (nH) se determinan mediante un ajuste de mínimos cuadrados no  
35 lineal de los valores de mP en función de la dosis del compuesto usando un programa de software propio que se basa en los procedimientos descritos por Mosser et al., *JALA*, 2003, 8: 54-63, utilizando la siguiente ecuación:

$$mP = \frac{(0\%mP - 100\%mP)(I_{max} - I_{min})}{1 + \left[ \frac{[Fármaco]}{(10^{-pK_i} (1 + \frac{[Sustrato]}{K_M}))} \right]^{nH}} + 100\%mP + (0\%mP - 100\%mP)(1 - I_{max})$$

40 La mediana de la señal de los "controles de inhibición al 0 %" (0 % mP) y la mediana de la señal de los "controles de inhibición al 100 %" (100 % mP) son constantes determinadas a partir de los controles ubicados en las columnas 1-2 y 23-24 de cada placa de ensayo. Se determinó una ( $K_M$ ) aparente para AMPc marcado con FAM de 150 nM en experimentos separados a través de la variación simultánea de las concentraciones de sustrato y de fármacos seleccionados.

#### 45 **Ejemplo 10**

Ejemplo biológico – Ensayo de selectividad

50 La selectividad para PDE10, en comparación con otras familias de PDE, también se evaluó utilizando la tecnología IMAP®. La enzima PDE2A3 rhesus y PDE10A2 humana se prepararon a partir de fracciones citosólicas de células HEK transfectadas transitoriamente. Todas las demás PDE eran enzimas humanas GST Tag expresadas en células de insecto y se obtuvieron de BPS Bioscience (San Diego, CA): PDE1A (N.º de Cat. 60010), PDE3A (N.º de Cat. 60030), PDE4A1A (N.º de Cat. 60040), PDE5A1 (N.º de Cat. 60050), PDE6C (N.º de Cat. 60060), PDE7A (N.º de Cat. 60070), PDE8A1 (N.º de Cat. 60080), PDE9A2 (N.º de Cat. 60090), PDE11A4 (N.º de Cat. 60110).

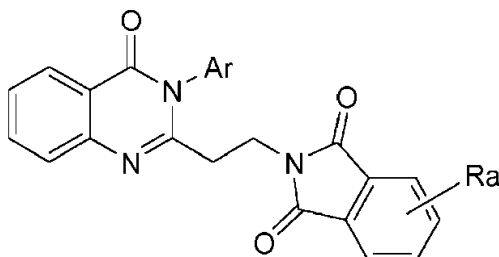
Los ensayos para PDE 1 a 11 se realizaron en paralelo a temperatura ambiente en placas de microtitulación de 384 pocillos con un volumen de incubación de 20,2 µl. Las soluciones de los compuestos de ensayo se prepararon en

- DMSO y se diluyeron en serie con DMSO para producir 30  $\mu$ l de cada una de las diez soluciones que diferían en una concentración de 3 veces, a 32 diluciones en serie por placa. La inhibición del 100 % se determinó mediante la adición de un tampón en lugar de la enzima y la inhibición del 0 % se determinó mediante el uso de DMSO (concentraciones finales del 1 %). Se utilizó un Labcyte POD 810 (Labcyte, Sunnyvale, CA) para dispensar 200 nl de cada pocillo de la placa de titulación para preparar once copias de la placa de ensayo para cada titulación, una copia por cada enzima PDE. Se prepararon una solución de cada enzima (dilución de alícuotas, suficiente para producir un 20 % de conversión del sustrato) y una solución separada de AMPc marcado con FAM o GMPc marcado con FAM de Molecular Devices (Sunnyvale, CA, producto N.º R7506 o GMPc N.º R7508), a una concentración final de 50 nM en el tampón de ensayo (Tris HCl 10 mM, pH 7,2, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaN<sub>3</sub> al 0,05 %, Tween-20 al 0,01 % y DTT 1 mM).
- 5
- 10 Téngase en cuenta que el sustrato para PDE2 es AMPc FAM 50 nM que contiene 1000 nM de GMPc. La enzima y el sustrato se añadieron a continuación a las placas de ensayo en dos adiciones consecutivas de 10  $\mu$ l y a continuación se agitaron para mezclar. La reacción se dejó proceder a temperatura ambiente durante 60 minutos. A continuación se preparó una solución de unión a partir de los componentes del kit, que comprende un 80 % de Solución A, un 20 % de Solución B y reactivo de unión en un volumen de 1/600 de la solución de unión total. La
- 15 reacción enzimática se detuvo mediante la adición de 60  $\mu$ l de la solución de unión a cada pocillo de la placa de ensayo. Las placas se sellaron y se agitaron durante 10 segundos. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante una hora, y a continuación se midió la fluorescencia paralela y perpendicular utilizando un lector de placas Tecan Genios Pro (Tecan, Suiza).
- 20 Las constantes de inhibición aparentes para los compuestos contra las 11 PDE se determinaron a partir de las lecturas fluorescentes paralelas y perpendiculares como se describe para el ensayo PDE10 FP utilizando los siguientes valores de  $K_M$  aparentes para cada combinación de enzima y sustrato: PDE1A (GMPc FAM) 70 nM, PD2A3 rhesus (AMPc FAM) 10.000 nM, PDE3A (AMPc FAM) 50 nM, PDE4A1A (AMPc FAM) 1500 nM, PDE5A1 (GMPc FAM) 400 nM, PDE6C (GMPc FAM) 700 nM, PDE7A (AMPc FAM) 150 nM, PDE8A1 (AMPc FAM) 50 nM,
- 25 PDE9A2 (GMPc FAM) 60 nM, PDE10A2 (AMPc FAM) 150 nM, PDE11A4 (AMPc FAM) 1000 nM.



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula estructural IIIa que está marcado radiactivamente con  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  o  $^{13}\text{N}$ :



I

5 donde Ar se selecciona del grupo que consiste en

- 10 (1) fenilo,  
 (2) indol,  
 (3) indazol, o  
 (4) bifenilo,

15 donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de  $\text{R}^a$ ;  
 $\text{R}^a$  se selecciona del grupo que consiste en

- 15 (1) halógeno,  
 (2) hidroxilo,  
 (3) alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , que no está sustituido o está sustituido con uno o más halógenos,  
 (4) cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ ,  
 (5)  $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ ,  
 (6)  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  
 (7)  $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{RO}^2$ ,  
 (8)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ ,  
 (9)  $-\text{NO}_2$ ,  
 (10)  $-\text{CN}$ ,  
 (11)  $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  
 (12)  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ ,  
 (13)  $-\text{OR}^2$ ,  
 (14)  $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclilo  $\text{C}_{5-10}$ ,  
 (15)  $-(\text{CH}_2)_n$ -arilo  $\text{C}_{6-10}$ , y  
 (16)  $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarilo  $\text{C}_{5-10}$ ,  
 en donde dicho heterociclilo, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de

- 35 (a) halógeno,  
 (b) hidroxilo,  
 (c) alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  
 (d)  $-\text{CN}$ ;  
 (e)  $-(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ , o  
 (f)  $-\text{arilo C}_{6-10}$ ;

40  $\text{R}^2$  se selecciona del grupo que consiste en

- 45 (1) hidrógeno,  
 (2) hidroxilo,  
 (3) alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , que no está sustituido o está sustituido con uno o más halógenos,  
 (4)  $-(\text{CH}_2)\text{CF}_3$ ,  
 (5)  $-(\text{CH}_2)_n\text{F}$ ,  
 (6)  $-\text{cicloalquilo C}_{3-10}$ ,  
 (7)  $-\text{arilo C}_{6-10}$ ,  
 (8)  $-\text{heteroarilo C}_{5-10}$ , y  
 (9)  $-\text{heterociclilo C}_{5-10}$ ,  
 en donde dichos cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de  $\text{R}^a$  y

55 n es independientemente de 0 a 4

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>a</sup> se selecciona del grupo que consiste en

- 5 (1) halógeno,  
 (2) hidroxilo,  
 (3) alquilo C<sub>1-6</sub>, que no está sustituido o está sustituido con uno o más halógenos,  
 (4) -CN,  
 (5) -C(O)OR<sup>2</sup>,  
 10 (6) -OR<sup>2</sup>,  
 (7) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo C<sub>5-10</sub>,  
 (8) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, o  
 (9) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarilo C<sub>5-10</sub>,  
 en donde dichos heterociclilo, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de  
 15 (a) halógeno,  
 (b) hidroxilo,  
 (c) alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (d) -CN;  
 20 (e) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, o  
 (f) -arilo C<sub>6-10</sub>.

3. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que R<sup>a</sup> se selecciona del grupo que consiste en

- 25 (1) flúor,  
 (2) cloro,  
 (3) hidroxilo,  
 (4) -metilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos,  
 (5) -CN,  
 30 (6) -C(O)O-t-butilo,  
 (7) metoxi  
 (8) propoxi  
 (9) fenilo  
 (10) -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>F  
 35 (11) piridilo, en donde dicho piridilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de  
 (a) halógeno,  
 (b) hidroxilo,  
 (c) alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 40 (d) -CN;  
 (e) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, o  
 (f) -arilo C<sub>6-10</sub>.

45 4. Un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en 4-isopropoxi-2-{2-[3-(4-<sup>11</sup>C-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] etil}-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona y 2-{2-[7-metil-3-(1-<sup>11</sup>C-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il] etil}-4-(propan-2-iloxi)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona.

50 5. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior para su uso en un método para la obtención de imágenes cuantitativas de PDE10 en un ser humano, que comprende administrar a un ser humano que necesite la obtención de dichas imágenes una cantidad eficaz de dicho compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y obtener una imagen útil para cuantificar la PDE10 en seres humanos mediante tomografía por emisión de positrones.

55 6. El compuesto para su uso como se define en la reivindicación 5, que es para su uso en imágenes cuantitativas de la PDE10 en el cerebro.

60 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en un método para el diagnóstico por obtención de imágenes de un trastorno neurológico o psiquiátrico asociado a la disfunción de la PDE10 en un ser humano, que comprende administrar a un ser humano que necesita dicho diagnóstico por imagen una cantidad eficaz de dicho compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y obtener una imagen útil para cuantificar la PDE10 en el cerebro en seres humanos mediante tomografía por emisión de positrones.

65 8. Un método para la cuantificación de PDE10 en una muestra de tejido de mamífero, que comprende poner en contacto dicha muestra de tejido de mamífero en la que se desea cuantificar con una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y detectar o cuantificar la PDE10 mediante tomografía por emisión de positrones.