

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 855 575**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.06.2013 PCT/EP2013/063244**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014 WO14001314**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2013 E 13731752 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2020 EP 2863909**

(54) Título: **Combinaciones que comprenden compuestos de 4-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina como inhibidores de PDE2 e inhibidores de PDE10 para su uso en el tratamiento de trastornos neurológicos o metabólicos**

(30) Prioridad:

26.06.2012 EP 12173681

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.09.2021

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**MEGENS, ANTONIUS, ADRIANUS, HENDRIKUS,
PETRUS;
LANGLOIS, XAVIER, JEAN, MICHEL;
VANHOOF, GRETA, CONSTANTIA, PETER;
ANDRÉS-GIL, JOSÉ, IGNACIO;
DE ANGELIS, MERI;
BUIJNSTERS, PETER, JACOBUS, JOHANNES,
ANTONIUS;
TRABANCO-SUÁREZ, ANDRÉS, AVELINO y
ROMBOUTS, FREDERIK, JAN, RITA**

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 855 575 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

Combinaciones que comprenden compuestos de 4-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina como inhibidores de PDE2 e inhibidores de PDE10 para su uso en el tratamiento de trastornos neurológicos o metabólicos

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a combinaciones de inhibidores de fosfodiesterasa 2 (PDE2) con inhibidores de fosfodiesterasa 10 (PDE10). En particular, la invención se refiere a combinaciones de derivados de 1-aryl-4-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinoxalina que se ha descubierto que inhiben la fosfodiesterasa 2 (PDE2), con inhibidores de fosfodiesterasa 10 (PDE10). Inhibidores de PDE10 particulares se seleccionan del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina y los compuestos divulgados en el documento WO 2011/051342 y en el documento WO 2011/110545. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichas combinaciones, a procesos para preparar dichas composiciones, al uso de inhibidores de PDE2, en particular de derivados de 1-aryl-4-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinoxalina, para la potenciación de dichos inhibidores de PDE10 y al uso de dicho inhibidores de PDE10 para la potenciación del efecto de dichos inhibidores de PDE2, en particular de derivados de 1-aryl-4-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinoxalina, y al uso de dichas combinaciones y composiciones para la prevención y tratamiento de trastornos en que están implicadas PDE2 y PDE10, tales como trastornos neurológicos y psiquiátricos, y endocrinopatías o metabolopatías.

20

Antecedentes de la invención

La Journal of Fluorine Chemistry (2009), 130 (10), 886-893 divulga 1-aryl-4-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]quinoxalinas en las que el arilo es fenilo, 4-metoxifenilo, 4-clorofenilo o 4-nitrofenilo, que surgen inesperadamente en una reacción de 2-hidracin-3-metilquinoxalina con trifluorometil-beta-dicetonas.

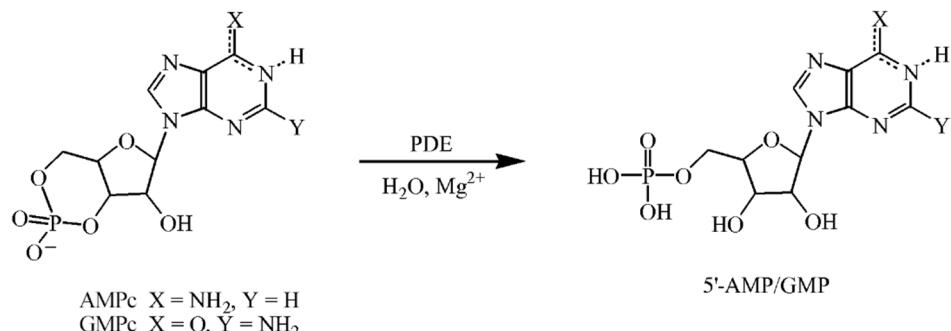
La Green Chemistry (2004), 6, 156-157 divulga métodos sin disolvente para la síntesis de 1-aryl-4-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]quinoxalinas en las que el arilo es fenilo, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo y 3-metoxifenilo.

La Synthetic Communications (2006), 36, 1873-1878 divulga métodos para la síntesis de 1-aryl-4-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]quinoxalinas en las que el arilo es fenilo, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 2-metoxifenilo y 4-metoxifenilo.

El documento WO 2010/101230 divulga [1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-4(5H)-onas como inhibidores de PDE9 útiles para tratar trastornos miccionales. El documento WO 2012/104293, el documento WO 2010/054253 y Expert Opinion on Therapeutic Patents, Informa Healthcare, GB, (2009), 19 (12), 1715-1725 divultan compuestos como inhibidores de fosfodiesterasa.

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

Esquema A



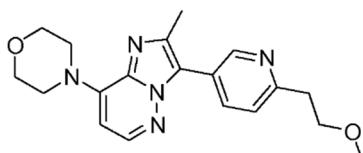
50

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

- Además, las PDE se expresan de forma diferencial en todo el organismo, incluyendo el sistema nervioso central. Por lo tanto, diferentes isozimas de PDE pueden tener diferentes funciones fisiológicas. Los compuestos que inhiben selectivamente familias o isozimas de PDE pueden presentar actividad terapéutica particular, menos efectos secundarios, o ambos.
- La fosfodiesterasa 2A (PDE2A) inactiva los mecanismos de señalización intracelular dependientes de la señalización de nucleótidos cílicos mediada por AMPc y GMPc mediante su degradación. Se sabe que dichas rutas de señalización desempeñan una función en la regulación de genes implicados en la inducción de la plasticidad sináptica.
- La inhibición farmacológica de PDE2, por lo tanto, provoca niveles aumentados de plasticidad sináptica (una correlación subyacente del aprendizaje y la memoria), lo que sugiere que la modulación de PDE2A puede ser una diana para aliviar las deficiencias cognitivas observadas en personas que padecen trastornos tales como, por ejemplo, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y otros trastornos del SNC asociados con la disfunción cognitiva (Neuropharmacology 47, (2004), 1081-92).
- La fosfodiesterasa 2A (PDE2A) se expresa más abundantemente en el cerebro con respecto a los tejidos periféricos. La alta expresión de PDE2 en el sistema límbico (isocorteza, hipocampo, amígdala, habénula, ganglios basales) sugiere que PDE2 puede modular la señalización neuronal implicada en las emociones, la percepción, la concentración, el aprendizaje y la memoria. Además, PDE2 se expresa en el núcleo accumbens, el bulbo olfativo, el tubérculo olfativo y la amígdala, lo que apoya la insinuación de que PDE2 también puede estar implicada en la ansiedad y la depresión.
- Además, se ha demostrado que los inhibidores de PDE2 son beneficiosos en la reducción de la ansiedad inducida por agresión oxidativa, lo que apoya su uso en el tratamiento de la ansiedad en trastornos neuropsiquiátricos y neurodegenerativos que implican agresión oxidativa, tal como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple (J. Pharmacol. Exp. Ther. 2008, 326(2), 369-379).
- Los inhibidores de PDE2 han demostrado potenciar la potenciación a largo plazo de la transmisión sináptica y mejorar la adquisición y consolidación de la memoria en el reconocimiento de objetos y en los ensayos de reconocimiento social en ratas. Además, los inhibidores de PDE2 han demostrado invertir la falta de memoria de trabajo inducida por MK-801 en el laberinto en T en ratones. Los inhibidores de PDE2 también han demostrado presentar actividad en ensayo de nado forzado y modelos de caja de luz/oscuridad; y mostrar efectos de tipo ansiolítico en ensayos de laberinto en cruz elevado, tablero con orificios y campo abierto y evitar los cambios inducidos por agresión en apoptosis y comportamiento (Neuropharmacology 47, (2004), 1081-92).
- Por tanto, los inhibidores de PDE2 pueden ser útiles en el tratamiento de la falta de memoria, trastornos cognitivos, ansiedad, trastorno bipolar y depresión.
- De las 11 familias de PDE conocidas, PDE10 tiene la distribución más restringida con alta expresión solamente en el cerebro y los testículos. En el cerebro, el ARNm de PDE10A y su proteína se expresan elevadamente en una mayoría de neuronas espinosas medianas estriatales (MSN). Esta distribución única de PDE10A en el cerebro, junto con su caracterización farmacológica aumentada, indica un posible uso de inhibidores de PDE10A para tratar trastornos neurológicos y psiquiátricos como la esquizofrenia.
- Por tanto, los inhibidores de PDE10 pueden poseer un perfil farmacológico similar al de los antipsicóticos actuales que principalmente tratan los síntomas positivos de la esquizofrenia, pero que también tienen el potencial de mejorar los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia, mientras que carecen de los efectos secundarios no relacionados con la diana, tales como EPS o liberación de prolactina, que se observan a menudo con los antipsicóticos actualmente disponibles.
- Como los inhibidores de PDE10 pueden usarse para elevar los niveles de AMPc y/o GMPc dentro de las células que expresan la enzima PDE10, por ejemplo, las neuronas que comprenden los ganglios basales, los inhibidores de PDE10 pueden ser útiles en el tratamiento de la esquizofrenia y, adicionalmente, una diversidad de afecciones como se describe en este documento, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, adicción y depresión. Los inhibidores de PDE10 también pueden ser útiles en otras afecciones tales como obesidad, diabetes no insulinodependiente, trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo y dolor.
- El documento de patente WO 201300924 divulga compuestos de fórmula (I) que tienen una estructura central de triazoloquinoxalina en combinación con un segundo agente activo, tal como inhibidores de PDE 10 para su uso en el tratamiento de psicosis, tales como esquizofrenia y trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo, enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo y/o pérdida de memoria. Este documento pertenece al estado de la técnica de acuerdo con Art. 54(3)EPC para el contenido de la presente invención con respecto a la combinación con uno o más inhibidores de PDE 10 seleccionados de MP-10; PQ-10; TP-10; papaverina.

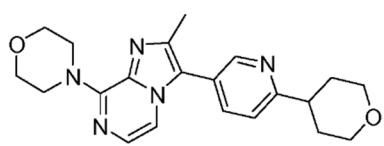
Sumario de la invención

Se ha descubierto sorprendentemente que el efecto de los inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, y los compuestos divulgados en el documento WO 2011/051342 y en el documento WO 2011/110545, puede potenciarse con derivados de 1-ari-4-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina de fórmula (I) como se describe en este documento, que son inhibidores de PDE2. Por ejemplo, se ha observado que los inhibidores de PDE2 de fórmula (I) en combinación con inhibidores de PDE10 de acuerdo con la invención, en particular con el inhibidor de PDE10 MP-10 o con los inhibidores de PDE10 compuesto A (compuesto número 1 en el documento WO 2011/051342) y compuesto B (compuesto número 25 en el documento WO 2011/110545) a continuación podrían inhibir los efectos de apomorfina o anfetamina en ratas.



Compuesto A

(Compuesto número 1 en el documento WO 2011/051342)



Compuesto B

(Compuesto número 25 en el documento WO 2011/110545).

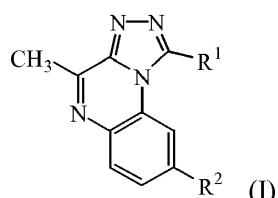
10

También se ha observado que el inhibidor de PDE10 MP-10 podría potenciar de manera dependiente de la dosis la unión *in vivo* del radiolíngido [³H]-B1a que se une selectivamente al dominio catalítico de la enzima PDE2.

- 15 Por tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar combinaciones novedosas que comprende
a) un inhibidor de PDE2
o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y
b) uno o más inhibidores de PDE10,
20 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

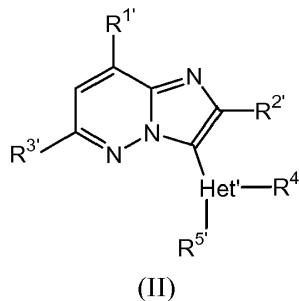
La presente invención se refiere a productos que contienen, como primer ingrediente activo,

- 25 a) un inhibidor de PDE2 de fórmula (I),



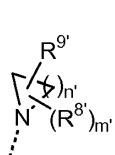
o una forma estereoquímica isomérica del mismo,
en la que

- 30 R¹ es fenilo o piridinilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, (cicloalquil C₃₋₆)alquiloxi C₁₋₃ y alquiloxi C₁₋₆; y
R² es -CH₂-NR³R⁴;
en el que
35 R³ es hidrógeno o metilo;
R⁴ es alquilo C₁₋₃; o
NR³R⁴ es morfolinilo; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y, como segundo ingrediente activo,
40 b) uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados de MP-10; PQ-10; TP-10; papaverina; un compuesto de fórmula (II)

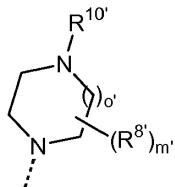


o una forma estereoisomérica del mismo,
en la que

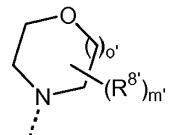
- 5 R^{1'} es piridinilo; piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o alquiloxi C₁₋₄; tetrahidropiranilo; o NR^{6a}R^{7a};
- 10 R^{2'} es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, cicloalquilo C₃₋₈ o alquiloxi C₁₋₄;
- 15 R^{3'} es hidrógeno, cloro, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o cicloalquilo C₃₋₈;
- 20 Het' es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, piridacínilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxaiazolilo y triazolilo;
- 25 R^{4'} es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilalquilo C₀₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, difluorociclopripilmetilo, ciclopripildifluoroetilo, cicloalquilo C₃₋₈, alquiloxi C₁₋₄alquilo C₁₋₅, alquiloxi C₁₋₄, trifluorometilalquiloxi C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₈alquiloxi C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₈alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₆alquiloxi C₁₋₄, tetrahidropiranilo, piridinilmetilo, NR^{6a}R^{7a}alquilo C₁₋₄ o NR^{6a}R^{7a};
- 30 R^{5'} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 35 R^{6'}, R^{6a'}, R^{7'} y R^{7a'} cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o tomados junto con N pueden ser un radical de fórmula (a'), (b') o (c')



(a')



(b')



(c')

20 en la que

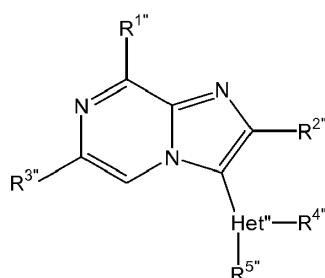
25 cada R^{8'}, si está presente, independientemente entre sí, es alquilo C₁₋₄;

30 R^{9'} es hidrógeno o alquiloxi C₁₋₄;

35 R^{10'} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

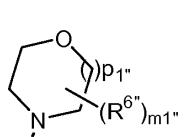
y un compuesto de fórmula (III)



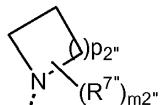
35 en la que

o una forma estereoisomérica del mismo,
en la que

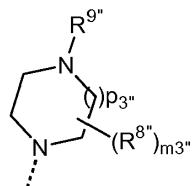
R^{1''} se selecciona del grupo que consiste en un radical de fórmula (a-1''), (a-2'') y (a-3'');



(a-1'')



(a-2'')



(a-3'');

5 en la que

cada R^{6''}, R^{7''} y R^{8''} se selecciona independientemente del grupo que consiste en fluoro; alquilo C₁₋₄; alquilogli C₁₋₄; y alquilo C₁₋₄ sustituido con 1, 2 o 3 átomos fluoro;

R^{9''} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

10 cada m_{1''}, m_{2''} y m_{3''} se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4;

p_{2''} se selecciona de 1, 2, 3 y 4;

cada p_{1''} y p_{3''} se selecciona independientemente de 1 y 2;

o R^{1''} se selecciona del grupo que consiste en piridinilo sin sustituir; piridinilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo y alquilogli C₁₋₄; y tetrahidropiranilo sin sustituir;

15 R^{2''} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄; trifluorometilo; cicloalquilo C₃₋₈; alquilogli C₁₋₄; y ciano;

R^{3''} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₈; y alquilo C₁₋₄ sustituido con 1, 2 o 3 átomos fluoro;

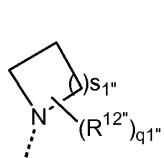
20 Het' es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo; pirimidinilo; piridacínilo; piracínilo; pirrolilo; oxazolilo; tiazolilo; imidazolilo; pirazolilo; isotiazolilo; isoxazolilo; oxadiazolilo y triazolilo;

R^{4''} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con 1, 2 o 3 átomos fluoro; (difluorociclopropil)metilo; (ciclopropil)difluorometilo; hidroxialquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₈; (cicloalquil C₃₋₈)alquilo C₁₋₄; alquilogli C₁₋₄alquilo C₁₋₆; alquilogli C₁₋₄; alquilogli C₁₋₄ sustituido con 1, 2 o 3 átomos fluoro; (cicloalquil C₃₋₈)-alquilogli C₁₋₄;

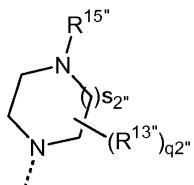
25 (alquilogli C₁₋₄alquil C₁₋₄)oxi; (alquil C₁₋₄)carbonilo; (alquil C₁₋₄)carbonilalquilo C₁₋₄; (cicloalquil C₃₋₈)carbonilo; (cicloalquilalquilo C₁₋₄); fenilo sin sustituir; fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano y alquilogli C₁₋₄; bencilo sin sustituir; bencilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano y alquilogli C₁₋₄; tetrahidrofuranoilo sin sustituir; tetrahidrofuranoilmetilo; tetrahidropiranilo sin sustituir; tetrahidropiranilmetilo; piridinilmétido; quinolinilmétido; (NR^{10''}R^{11''})alquilo C₁₋₄; y NR^{10''}R^{11''};

R⁵ es hidrógeno o fluoro;

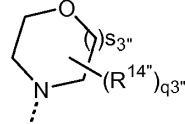
30 R^{10''} y R^{11''} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄, o tomados junto con el átomo de nitrógeno del anillo pueden formar un radical de fórmula (b-1''), (b-2'') o (b-3'');



(b-1'')



(b-2'')



(b-3'')

35

en la que cada R^{12''}, R^{13''} y R^{14''} es independientemente alquilo C₁₋₄ o alquilogli C₁₋₄;

R^{15''} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

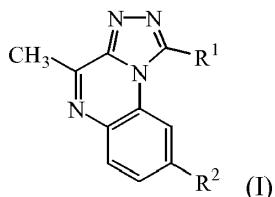
cada q_{1''}, q_{2''} y q_{3''} se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4;

40 s_{1''} se selecciona de 1, 2, 3 y 4;

cada s_{2''} y s_{3''} se selecciona independientemente de 1 y 2; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

45 como preparaciones combinadas para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen trastornos neurológicos o psiquiátricos, o endocrinopatías o metabolopatías.

Es ilustrativa de la invención una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como primer ingrediente activo, un compuesto de fórmula (I) inhibidor de PDE2



o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo,
en la que

- 5 R¹ es fenilo o piridinilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, (cicloalquil C₃₋₆)alquilogli C₁₋₃ y alquilogli C₁₋₆; y
R² es -CH₂-NR³R⁴;
- 10 en la que
R³ es hidrógeno o metilo;
R⁴ es alquilo C₁₋₃; o
NR³R⁴ es morfolinilo;
- 15 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y
como segundo ingrediente activo, uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) como se describe en este documento y un compuesto de fórmula (III) como se describe en este documento. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica preparada mezclando cualquiera de las combinaciones descritas anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Es ilustrativo de la invención un proceso para preparar una composición farmacéutica, que comprende mezclar cualquiera de las combinaciones descritas anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de un inhibidor de PDE2 de fórmula (I) como se describe en este documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la potenciación del efecto de uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) como se describe en este documento y un compuesto de fórmula (III) como se describe en este documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 La invención también se refiere a un inhibidor de PDE2 de fórmula (I) como se describe en este documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en este documento, para su uso en la potenciación del efecto terapéutico de uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) como se describe en este documento y un compuesto de fórmula (III) como se describe en este documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en pacientes que padecen trastornos neurológicos o psiquiátricos, o endocrinopatías o metabolopatías.
- 30 Además, la presente invención también se refiere al uso de un inhibidor de PDE2 de fórmula (I) como se describe en este documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en este documento, para la preparación de un medicamento para potenciar el efecto terapéutico de uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) como se describe en este documento y un compuesto de fórmula (III) como se describe en este documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en pacientes que padecen trastornos neurológicos o psiquiátricos, o endocrinopatías o metabolopatías.
- 35 La invención se refiere además al uso de uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) como se describe en este documento y un compuesto de fórmula (III) como se describe en este documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la potenciación del efecto de un inhibidor de PDE2 de fórmula (I) como se describe en este documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención también se refiere a uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) como se describe en este documento y un compuesto de fórmula (III) como se describe en este documento, para su uso en la potenciación del efecto terapéutico de un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en este documento. En un aspecto adicional, la presente invención también se refiere al uso de uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) como se describe en este documento y un compuesto de fórmula (III) como se describe en este documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para potenciar el efecto terapéutico de un inhibidor de PDE2 de fórmula (I) como se describe en este documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en este documento, en pacientes que padecen trastornos neurológicos o psiquiátricos, o endocrinopatías o metabolopatías.
- 40 La invención se refiere además a un método de tratamiento de un trastorno neurológico o psiquiátrico, o una endocrinopatía o una metabolopatía, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad
- 45 de
- 50 de
- 55 de
- 60 de

terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende a) un inhibidor de PDE2 de fórmula (I) como se describe en este documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y b) uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) como se describe en este documento y un compuesto de fórmula (III) como se describe en este documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se describe anteriormente.

La invención se refiere además a un método de potenciación del efecto terapéutico de un inhibidor de PDE2 de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en este documento, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende a) un inhibidor de PDE2 de fórmula (I) como se describe en este documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento y b) uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) como se describe en este documento y un compuesto de fórmula (III) como se describe en este documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se describe anteriormente.

La invención se refiere además a un método de potenciación del efecto terapéutico de uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) como se describe en este documento y un compuesto de fórmula (III) como se describe en este documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende a) un inhibidor de PDE2 de fórmula (I) como se describe en este documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y b) uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) como se describe en este documento y un compuesto de fórmula (III) como se describe en este documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se describe anteriormente.

Descripción de las figuras

Las figuras 1a-c muestran el efecto de (a) disolvente + diversas dosis de MP-10 (0, 0,63, 1,25 y 2,5 mg/kg) administradas por vía subcutánea (s.c.); (b) compuesto B-1a (40 mg/kg, s.c.) administrado por vía subcutánea + diversas dosis de MP-10 (0, 0,63, 1,25 y 2,5 mg/kg, s.c.); y (c) MP-10 (2,5 mg/kg, s.c.) + diversas dosis de compuesto B-1a (0, 0,63, 2,5, 10 y 40 mg/kg, s.c.) sobre la agitación inducida por apomorfina.

La figura 2 muestra el efecto dependiente de la dosis de MP-10 (-1 h, s.c.) sobre la agitación inducida por apomorfina (mediana de la puntuación) como una función de la dosis de inhibidor de PDE2 (PDE2-i) B-1a (0,63 a 10 mg/kg, s.c.; -1 h) coadministrado o disolvente (10 ml/kg, s.c.; -1 h). Las líneas horizontales de puntos representan los niveles cruciales para inhibición suave de la agitación (puntuación < 21; línea superior) e inhibición pronunciada de la agitación (puntuación < 10; línea inferior). En la figura 2, los siguientes símbolos corresponden a las dosis indicadas a continuación \ominus 0 mg/kg B1-a, s.c., -1 h; \triangle 0,31 mg/kg B1-a, s.c., -1 h; ∇ 0,63 mg/kg B1-a, s.c., -1 h; * 1,25 mg/kg B1-a, s.c., -1 h; ● 2,5 mg/kg B1-a, s.c., -1 h; \blacktriangledown 5,0 mg/kg B1-a, s.c., -1 h; \blacktriangle 10 mg/kg B1-a, s.c., -1 h.

La figura 3 muestra la ED₅₀ (y los límites de confianza del 95 %) de MP-10 (-1 h, s.c.) para reducir la agitación inducida por apomorfina hasta una puntuación < 21 (fig. 3a) o < 10 (fig. 3b) como una función de la dosis de PDE2-i B-1a (0,63 a 10 mg/kg, s.c.; -1 h; símbolos rellenos) coadministrado o disolvente (10 ml/kg, s.c.; -1 h; símbolos vacíos). La barra horizontal gris representa la DE₅₀ (y límites de confianza del 95 %) de MP-10 (-1 h, s.c.) en el grupo de disolvente (fig. 3a) o de MP-10 (-1 h, s.c.) en solitario (fig. 3b; datos históricos).

La figura 4 muestra el efecto de B-1a (0 frente a 10 mg/kg s.c.; -1 h) sobre la respuesta a la dosis de compuesto A (-1 h, s.c.; figura 4a) y compuesto B (-1 h, s.c.; figura 4b) para la inhibición de la agitación inducida por apomorfina. Se muestran puntuaciones individuales (círculos vacíos y rellenos para PDE2-i a 0 y 10 mg/kg, respectivamente) y las medianas de las puntuaciones (líneas horizontales) para la agitación por grupo de dosis. En la figura 4: * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 (ensayos *a posteriori* de Bonferroni 0 frente a 10 mg/kg). Se han enumerado las DE₅₀ (y límites de confianza del 95 %) de los inhibidores de PDE10 (PDE10-i) para reducir las puntuaciones de agitación hasta < 21, < 10 y < 5 para el cotratamiento con el PDE2-i a 0 y 10 mg/kg.

(Fig. 4a) DE₅₀ (límites de confianza del 95 %):

< 21:

- | | |
|-------------|-----------------------|
| - 0 mg/kg; | 2,71 (2,00-3,7) mg/kg |
| - 10 mg/kg: | 3,1 (2,30-4,2) mg/kg |

< 10:

- | | |
|-------------|--------------------------|
| - 0 mg/kg: | 16,3 (10,1 - 26,3) mg/kg |
| - 10 mg/kg: | 6,2 (4,6-8,4) mg/kg |

< 5:

- | | |
|------------|-----------------|
| - 0 mg/kg: | \geq 40 mg/kg |
|------------|-----------------|

- 10 mg/kg:	12,4 (9,1-16,7) mg/kg
-------------	-----------------------

(Fig. 4b) DE₅₀ (límites de confianza del 95 %):

< 21:	
- 0 mg/kg;	2,71 (1,68-4,4) mg/kg
- 10 mg/kg:	2,36 (1,74-3,2) mg/kg
< 10:	
- 0 mg/kg:	32 (2736 - 50) mg/kg
- 10 mg/kg:	6,2 (4,6-8,4) mg/kg
< 5:	
- 0 mg/kg:	≥ 40 mg/kg
- 10 mg/kg:	10,8 (7,2-16,1) mg/kg

- 5 Las figuras 5a-d muestran el efecto dependiente de la dosis del PDE2-i B-1a (0, 0,63, 1,25, 2,5 y 5,0 mg/kg s.c.; -1 h) sobre la agitación inducida por apomorfina en presencia de dosis convencionales de compuesto A (0 o 2,5 mg/kg, s.c., -1 h; fig. 5a y 5c, respectivamente) o compuesto B (0 o 2,5 mg/kg, s.c., -1 h; fig. 5b y 5d, respectivamente). La línea horizontal de puntos representa el criterio para inhibición suave de la agitación (puntuación < 21). En la figura 5: * p < 0,05 (ensayo de múltiples comparaciones de Dunnett frente a 0 mg/kg)
- 10 La figura 6a muestra la inhibición dependiente de la dosis de la hiperlocomoción inducida por d-anfetamina medida 1 h después de inyección s.c. de MP-10; la figura 6b muestra la ausencia de efecto contra la hiperlocomoción inducida por d-anfetamina medida 1 h después de inyección s.c. de B-1a (40 mg/kg); la figura 6c muestra la potenciación dependiente de la dosis del efecto de MP10 (2,5 mg/kg, s.c.) sobre la hiperlocomoción inducida por d-anfetamina medida 1 h después de inyección s.c. de B-1a.
- 15 La figura 7 muestra el efecto dependiente de la dosis de MP-10 (-1 h, s.c.) sobre la hiperlocomoción inducida por d-anfetamina como una función de la dosis de PDE2-i B-1a (0,63 a 10 mg/kg, s.c.; -1 h) coadministrado o disolvente (10 ml/kg, s.c.; -1 h). Las barras horizontales de puntos reflejan los niveles cruciales para los efectos inducidos por fármaco (< 5500 cm, < 2500 cm y < 1000 cm). En la figura 7, los siguientes símbolos corresponden a las dosis indicadas a continuación \ominus 0 mg/kg B1-a, s.c., -1 h; ∇ 0,31 mg/kg B1-a, s.c., -1 h; \triangle 0,63 mg/kg B1-a, s.c., -1 h; \bullet 1,25 mg/kg B1-a, s.c., -1 h; \blacktriangledown 2,5 mg/kg B1-a, s.c., -1 h; \blacktriangle 5,0 mg/kg B1-a, s.c., -1 h; * 10 mg/kg B1-a, s.c., -1 h.
- 20 Las figuras 8a-c muestran la DE₅₀ (y límites de confianza del 95 %) de MP-10 (-1 h, s.c.) para reducir la hiperlocomoción inducida por d-anfetamina hasta una distancia < 5500 cm (fig. 8a), < 2500 cm, (fig. 8b) y < 1000 cm (fig. 8c) como una función de la dosis de PDE2-i B-1a (0,63 a 10 mg/kg, s.c.; -1 h; símbolos rellenos) coadministrado o disolvente (10 ml/kg, s.c.; -1 h; símbolos vacíos). La barra horizontal gris representa la DE₅₀ (y límites de confianza del 95 %) de MP-10 (-1 h, s.c.) combinado con el disolvente de B-1a (Fig. 8a y 8b) o de MP-10 (-1 h, s.c.) en solitario (fig. 8c; > 40 mg/kg, datos históricos).
- 25 La figura 9 muestra el efecto de una dosis convencional de B-1a (0 frente a 10 mg/kg s.c.; -1 h) sobre la respuesta a la dosis de compuesto A (-1 h, s.c.; fig. 9a) y compuesto B (-1 h, s.c.; fig. 9b) para la inhibición de la hiperlocomoción inducida por d-anfetamina. Se muestran valores individuales (círculos vacíos y rellenos para PDE2-i a 0 y 10 mg/kg, respectivamente) y las medianas de los valores (líneas horizontales) para la distancia recorrida por grupo de dosis. Las líneas horizontales de puntos representan los criterios adoptados para los efectos inducidos por fármaco (< 5500 y < 1100 cm). En la figura 9: * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 (ensayos *a posteriori* de Bonferroni 0 frente a 10 mg/kg). Se han enumerado las DE₅₀ (y límites de confianza del 95 %) de los PDE10-i para reducir la distancia recorrida hasta < 5500 cm y hasta < 1100 cm) para el cotratamiento con B-1a a 0 y 10 mg/kg.
- 30 (Fig. 9a) DE₅₀ (límites de confianza del 95 %):

< 5500 cm:	
- 0 mg/kg;	0,89 (0,55-1,43) mg/kg
- 10 mg/kg:	0,67 (0,45-1,01) mg/kg
< 1100 cm:	
- 0 mg/kg:	> 40 mg/kg
- 10 mg/kg:	6,2 (3,6-10,6) mg/kg

(Fig. 9b) DE₅₀ (límites de confianza del 95 %):

< 5500 cm:	
- 0 mg/kg;	3,1 (1,70-5,6) mg/kg

- 10 mg/kg:	2,04 (1,51-2,76) mg/kg
< 1100 cm:	
- 0 mg/kg:	> 40 mg/kg
- 10 mg/kg:	16,3 (12,0-22,1) mg/kg

La figura 10 muestra el efecto de B-1a (0, 0,63, 1,25, 2,5 y 5,0 mg/kg s.c.; -1 h; fig. 10a) sobre la hiperlocomoción inducida por d-anfetamina en presencia de dosis convencionales de compuesto A (0 o 2,5 mg/kg, s.c., -1 h; fig. 10bB) o compuesto B (0 o 2,5 mg/kg, s.c., -1 h; fig. 10c) (círculos vacíos y rellenos para PDE10-i a 0 y 10 mg/kg, respectivamente). Las líneas horizontales de puntos representan los niveles cruciales para los efectos inducidos por fármaco (< 5500 cm y < 1100 cm). B-1a fue ineficaz contra la hiperlocomoción inducida por d-anfetamina cuando se combinaba con el disolvente de los PDE10-i, pero potenciaba el efecto de ambos PDE10-i (2,5 mg/kg frente a 0 mg/kg). La figura 11 muestra la potenciación de la unión de [³H]B1-a (administrado por vía intravenosa, i.v.) a PDE2 por MP-10 por medio de autorradiografía *ex vivo*. Ctrl significa control.

5 10 **Descripción detallada de la invención**

En un aspecto, como ya se ha indicado, la presente invención se refiere a combinaciones que comprenden

- 15 15 a) un inhibidor de PDE2 de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en este documento; y
- 20 b) uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) como se describe en este documento y un compuesto de fórmula (III) como se describe en este documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En una realización particular, a) es un compuesto de fórmula (I), como se describe en este documento, en la que R¹ es fenilo sustituido con halo y alquiloglioxi C₁₋₆, o piridinilo sustituido con alquiloglioxi C₁₋₆ o (cicloalquil C₃₋₆)alquiloglioxi C₁₋₃; y R² es como se define anteriormente;

25 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización adicional, a) es un compuesto de fórmula (I), como se describe en este documento, en la que R¹ es fenilo sustituido con cloro y alquiloglioxi C₁₋₆, en particular etoxi, isopropoxi o butoxi; o piridinilo sustituido con alquiloglioxi C₁₋₆ o (cicloalquil C₃₋₆)alquiloglioxi C₁₋₃, en particular butoxi o ciclopropilmetoxi; y R² es -CH₂-NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂ o -CH₂-(4-morfolinilo);

30 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
 En una realización adicional de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de
 35 1-[1-(2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N,N-dimetilmelanamina;
 1-(2-clorofenil)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
 N-{[1-(2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil}etanamina;
 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
 1-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
 40 40 1-(5-metoxipiridin-3-il)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
 1-(2-cloro-5-metoxifenil)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
 1-(5-butoxipiridin-3-il)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal clorhidrato o una sal oxalato de la misma;
 45 45 1-(5-butoxi-2-clorofenil)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal clorhidrato de la misma;
 1-[2-cloro-5-(1-metiletoxi)fenil]-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal clorhidrato de la misma;
 N-{[1-[2-cloro-5-(1-metiletoxi)fenil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil}etanamina o una sal clorhidrato de la misma;
 50 50 1-[1-(2-cloro-5-propoxifenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N,N-dimetilmelanamina o una sal clorhidrato de la misma;
 1-[1-[2-cloro-5-(1-metiletoxi)fenil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N,N-dimetilmelanamina;
 1-[1-(5-butoxi-2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N,N-dimetilmelanamina;
 55 55 N-{[1-(2-cloro-5-etoxyfenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil}etanamina;
 1-(2-cloro-5-etoxyfenil)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal clorhidrato de la misma;
 N-{[1-(2-cloro-5-propoxifenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil}etanamina;
 60 60 1-(2-cloro-5-propoxifenil)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal clorhidrato de la misma;
 N-{[1-(5-butoxi-2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil}propan-2-amina;
 N-{[1-(5-butoxipiridin-3-il)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil}etanamina o una sal clorhidrato de la misma;

N-{{1-(5-butoxipiridin-3-il)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il}metil}propan-2-amina o una sal clorhidrato de la misma;

4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1-(5-propoxipiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal clorhidrato de la misma;

5 N-{{4-metil-1-(5-propoxipiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il}metil}etanamina o una sal clorhidrato de la misma; 1-[5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal clorhidrato de la misma;

N-{{1-[5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il}metil}etanamina o una sal clorhidrato de la misma;

10 1-[1-(5-butoxipiridin-3-il)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N,N-dimetilmelanamina o una sal clorhidrato de la misma;

1-[1-(5-butoxi-2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N-metilmelanamina o una sal clorhidrato de la misma;

15 1-{1-[5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il}-N,N-dimetilmelanamina o una sal clorhidrato de la misma;

1-[1-(5-butoxipiridin-3-il)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N-metilmelanamina o una sal clorhidrato de la misma; y

1-(5-butoxi-6-cloropiridin-3-il)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;

20 20 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo de

25 1-(5-butoxipiridin-3-il)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal clorhidrato o una sal oxalato de la misma;

1-[2-cloro-5-(1-metiletoxi)fenil]-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal clorhidrato de la misma;

1-{1-[2-cloro-5-(1-metiletoxi)fenil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il}-N,N-dimetilmelanamina;

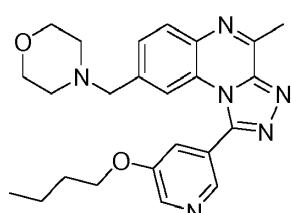
1-[1-(5-butoxi-2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N,N-dimetilmelanamina;

30 30 1-[5-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal clorhidrato de la misma;

1-[1-(5-butoxipiridin-3-il)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N,N-dimetilmelanamina o una sal clorhidrato de la misma; y

35 35 1-[1-(5-butoxi-2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N-metilmelanamina o una sal clorhidrato de la misma.

En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) es

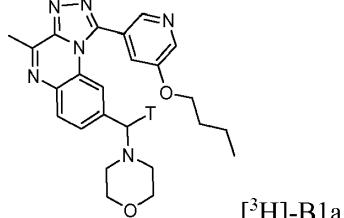


40 40 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, en particular una sal clorhidrato del mismo (compuesto B1a)

Los compuestos de fórmula (I) radiomarcados, por ejemplo, 1-(5-butoxipiridin-3-il)-4-metil-8-[morfolin-4-il(³H₁)metil][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina,

45 45 y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,
pueden usarse por sí mismos o en composiciones que comprenden dichos compuesto particular, para tomar imágenes de un tejido o células, *in vitro*.

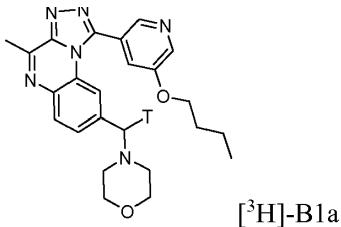
Por tanto, la invención también se refiere en particular a un compuesto de fórmula [³H]-B1a



50 50 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

o una solución estéril que comprende dicho compuesto de fórmula [³H]-B1a destinado a su uso en la toma de imágenes de un tejido o células *in vitro*.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula [³H]-B1a



5 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,
o una solución estéril que comprende dicho compuesto de fórmula [³H]-B1a para la toma de imágenes de un tejido o
10 células *in vitro*.

10 En otra realización, el componente b) de la combinación es un inhibidor de PDE10 seleccionado del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10 y papaverina.

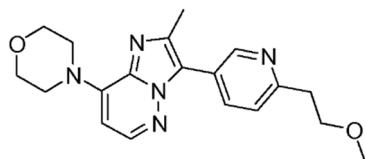
15 Dichos componentes b) corresponden a compuestos conocidos de la técnica, por tanto, MP-10 es 2-{{4-(1-metil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)fenoxi}metil}quinolina [CAS 898562-94-2]; PQ-10 es 6,7-dimetoxi-4-[(3R)-3-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina [CAS 927691-21-2]; TP-10 es 2-{{4-[4-piridin-4-il-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pirazol-3-il]fenoxi}metil}quinolina [CAS 898563-00-3]; y papaverina o clorhidrato de papaverina es 1-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-6,7-dimetoxi-isoquinolina o su clorhidrato (1:1) [CAS 61-25-6]. En una realización particular, el inhibidor de PDE10 se selecciona de MP-10 y TP-10. En una realización adicional, el inhibidor de PDE10 es MP-10.

20 Los compuestos divulgados en el documento WO 2011/051342 se denominan en este documento compuestos de fórmula (II).

25 Compuestos de fórmula (II) particulares se seleccionan de

clorhidrato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina,
maleato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina,
monohidrato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina,
clorhidrato de 3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina,
30 clorhidrato de 2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina,
3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-2,6-dimetil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina,
2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina,
5-[2-ciclopropil-8-(4-morfolinil)imidazo[1,2-b]piridacina-3-il]-α,α-dimetil-2-piridinetanol,
3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina,
35 2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina,
2-ciclopropil-6-metil-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina,
2-ciclopropil-3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-6-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina,
2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[2-(4-morfolinil)-4-piridinil]-imidazo[1,2-b]piridacina,
40 3-{1-[(2,2-difluorociclopropil)metyl]-1H-pirazol-4-il}-2-metil-8-morfolin-4-ilimidazo[1,2-b]piridacina,
2-metil-3-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina,
6-ciclopropil-3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazo1-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina,
2-ethyl-3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina,
45 3-[1-[(2S)-2-metoxipropil]-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina,
3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-2,6-dimetil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridacina,
3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-2,6-dimetil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina,
2-metil-8-(4-piridinil)-3-[1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-b]piridacina,
50 2-ciclopropil-3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina,
2-ciclopropil-3-[1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina,
6-cloro-3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina y
2-ciclopropil-3-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-b]piridacina.

Un ejemplo particular de un compuesto de fórmula (II) es el compuesto A:



Compuesto A

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Los compuestos divulgados en el documento WO 2011/110545 se denominan en este documento compuestos de fórmula (III).

Compuestos de fórmula (III) particulares se seleccionan de

3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]piracina;

10 3-[1-(2-metoxietil)-1H-pirrol-3-il]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]piracina;

3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]piracina;

2-metil-3-[2-(2-metilpropil)-5-tiazolil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]piracina;

3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-piridinil)-imidazo[1,2-a]piracina;

3-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]piracina;

15 3-(6-ciclopropil-3-piridinil)-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]piracina;

2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(1-piperacinal)-3-piridinil]-imidazo[1,2-a]piracina;

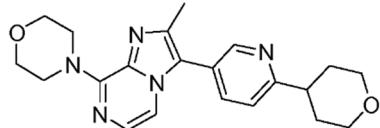
2-metil-8-(4-morfolinil)-3-[6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-piridinil]-imidazo[1,2-a]piracina;

3-[6-(1-metoxi-1-metiletil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]piracina;

3-[6-(etoximetil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]piracina; y

20 3-[2-(2-metoxietil)-5-pirimidinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-a]piracina.

Un ejemplo particular de un compuesto de fórmula (III) es el compuesto B:



Compuesto B

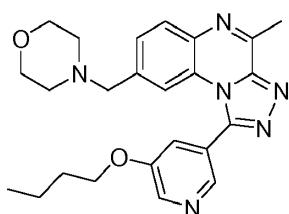
25

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a una combinación que comprende

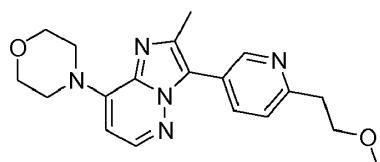
a) un compuesto de fórmula

30

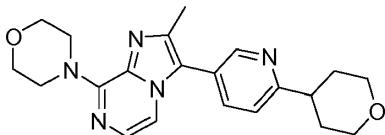


o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, en particular una sal clorhidrato del mismo (compuesto B-1a); y

35 b) uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, un compuesto de fórmula

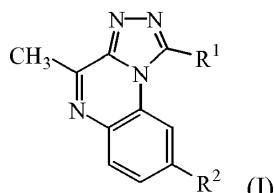


40 (compuesto A) como se define anteriormente o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento y un compuesto de fórmula



5 (compuesto B) como se define anteriormente o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a combinaciones que comprenden
a) un compuesto de fórmula (I),



10 o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo,
en la que

15 R¹ es fenilo o piridinilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, (cicloalquil C₃₋₆)alquiloxi C₁₋₃ y alquiloxi C₁₋₆; y
R² es -CH₂-NR³R⁴;

en la que

R³ es hidrógeno o metilo;

20 R⁴ es alquilo C₁₋₃; o

NR³R⁴ es morfolinilo;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y

b) uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10 y papaverina.

25 La presente invención también se refiere a productos que contienen, como primer ingrediente activo, a) un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en este documento y, como segundo ingrediente activo, b) uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10 y papaverina, como preparaciones combinadas para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen trastornos neurológicos o psiquiátricos, o endocrinopatías o metabolopatías.

30 Es ilustrativa de la invención una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera de las combinaciones descritas anteriormente. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica preparada mezclando cualquiera de las combinaciones descritas anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Es ilustrativo de la invención un proceso para preparar una composición farmacéutica, que comprende mezclar cualquiera de las combinaciones descritas anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 En una realización adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la potenciación del efecto de uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10 y papaverina.

40 La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en este documento, para su uso en la potenciación del efecto terapéutico de uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10 y papaverina, en pacientes que padecen trastornos neurológicos o psiquiátricos, o endocrinopatías o metabolopatías.

45 Además, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en este documento, para la preparación de un medicamento para potenciar el efecto terapéutico de uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10 y papaverina en pacientes que padecen trastornos neurológicos o psiquiátricos, o endocrinopatías o metabolopatías.

50 La invención se refiere además al uso de uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10 y papaverina, para la potenciación del efecto de un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención también se refiere a uno o más inhibidores de PDE10

seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10 y papaverina, para su uso en la potenciación del efecto terapéutico de un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en este documento. En un aspecto adicional, la presente invención también se refiere al uso de uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10 y papaverina, para la preparación de un medicamento para

5 potenciar el efecto terapéutico de un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en este documento, en pacientes que padecen trastornos neurológicos o psiquiátricos, o endocrinopatías o metabolopatías.

10 La invención se refiere además a un método de tratamiento a trastorno neurológico o psiquiátrico, o una endocrinopatía o una metabolopatía, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende a) un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento y b) uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10 y papaverina o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se describe anteriormente.

15 La invención se refiere además a un método de potenciación del efecto terapéutico de un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en este documento, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende a) un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento y b) uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10 y papaverina o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se describe anteriormente.

20 La invención se refiere además a un método de potenciación del efecto terapéutico de uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10 y papaverina, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende a) un compuesto de fórmula (I), como se define en este documento y b) uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10 y papaverina o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se describe anteriormente.

Definiciones

25 "Halo" indicará fluoro, cloro y bromo; "alquilo C₁₋₆", "alquilo C₁₋₄" y "alquilo C₁₋₃", como se usan en este documento como un grupo o parte de un grupo, indicarán un grupo alquilo saturado lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono o 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, o 1, 2 o 3 átomos de carbono, respectivamente, por ejemplo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metilpropilo, terc-butilo, 1-pentilo, 2-metilbutilo, pentan-2-ilo, 2-metilbutan-2-ilo o hexilo y similares; "alquilo C₀₋₄", como se emplea en este documento en solitario o como parte de otro grupo, salvo que se indique de otro modo, se refiere a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado, que tiene de 0 a 4 átomos de carbono; "alquiloxi C₁₋₆", "alquiloxi C₁₋₄" y "alquiloxi C₁₋₃" indicarán un radical éter en el que alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₃ son como se definen anteriormente; "cicloalquilo C₃₋₈" y "cicloalquilo C₃₋₆" indicarán ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo y ciclooctilo; "(cicloalquil C₃₋₆)alquilo C₁₋₃" indicarán un cicloalquilo C₃₋₆ como se define anteriormente, unido al resto de la molécula a través de un radical alquilo C₁₋₃ como se define anteriormente.

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

35 45 Como se usa en este documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa esa cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o ser humano que se espera por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando. Más particularmente, en la presente invención referida a politerapia que comprende administración de un inhibidor de PDE2 de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, "cantidad terapéuticamente eficaz" significará esa cantidad de la combinación de agentes tomados conjuntamente de modo que el efecto combinado provoque la respuesta biológica o medicinal deseada. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz de inhibidor de PDE2 de fórmula (I), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más inhibidores de PDE10 será la cantidad de inhibidor de PDE2 de fórmula (I), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y la cantidad de uno o más inhibidores de PDE10 que, cuando se toman conjuntamente o secuencialmente tienen un efecto combinado que es terapéuticamente eficaz.

40 50 55 60 65 Además, un experto en la materia reconocerá que, en el caso de cotratamiento con una cantidad terapéuticamente eficaz, como en el ejemplo anterior, la cantidad de inhibidor de PDE2 de fórmula (I), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y/o la cantidad de uno o más inhibidores de PDE10 individualmente puede ser terapéuticamente eficaz o no.

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

- 5 De acuerdo con los métodos de la presente invención, los componentes individuales de la combinación pueden administrarse por cualquier medio adecuado, simultáneamente, secuencialmente, por separado o en una sola formulación farmacéutica. Cuando el inhibidor de PDE2 de fórmula (I), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y el uno o más inhibidores de PDE10 se administran en formas farmacéuticas separadas, el número de dosificaciones administradas al día para cada compuesto puede ser igual o diferente. El inhibidor de PDE2 de fórmula (I), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y el uno o más inhibidores de PDE10 pueden administrarse por medio de la misma vía de administración o diferentes vías de administración. Ejemplos de métodos adecuados de administración incluyen, aunque sin limitación, oral, intravenosa (iv), intramuscular (im), subcutánea (sc), transdérmica, nasal y rectal. Los compuestos también pueden administrarse directamente al sistema nervioso incluyendo, aunque sin limitación, las vías de administración intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intramedular y/o perimedular por suministro mediante agujas y/o catéteres intracraneales o intravertebrales con o sin dispositivos de bomba.

El inhibidor de PDE2 de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y el uno o más inhibidores de PDE10 pueden administrarse de acuerdo con pautas simultáneas o alternas, al mismo tiempo o en diferentes momentos durante el ciclo de tratamiento, de forma concurrente en formas divididas o individuales. Por lo tanto, debe entenderse que la presente invención abarca todas estas pautas de tratamiento simultáneo o alterno y el término "administrar" debe interpretarse en consecuencia.

25 Las dosificaciones y pautas posológicas óptimas a administrar pueden determinarlas fácilmente los expertos en la materia, y variarán con el modo de administración, la potencia de la preparación y el avance de la afección patológica. Además, factores asociados con el paciente particular que se esté tratando, incluyendo el sexo del paciente, su edad, peso, dieta, actividad física, tiempo de administración y enfermedades concomitantes, provocarán la necesidad de ajustar las dosificaciones y/o pautas.

30 La expresión "uno o más inhibidores de PDE10", como se usa en este documento, se refiere a uno, dos o tres inhibidores de PDE10 mencionados en este documento.

El término "hospedador" se refiere a un mamífero, en particular a seres humanos, ratones, perros y ratas.

35 El término "célula" se refiere a una célula que expresa o incorpora la enzima PDE2.

Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I)-(III) y sus sales de adición y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden contener uno o más centros de quiralidad y existen como formas estereoisoméricas.

40 La expresión "compuestos de la invención", como se usa en este documento, se entiende que incluye los compuestos de fórmula (I), y las sales y solvatos de los mismos. Como se usa en este documento, cualquier fórmula química con enlaces mostrados únicamente como líneas continuas y no como enlaces en cuña de trazo continuo o discontinuo, o indicada de otro modo con una configuración particular (por ejemplo, R, S) alrededor de uno o más átomos, contempla cada posible estereoisómero, o mezcla de dos o más estereoisómeros.

45 Anteriormente en este documento y a partir de ahora en este documento, se entiende que la expresión "compuesto de fórmula (I)-(III)" incluye los estereoisómeros del mismo y las formas tautoméricas del mismo.

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

La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

55 Los enantiómeros son estereoisómeros que no son imágenes especulares superponibles entre sí. Una mezcla 1: 1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica. Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración E o Z. Los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cílicos bivalentes pueden tener la configuración cis o trans; por ejemplo, si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar en la configuración cis o trans. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereoisómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de los mismos, siempre que sea químicamente posible.

60 El significado de todos esos términos, es decir, enantiómeros, diastereoisómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de los mismos son conocidos por los expertos en la materia.

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

los enantiómeros resueltos cuya configuración absoluta no es conocida pueden denominarse (+) o (-) dependiendo de la dirección en que hacen rotar la luz polarizada en el plano. Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que dicho estereoisómero está sustancialmente libre, es decir, asociado con menos de un 50 %, preferiblemente menos de un 20 %, más preferiblemente menos de un 10 %, incluso más preferiblemente menos de un 5 %, en particular menos de un 2 % y mucho más preferiblemente menos de un 1 %, de los otros estereoisómeros. Por tanto, cuando un compuesto de fórmula (I)-(III) se especifica, por ejemplo, como (R), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (S); cuando un compuesto de fórmula (I)-(III) se especifica, por ejemplo, como E, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero Z; cuando un compuesto de fórmula (I)-(III) se especifica, por ejemplo, como cis, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero trans.

Algunos de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I)-(III) también pueden existir en su forma tautomérica. Dichas formas, en la medida en que puedan existir, aunque no se indiquen explícitamente en la fórmula (I)-(III) anterior, se pretende que estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Se deduce que un compuesto individual puede existir tanto en forma estereoisomérica como tautomérica.

Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y se pretende también que dichos solvatos estén abarcados dentro del alcance de esta invención.

En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se mencione en relación a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, existan de forma natural o se produzcan sintéticamente, con abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida. Los compuestos de fórmula (I) radiomarcados pueden comprender un isótopo radioactivo seleccionado del grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferiblemente, el isótopo radioactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C y ^{18}F .

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

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

Los nombres de los compuestos de fórmula (I)-(III) se generaron de acuerdo con las normas de nomenclatura acordadas por la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) usando el programa informático de Advanced Chemical Development, Inc. (producto ACD/Name versión 10.01.0.14105, octubre de 2006).

Preparación de los compuestos

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse en general mediante una sucesión de etapas, cada una de ellas conocida por los expertos en la materia. Las transformaciones de diferentes grupos funcionales presentes en los compuestos finales en otros grupos funcionales de acuerdo con la fórmula (I) pueden realizarse también por métodos

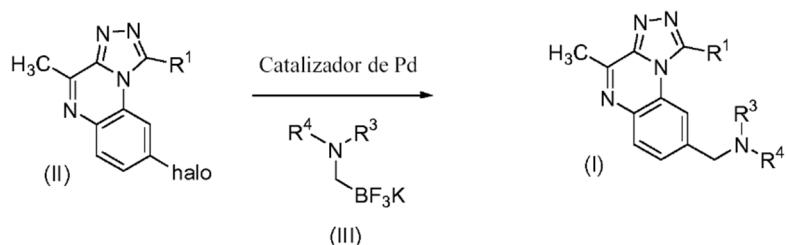
de síntesis bien conocidos por los expertos en la materia. En particular, los compuestos pueden prepararse de acuerdo con los siguientes métodos de síntesis.

Preparación de los compuestos finales

5 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por métodos de síntesis bien conocidos por los expertos en la materia. Los compuestos de la invención pueden prepararse, por ejemplo, mediante dos esquemas general diferentes:

Esquema 1: Síntesis de compuesto de fórmula (I)

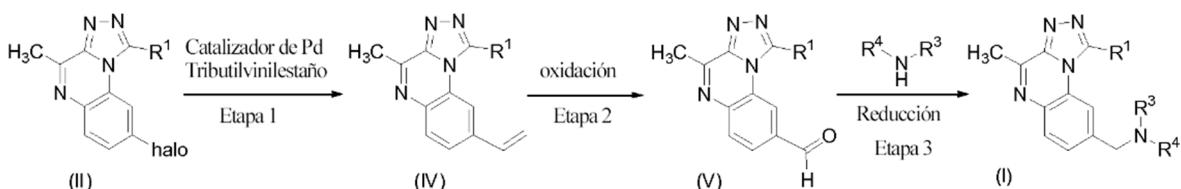
Método A:



10 Un compuesto de fórmula (II) puede reaccionar con un compuesto de fórmula (III) en un disolvente o mezcla de disolventes inerte tal como, por ejemplo, una mezcla de tetrahidrofurano y agua en presencia de un agente formador de complejos tal como 2-diclorohexilfosfino-2',4',6'-trisopropilbifenilo (XPhos), un catalizador de paladio, tal como acetato de paladio (II) y una base tal como, por ejemplo, carbonato de cesio agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, tal como 110-120 °C, usando calentamiento convencional o irradiación microondas, durante el tiempo requerido para conseguir que se complete la reacción, típicamente 45 minutos para calentamiento convencional. Los compuestos de fórmula (III) pueden estar disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos descritos en la bibliografía química bien conocida por los expertos en la materia.

15

20 **Método B:**



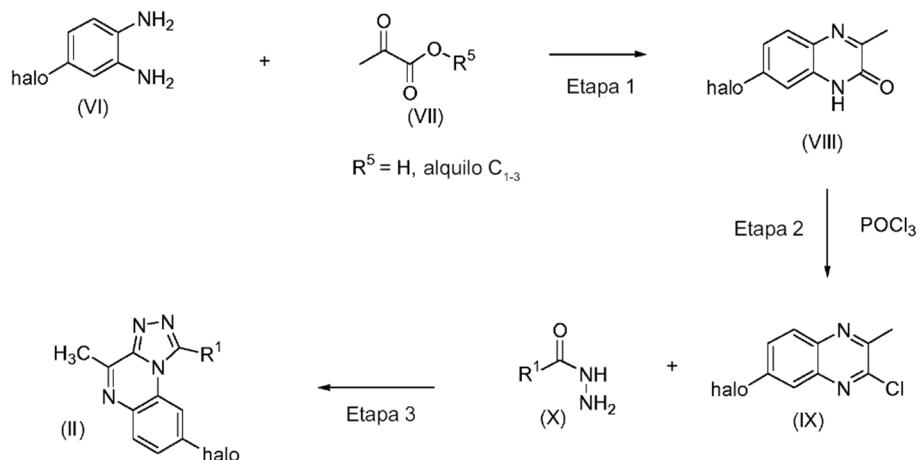
25 Etapa 1: Un compuesto de fórmula (II) puede reaccionar con tributilvinilestaño, en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, tolueno en presencia de un catalizador de paladio, tal como (trifenilfosfina)tetraquis paladio(0) y una sal tal como, por ejemplo, cloruro de litio agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, tal como 120-130 °C, usando calentamiento convencional o irradiación microondas, durante el tiempo requerido para conseguir que se complete la reacción, típicamente 1 hora para calentamiento convencional. Esta etapa de reacción produce un compuesto de fórmula (IV).

30 Etapa 2: Un compuesto de fórmula (IV) puede oxidarse por procedimientos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia tales como, por ejemplo, por ozonólisis o por reacción con una mezcla de tetraóxido de osmio y peryodato de sodio, produciendo un compuesto de fórmula (V).

35 Etapa 3: Un compuesto de fórmula (V) puede reaccionar con una amina de fórmula NHR^3R^4 , en la que R^3 y R^4 son como se definen anteriormente, en una reacción de aminación reductora convencionales, que es bien conocida por los expertos en la materia. Por tanto, un compuesto de fórmula (V) puede reaccionar con una amina de fórmula NHR^3R^4 como se define previamente en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, 1,2-dicloroetano, agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, típicamente a 80-120 °C durante 10-20 minutos en irradiación microondas, en presencia de un agente reductor, tal como tributoxi cianoborohidruro o borohidruro de sodio. Después de la adición del agente reductor, la reacción puede agitarse a temperatura ambiente o por calentamiento con microondas durante el tiempo requerido para conseguir que se complete la reacción, típicamente 20 min a 80 °C para calentamiento con microondas. Esta etapa de reacción produce un compuesto final de fórmula (I).

40

Esquema 2: Síntesis de compuesto de fórmula (II)

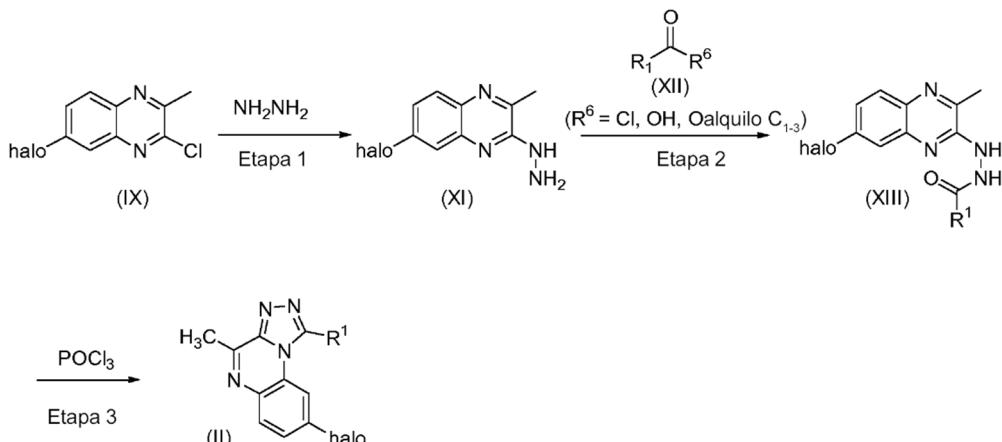
Método A:

Etapa 1: Un compuesto intermedio de fórmula (VI) puede hacerse reaccionar con un compuestos de fórmula (VII) disponible en el mercado, en la que R^5 es alquilo C_{1-3} tal como, por ejemplo, metilo o etilo en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, tolueno, agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, típicamente a 100-130 °C, usando calentamiento convencional o en radiación microondas, durante el tiempo requerido para conseguir que se complete la reacción, típicamente 3 horas para calentamiento convencional. Cuando R^5 es hidrógeno, la reacción se realiza en una mezcla de ácido acético y agua y la agitación se realiza a temperatura ambiente durante una noche.

- 5 Esta reacción habitualmente produce una mezcla de los dos posibles regiosímeros, que pueden separarse en esta etapa (para dar un regiosímero de fórmula (VIII)) o en una de las siguientes etapas por métodos cromatográficos, por cromatografía en columna o HPLC. Los compuestos de fórmula (VI) están disponibles en el mercado o se describen en la bibliografía química y pueden prepararse por procedimientos sintéticos convencionales simples bien conocidos por los expertos en la materia.
- 10

- 15 Etapa 2: Los compuestos intermedios de fórmula (VIII) pueden reaccionar, en presencia o ausencia de un disolvente tal como, por ejemplo, 1,2-dicloroetano, con oxicloruro de fósforo, agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, típicamente a 100-120 °C, usando calentamiento convencional o en radiación microondas, durante el tiempo requerido para conseguir que se complete la reacción, típicamente 2-4 horas para calentamiento convencional. Esta etapa de reacción produce compuestos intermedios de fórmula (IX).

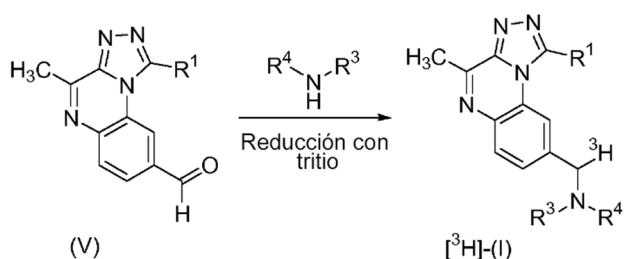
- 20 Etapa 3: Un compuesto intermedio de fórmula (IX) puede reaccionar con un compuesto intermedio de fórmula (X) en un disolvente, tal como, por ejemplo, etanol, n-butanol o tetrahidrofurano agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, típicamente a 100-160 °C, usando calentamiento convencional o en radiación microondas, durante el tiempo requerido para conseguir que se complete la reacción, típicamente 15-20 minutos a 160 °C para calentamiento con microondas, produciendo compuestos de fórmula (II). Los compuestos intermedios de fórmula (X) pueden estar disponibles en el mercado o se describen en la bibliografía química y pueden prepararse por procedimientos sintéticos convencionales simples bien conocidos por los expertos en la materia.
- 25

Método B:

- 5 Etapa 1: Los compuestos intermedios de fórmula (IX) pueden tratarse con hidrato de hidracina en un disolvente inerte, tal como metanol o etanol, siguiendo procedimientos sintéticos convencionales simples bien conocidos por los expertos en la materia, produciendo compuestos intermedios de fórmula (XI).
- 10 Etapa 2: Los compuestos intermedios de fórmula (XI) pueden reaccionar con compuestos intermedios de fórmula (XII) siguiendo procedimientos sintéticos convencionales simples bien conocidos por los expertos en la materia para dar compuestos intermedios de fórmula (XIII). Los compuestos intermedios de fórmula (XII) pueden estar disponibles en el mercado o pueden sintetizarse siguiendo antecedentes de la bibliografía.
- 15 Etapa 3: Los compuestos intermedios de fórmula (XIII) pueden reaccionar, en presencia o ausencia de un disolvente tal como, por ejemplo, 1,2-dicloroetano, con oxicloruro de fósforo, agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, típicamente a 80-100 °C, usando calentamiento convencional o en irradiación microondas, durante el tiempo requerido para conseguir que se complete la reacción, típicamente 16 horas para calentamiento convencional. Esta etapa de reacción produce compuestos de fórmula (II).

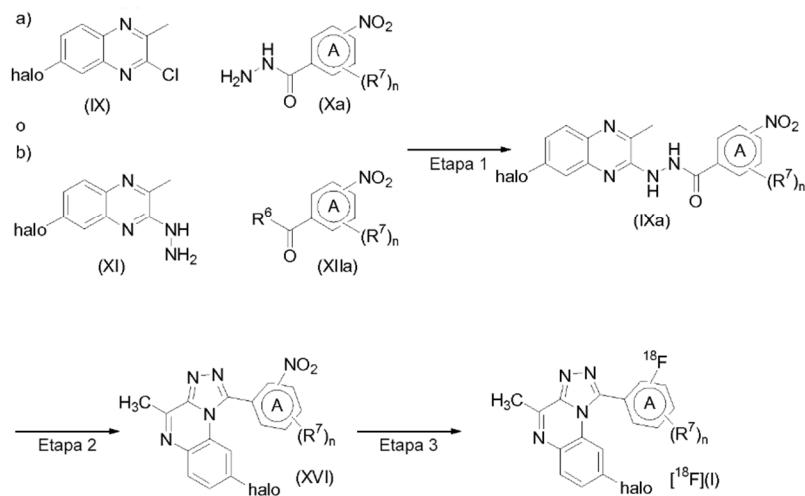
20 Preparación de compuestos finales radiomarcados

Esquema 3: Síntesis de compuestos de fórmula (I) donde $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{-NR}^3\text{R}^4$ radiomarcado con ${}^3\text{H}$



- 25 Los compuestos tritiados de fórmula (I), denominados en este documento $[{}^3\text{H}]\text{-}(I)$ pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (V) por reacción con una amina de fórmula NHR^3R^4 , en la que R^3 y R^4 son como se definen anteriormente, en una reacción de aminación reductora usando tritio en presencia de un catalizador, en condiciones conocidas por los expertos en la materia, en dos etapas. Por tanto, un compuesto de fórmula (V) puede reaccionar en una primera etapa con una amina de fórmula NHR^3R^4 como se define previamente en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, diclorometano, opcionalmente en presencia de un agente deshidratante tal como tetra(isopropóxido) de titanio agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, típicamente a temperatura ambiente en una atmósfera inerte. Después de la retirada del disolvente, la segunda etapa implica la adición de otro disolvente aprótico inerte tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, y hacer reaccionar la imina intermedia en presencia de un agente reductor, tal como tritio, y en presencia de un catalizador, tal como Pt sobre carbono. Después de la adición del agente reductor, la reacción puede agitarse a temperatura ambiente durante el tiempo requerido para conseguir que se complete la reacción, típicamente 60 min a temperatura ambiente. Esta etapa de reacción produce un compuesto final de fórmula $[{}^3\text{H}]\text{-}(I)$.

Esquema 4: Síntesis de compuestos de fórmula (I) donde R^1 = fenilo o piridinilo radiomarcado con ^{18}F



Los compuestos de fórmula (I), en la que R^1 es un grupo fenilo o piridinilo radiomarcado con ^{18}F , en la que el anillo A es fenilo o piridinilo, R^7 es halo o trifluorometilo, n es 0 o 1 y R^2 es como se define anteriormente, denominados por el

5 presente compuesto de fórmula (I-u) pueden prepararse por métodos de síntesis bien conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, mediante el esquema general 10:

Etapa 1: (a) Un compuesto de fórmula (IX) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (Xa) en la que el anillo A es fenilo o piridinilo, R⁷ es halo o trifluorometilo, n es 0 o 1 y R² es como se define anteriormente para compuestos de fórmula (I), de acuerdo con las condiciones descritas en el esquema 1, método A, etapa 3.

10 Etapa 1: (b) Un compuesto de fórmula (XI) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (XIIa) en la que el anillo A es fenilo o piridinilo, R⁷ es halo o trifluorometilo, n es 0 o 1 y R² es como se define anteriormente para compuestos de fórmula (I), de acuerdo con las condiciones descritas en el esquema 1, método B, etapa 2.

Etapa 2: El compuesto intermedio de fórmula (IXa) pueden reaccionar, en presencia o ausencia de un disolvente tal como, por ejemplo, 1,2-dicloroetano, con oxicloruro de fósforo, agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, típicamente a 80-100 °C, usando calentamiento convencional o en irradiación microondas, durante el tiempo requerido para conseguir que se complete la reacción, típicamente 16 horas para calentamiento convencional.

15 Etapa 3: El compuesto intermedio de fórmula (XVI) puede someterse a reacción de sustitución nucleófila con una fuente de $[^{18}F]$ fluoruro ($[^{18}F]F^-$) tal como, por ejemplo, complejo $[^{18}F]F-/K_2CO_3/Kryptofix® 222$, o $[^{18}F]KF-K_{222}$ (en los que Kryptofix® 222 y K₂₂₂ significan 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabiciclo[8.8.8]hexacosano; también conocido como K 2.2.2) en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, DMF anhidra en condiciones de reacción apropiadas, tales como calentamiento en un microondas, por ejemplo, a 140 °C o condiciones conocidas por los expertos en la materia (para una revisión, véase, por ejemplo, P. W. Miller *et al.* Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 8998-9033).

20 Algunos compuestos de acuerdo con la invención se aislaron como formas de sal de adición de ácido o se aislaron como base libre y después se convirtieron en las formas de sal de adición de ácido. Para obtener las formas de sal de adición de ácido de los compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo, las formas de sal HCl salvo que se describan de otro modo, pueden usarse varios procedimientos conocidos por los expertos en la materia. En un procedimiento típico, por ejemplo, la base libre puede disolverse en isopropanol, éter diisopropílico, éter dietílico y/o diclorometano y, posteriormente, pueden añadirse gota a gota de 1 a 2 equivalentes del ácido apropiado, por ejemplo, una solución de HCl 6 N en 2-propanol o una solución de HCl 2 N en éter dietílico. La mezcla típicamente se agita durante 10 min o más, después de ello el producto puede retirarse por filtración. La sal HCl habitualmente se seca al vacío. Los valores de estequiométría de la sal proporcionados anteriormente en este documento y a continuación en este documento, son los obtenidos experimentalmente y pueden variar cuando se usan diferentes métodos analíticos. Cuando la estequiometría de la sal es desconocida, se usa la expresión ".x"; por ejemplo, una sal clorhidrato para la que la estequiometría es desconocida se denomina ".x HCl".

Farmacología

25 Los compuestos de fórmula (I) y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con la invención inhiben la actividad enzimática de PDE2, en particular PDE2A, y a un menor grado inhiben la actividad enzimática de PDE10, en particular PDE10A y, por tanto, elevan los niveles de AMPc o GMPc dentro de las células que expresan PDE2. Los inhibidores de PDE10 pueden usarse para elevar los niveles de AMPc y/o GMPc dentro de células que expresan la enzima PDE10. Ahora se ha descubierto que inhibidores de PDE2 de fórmula (I), y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden potenciar el efecto de inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este

documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10,
 5 TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, pueden potenciar de forma dependiente de la dosis la unión *in vivo* de un radioligando que se une selectivamente al dominio catalítico de la enzima PDE2. En vista de la actividad mencionada anteriormente y los efectos observados, se prevé que las combinaciones que comprenden un inhibidor de PDE2 de fórmula (I) como se describe en este documento y uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en este documento o
 10 composiciones farmacéuticas que comprenden dichas combinaciones, pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos neurológicos o psiquiátricos, o endocrinopatías o metabolopatías.
 15

Por tanto, la presente invención se refiere a una combinación de un inhibidor de PDE2 de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, de acuerdo con la presente invención, para su uso como medicina, así como al uso de un inhibidor de PDE2 de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, de acuerdo con la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento. La presente invención también se refiere a un inhibidor de PDE2 de fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, de acuerdo con la presente invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento o
 20 prevención de, en particular tratamiento de, una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, en el que la afección se selecciona de trastornos neurológicos o psiquiátricos, o endocrinopatías o metabolopatías. La presente invención también se refiere al uso de un inhibidor de PDE2 de fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente
 25 aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, de acuerdo con la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de, en particular tratamiento de, una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, en el que la afección se selecciona de trastornos neurológicos o psiquiátricos, o
 30 endocrinopatías o metabolopatías.
 35

La presente invención también se refiere a un inhibidor de PDE2 de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10,
 40 TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, de acuerdo con la invención, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su
 45 uso en el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción del riesgo de trastornos neurológicos o psiquiátricos, o endocrinopatías o metabolopatías.

Además, la presente invención se refiere al uso de un inhibidor de PDE2 de fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, de acuerdo con la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de diversos trastornos neurológicos o psiquiátricos, o endocrinopatías o metabolopatías.

- Cuando se dice que la invención se refiere al uso de un inhibidor de PDE2 de fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, o composición de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para, por ejemplo, el tratamiento de un sujeto, por ejemplo, un mamífero, se entiende que dicho uso se debe interpretar, en determinadas competencias como un método de, por ejemplo, tratamiento de un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesita, por ejemplo, dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PDE2 de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, o composición de acuerdo con la invención.
- En particular, las indicaciones que pueden tratarse con las combinaciones de un inhibidor de PDE2 de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, en solitario o en combinación con otros fármacos, incluyen, aunque sin limitación, aquellas enfermedades que se cree que están mediadas en parte por los ganglios basales, la corteza prefrontal y el hipocampo.
- Estas indicaciones incluyen trastornos neurológicos y psiquiátricos seleccionados de trastornos y afecciones psicóticas; trastornos de ansiedad; trastornos del movimiento; drogadicción; trastornos del estado de ánimo; trastornos neurodegenerativos; trastornos o afecciones que comprenden como síntoma una deficiencia en la atención y/o las funciones intelectuales; dolor; trastorno autista o autismo; y trastornos metabólicos.
- En particular, los trastornos y afecciones psicóticas asociadas con disfunción de PDE2 o de PDE2 y PDE10 incluyen una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: esquizofrenia, por ejemplo, del tipo paranoide, desorganizado, catatónico, indiferenciado o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoaafectivo, tal como de tipo delirante o depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias tal como psicosis inducida por alcohol, anfetaminas, hachís, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides o fenciclidina; trastornos de la personalidad del tipo paranoide; y trastorno de la personalidad del tipo esquizoide.
- En particular, los trastornos de ansiedad incluyen trastorno de pánico; agorafobia; fobia específica; fobia social; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de estrés postraumático; trastorno de estrés agudo; y trastorno generalizado de ansiedad.
- En particular, los trastornos del movimiento incluyen enfermedad de Huntington y discinesia; enfermedad de Parkinson; síndrome de las piernas inquietas y temblor hereditario. Además, pueden incluirse el síndrome de Tourette y otros trastornos de tic nervioso.
- En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con sustancias seleccionado del grupo de alcoholismo; alcoholismo agudo; abstinencia alcohólica; delirio de abstinencia alcohólica; trastorno psicótico inducido por alcohol; anfetaminomanía; abstinencia de anfetaminas; cocainomanía; abstinencia de cocaína; nicotinomanía; abstinencia de nicotina; dependencia de opioides y abstinencia de opioides.
- En particular, los trastornos del estado de ánimo y los episodios anímicos incluyen depresión, manía y trastornos bipolares. Preferiblemente, el trastorno del estado de ánimo se selecciona del grupo de trastornos bipolares (I y II); trastorno ciclotímico; depresión; trastorno distímico; trastorno depresivo mayor; depresión resistente a tratamiento; y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias.
- En particular, los trastornos neurodegenerativos incluyen enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; demencia tal como, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer; demencia multiinfarto; demencia relacionada con SIDA o demencia frontotemporal. El trastorno o afección neurodegenerativa comprende disfunción de las respuestas de las neuronas espinosas medianas estriatales.
- En particular, los trastornos o afecciones que comprenden como síntoma una deficiencia en la atención y/o las funciones intelectuales, o trastornos cognitivos, incluyen demencia, tal como enfermedad de Alzheimer; demencia multiinfarto; demencia debida a enfermedad por cuerpos de Lewy; demencia alcohólica o demencia persistente inducida por sustancias; demencia asociada con tumores intracraneales o traumatismo cerebral; demencia asociada con enfermedad de Huntington; demencia asociada con enfermedad de Parkinson; demencia relacionada con SIDA; demencia debida a enfermedad de Pick; demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; otras enfermedades incluyen delirio; trastorno amnésico; trastorno de estrés postraumático; apoplejía; parálisis supranuclear progresiva;

retraso mental; un trastorno del aprendizaje; trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD); deterioro cognitivo leve; síndrome de Asperger; y deterioro cognitivo senil.

- 5 En particular, el dolor incluye estados agudos y crónicos, dolor intenso, dolor resistente al tratamiento, dolor neuropático y dolor postraumático, dolor oncológico, dolor no oncológico, trastorno de dolor asociado con factores psicológicos, trastorno de dolor asociado con una afección médica general o trastorno de dolor asociado tanto con factor psicológicos como con una afección médica general.
- 10 En particular, los trastornos metabólicos incluyen diabetes, en particular diabetes de tipo 1 o de tipo 2, y trastornos relacionados tales como obesidad. Trastorno relacionados adicionales incluyen síndrome plurimetabólico, tolerancia alterada a la glucosa, alteración de la glucosa en ayunas, diabetes gestacional, diabetes hereditaria juvenil de tipo (MODY), diabetes autoinmunitaria latente de tipo (LADA), dislipidemia diabética asociada, hiperglucemia, hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina.
- 15 Preferiblemente, el trastorno psicótico se selecciona del grupo de esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico inducido por sustancias.
- Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la personalidad seleccionado del grupo de trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad y trastorno esquizoide, esquizotípico.
- 20 20 Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno del estado de ánimo seleccionado del grupo de trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor; depresión resistente a tratamiento; y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias.
- 25 25 Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es trastorno por déficit de atención con hiperactividad.
- 30 Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo seleccionado del grupo de delirio, delirio persistente inducido por sustancias, demencia, demencia debida a enfermedad por VIH, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Parkinson, demencia del tipo enfermedad de Alzheimer, demencia persistente inducida por sustancias y deterioro cognitivo leve.
- 35 35 Preferiblemente, los trastornos tratados mediante inhibidores de PDE2 de fórmula (I), o una sal o un solvato del mismo de la presente invención se seleccionan de esquizofrenia; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno generalizado de ansiedad; enfermedad de Huntington; discinesia; enfermedad de Parkinson; depresión; trastornos bipolares; demencia tal como enfermedad de Alzheimer; trastorno por déficit de atención con hiperactividad; drogadicción; dolor; autismo; diabetes y obesidad.
- 40 40 Preferiblemente, los trastornos tratados mediante inhibidores de PDE2 de fórmula (I), o una sal o un solvato del mismo de la presente invención son esquizofrenia, incluyendo los síntomas positivos y negativos de la misma, y deficiencias cognitivas, tal como deterioro de la atención o la memoria.
- 45 45 De los trastornos mencionados anteriormente, el tratamiento de la ansiedad, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno de estrés postraumático; el trastorno generalizado de ansiedad, la esquizofrenia, la depresión, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, la enfermedad de Alzheimer, la demencia debida a enfermedad de Huntington, la demencia debida a enfermedad de Parkinson, la demencia del tipo enfermedad de Alzheimer, la demencia persistente inducida por sustancias y el deterioro cognitivo leve son de particular importancia.
- 50 50 De los trastornos mencionados anteriormente, el tratamiento de la ansiedad, el trastorno obsesivo-compulsivo, la esquizofrenia, la depresión, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad y la enfermedad de Alzheimer son de particular importancia.
- 55 55 Otros trastornos del sistema nervioso central incluyen trastorno de esquizoansiedad y depresión y ansiedad concomitantes, en particular trastorno depresivo mayor concomitante con trastorno generalizado de ansiedad, trastorno de ansiedad social o trastorno de pánico; se entiende que la depresión y ansiedad concomitantes también pueden denominarse mediante las expresiones de depresión ansiosa, ansiedad y depresión mixtas, trastorno mixto de ansiedad-depresivo o trastorno depresivo mayor con síntomas de ansiedad, que se usan indistintamente en este documento.
- 60 60 Actualmente, la cuarta edición del Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) de la American Psychiatric Association proporciona una herramienta de diagnóstico para la identificación de los trastornos descritos en este documento. Los expertos en la materia reconocerán que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en este documento, y que estos evolucionan con el progreso médico y científico.

Por lo tanto, la invención también se refiere a un inhibidor de PDE2 de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más inhibidores de PDE10, en particular seleccionados del grupo de MP-10,

5 PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, de acuerdo con la invención, para su uso en el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento.

10 La invención también se refiere a un inhibidor de PDE2 de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento.

15 La invención también se refiere a un inhibidor de PDE2 de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, de acuerdo con la invención, para el tratamiento o prevención, en particular tratamiento, de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento.

20 25 La invención también se refiere al uso de un inhibidor de PDE2 de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, de acuerdo con la invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una cualquiera de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente en este documento.

30 35 La invención también se refiere al uso de un inhibidor de PDE2 de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una cualquiera de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente en este documento.

40 45 Los inhibidores de PDE2 de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos y uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, de la presente invención pueden administrarse a mamíferos, preferiblemente seres humanos, para el tratamiento o prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento.

50 55 60 65 En vista de la utilidad de los inhibidores de PDE2 de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos y uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, de acuerdo con la invención, se proporciona un método de tratamiento de un trastorno o enfermedad mencionada anteriormente en este documento, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PDE2 de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, o una cantidad terapéuticamente eficaz de composiciones farmacéuticas descritas en este documento.

Dichos métodos comprenden la administración, es decir, la administración sistémica o tópica, preferiblemente administración oral, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PDE2 de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-

10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, de acuerdo con la invención a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

- 5 Por lo tanto, la invención también se refiere a un método para la prevención y/o tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PDE2 de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, de acuerdo con la invención a un paciente que lo necesita.
- 10 15 Los inhibidores de PDE2 de fórmula (I), y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos y los inhibidores de PDE10 descritos en este documento pueden estar en combinación o en combinación con otros agentes farmacéuticos tales como otros agentes usados en el tratamiento de psicosis, tales como esquizofrenia y trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo, enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo y/o pérdida de memoria, por ejemplo, agonistas nicotínicos α-7, inhibidores de PDE4, otros inhibidores de PDE2, otros inhibidores de PDE10, otros inhibidores de PDE2 y 10, bloqueantes de los canales de calcio, moduladores muscarínicos m1 y m2, moduladores del receptor de adenosina, ampacinas, moduladores de NMDA-R, moduladores de mGluR, moduladores de dopamina, moduladores de serotonina, moduladores canabinoides e inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, donepezil, rivastigmina y galantamina). En dichas combinaciones, los inhibidores de PDE2 de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos y uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, de la presente invención pueden utilizarse en combinación con uno o más fármacos distintos en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las
- 20 25 30 35 que los inhibidores de PDE2 de fórmula (I), y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos y uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, o los otros fármacos pueden tener utilidad, donde la combinación de los fármacos conjuntamente son más seguros o más eficaces que cualquier fármaco en solitario.

40 Un experto en la materia reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de los inhibidores de PDE2 de fórmula (I), y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos y de uno o más inhibidores de PDE10 de la presente invención es la cantidad suficiente para inhibir la enzima PDE2 o ambas enzimas PDE2 y PDE10 y que esta cantidad varía, entre otras cosas, dependiendo del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica y el estado del paciente. En general, una cantidad de inhibidor de PDE2 de fórmula (I), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más inhibidores de PDE10 de acuerdo con la invención, a administrar como agente terapéutico para tratar afecciones tales como los trastornos descritos en este documento, se determinará caso a caso por el médico a cargo.

45 En general, una dosis adecuada es una que provoque una concentración del inhibidor de PDE2 de fórmula (I) o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más inhibidores de PDE10 de acuerdo con la invención en el sitio de tratamiento en el intervalo de 0,5 nM a 200 μM, y más habitualmente de 5 nM a 50 μM. Para obtener estas 50 concentraciones de tratamiento, a un paciente que necesite tratamiento probablemente se le administrarán entre 0,001 mg/kg y 15 mg/kg de peso corporal, en particular, de 0,01 mg/kg a 2,50 mg/kg de peso corporal, en particular, de 0,1 mg/kg a 0,50 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un inhibidor de PDE2 de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y de uno o más inhibidores de PDE10 de acuerdo con la presente invención, 55 también denominados en esta ocasión ingredientes activos, que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará, por supuesto según el caso, con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y estado del destinatario y el trastorno o enfermedad particular que se esté tratando. Un método de tratamiento también puede incluir administrar los ingredientes activos en una pauta entre una y cuatro ingestas al día. En estos métodos de tratamiento, los inhibidores de PDE2 de fórmula (I), y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los 60 mismos y el uno o más inhibidores de PDE10 de acuerdo con la invención se formulan preferiblemente antes de la admisión. Como se describe en este documento a continuación, se preparan formulaciones farmacéuticas adecuadas por procedimientos conocidos usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles.

Composiciones farmacéuticas

- La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar enfermedades tales como trastornos neurológicos y psiquiátricos, y endocrinopatías o metabolopatías. Dichas composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PDE2 de acuerdo con la fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 5 Aunque es posible que los ingredientes activos se administren en solitario, es preferible presentarlos como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de PDE2 de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65
- Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden prepararse por cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. Una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos particulares, en forma de base o forma de sal de adición, como ingredientes activos se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas deseablemente están en forma farmacéutica unitaria adecuada, preferiblemente, para administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o administración tópica tal como mediante inhalación, un pulverizador nasal, colirio o mediante crema, gel, champú o similar. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, glúcidos, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. A causa de su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma farmacéutica unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo habitualmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar en la solubilidad. Pueden prepararse, por ejemplo, soluciones inyectables en que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo opcionalmente comprende un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones mínimas, que son aditivos que no provocan ningún efecto perjudicial importante en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser de ayuda para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una unción puntual o como una pomada.
- Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma farmacéutica unitaria por la facilidad de administración y la uniformidad de la dosificación. Forma farmacéutica unitaria como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones en este documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de dichas formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, sobres de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de los mismos.
- Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá de un 0,05 a un 99 % en peso, preferiblemente de un 0,1 a un 70 % en peso, más preferiblemente de un 0,1 a un 50 % en peso de los ingredientes activos, y de un 1 a un 99,95 % en peso, preferiblemente de un 30 a un 99,9 % en peso, más preferiblemente de un 50 a un 99,9 % en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando basados todos los porcentajes en el peso total de la composición.
- Las presentes combinaciones de compuestos pueden usarse para administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o administración tópica tal como mediante inhalación, un pulverizador nasal, colirio o mediante crema, gel, champú o similar. Los compuestos preferiblemente se administran por vía oral.
- La dosificación exacta y frecuencia de administración dependen del inhibidor de PDE2 particular, tal como el compuesto de acuerdo con formula (I), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y el uno o más

inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento usado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, peso, sexo, grado del trastorno y estado físico general del paciente particular, así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es bien conocido por los expertos en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los inhibidores de PDE2 de fórmula (I), y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos y uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, de la presente invención.

La cantidad de inhibidor de PDE2 de fórmula (I), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, que puede combinarse con un material de vehículo para producir una forma farmacéutica individual variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero y el modo particular de administración. Sin embargo, como guía general, las dosis unitarias adecuadas para los inhibidores de PDE2 de fórmula (I), y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos y uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, y un compuesto de fórmula (III) o una forma estereoisomérica del mismo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento, de la presente invención pueden contener, por ejemplo, preferiblemente entre 0,1 mg y aproximadamente 1000 mg de los compuestos activos. Una dosis unitaria preferida es entre 1 mg a aproximadamente 500 mg. Una dosis unitaria más preferida es entre 1 mg y aproximadamente 300 mg. Una dosis unitaria incluso más preferida es entre 1 mg y aproximadamente 100 mg. Dichas dosis unitarias pueden administrarse más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día, pero preferiblemente 1 o 2 veces al día, de modo que la dosificación total para un adulto de 70 kg esté en el intervalo de 0,001 a aproximadamente 15 mg por kg de peso del sujeto por administración. Una dosificación preferida es de 0,01 a aproximadamente 1,5 mg por kg de peso del sujeto por administración, y dicho tratamiento puede prolongarse varias semanas o meses y, en algunos casos, años. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la actividad de los compuestos específicos empleados; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del individuo que se esté tratando; el tiempo y vía de administración; la tasa de excreción; otros fármacos que se hayan administrado previamente; y la gravedad de la enfermedad particular sometida a tratamiento, como es bien comprendido por los expertos en la materia.

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

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

Para las composiciones, métodos y kits proporcionados anteriormente, un experto en la materia entenderá que los compuestos preferidos para su uso en cada uno son los compuestos indicados como preferidos anteriormente. Compuestos aún más preferidos para las composiciones, métodos y kits son los compuestos proporcionados en los ejemplos no limitantes a continuación.

Parte experimental

I. Química:

Como se usa en este documento, el término "CLEM" significa cromatografía de líquidos/espectrometría de masas, "CGEM" significa cromatografía de gases/espectrometría de masas, "HPLC" significa cromatografía de líquidos de alto rendimiento, "RP HPLC" significa cromatografía de líquidos de alto rendimiento en fase inversa, "ac." significa acuoso, "Boc" significa terc-butoxicarbonilo, "nBuLi" significa n-butil-litio, "BuOH" significa 1-butanol, "DCE" significa 1,2-dicloroetano, "DCM" significa diclorometano, "DIPE" significa éter diisopropílico, "DIPEA" significa diisopropiletil amina, "DMF" significa N,N-dimetilformamida, "EtOH" significa etanol, "EtOAc" significa acetato de etilo, "Et₃N" significa

5 trietilamina, "Pd(AcO)₂" significa acetato de paladio (II), "XantPhos" significa 4,5-bis(difenil-fosfino)-9,9-dimetilxanteno, "Pd-C" significa paladio sobre carbono, "THF" significa tetrahidrofurano, "min" significa minutos, "h" significa horas, "MeOH" significa metanol, "iPrOH" significa 2-propanol, "m.r." significa mezcla de reacción, "t.a." significa temperatura ambiente, "T_R" significa tiempo de retención (en minutos), "TF" significa trifluorometanosulfonato, "TFA" significa ácido trifluoroacético, "cuant." significa cuantitativo, "sat." significa saturado, "sol." significa solución, "[M+H]⁺" significa la masa protonada de la base libre del compuesto, "[M-H]⁻" significa la masa desprotonada de la base libre del compuesto, "p.f." significa punto de fusión, "c.s." significa cantidad suficiente.

10 Las reacciones asistidas por microondas se realizaron en un reactor en modo único: reactor de microondas Biotage Initiator™ Sixty (Biotage) o en un reactor de múltiples modos: MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.).

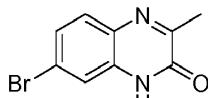
15 Las reacciones de hidrogenación se realizaron en un hidrogenador de flujo continuo H-CUBE® de ThalesNano Nanotechnology Inc.

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

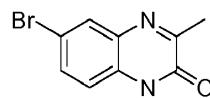
25 Se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de esta invención en los siguientes ejemplos, que están destinados a ilustrar, pero no limitar, el alcance de la presente invención. Salvo que se indique de otro modo, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

25 A. Síntesis de intermedios y precursores

Intermedios 1-a y 1-b ((I-1a) e (I-1b))



(I-1a)

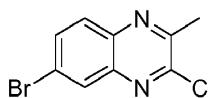


(I-1b)

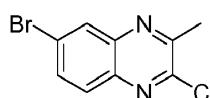
30 Se añadió piruvato de metilo (8,69 ml, 96,24 mmol) a una solución de 4-bromo-1,2-diaminobenceno (15 g, 80 mmol) disuelto en tolueno (120 ml) en un matraz redondo, equipado con un aparato Dean-Stark. Después la m.r. se calentó a reflujo durante 3 h. Cuando la reacción se acabó, el disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se lavó con éter dietílico para dar una mezcla de intermedios (I-1a) e (I-1b) como un sólido gris pálido que se usó tal cual en la siguiente etapa (16 g, 83 %). C₉H₇BrN₂O, CLEM: T_R 1,07 (primer isómero), 1,15 (segundo isómero), m/z 239 [M + H]⁺ (método 2).

40 Se separó un lote de la mezcla regiosomérica suspendiendo la mezcla en metanol e hidróxido de amonio (c.s.), calentando hasta reflujo y enfriando hasta temperatura ambiente. El precipitado que se formó se filtró, se añadió agua al filtrado y el precipitado que se formó también se recuperó por filtración. Se repitieron dos ciclos adicionales para obtener un precipitado que contenía una mezcla 94:6 de I-1a:I-1b.

Intermedios 2-a y 2-b ((I-2a) e (I-2b))



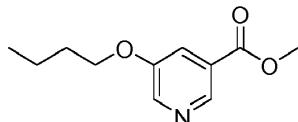
(I-2a)



(I-2b)

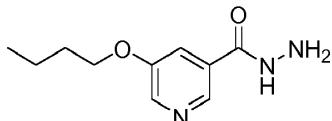
45 La mezcla de intermedios (I-1a) e (I-1b) (16 g, 66,95 mmol) se disolvió en POCl₃ (78 ml), y la m.r. se agitó durante 2 h a 120 °C. El disolvente después se evaporó y la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió suavemente NH₄OH gota a gota hasta que alcanzó un pH básico. Una vez se completó la adición, el precipitado formado se retiró por filtración, se lavó con H₂O y después se lavó varias veces con DCM. El disolvente orgánico se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna abierta (sílice, DCM en heptano 20/80 a 80/20), las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para dar una mezcla de intermedios (I-2a) e (I-2b) como un sólido blanco (12 g, 69 %). C₉H₆BrClN₂, CLEM: T_R 2,95 (coelución de los dos picos), m/z 257 [M + H]⁺ (método 8).

55

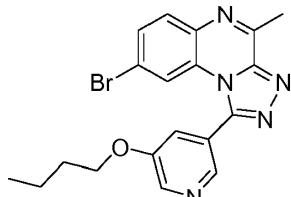
Intermedio 3 (I-3)

5 A una solución agitada de éster metílico del ácido 5-hidroxinicotínico (0,8 g, 5,22 mmol) y di-terc-butilazadicarboxilato (1,8 g, 7,83 mmol) en THF (6 ml), se le añadió trifenilfosfina (2,05 g, 7,83 mmol) en poción a t.a. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 5 min y después se añadió BuOH (2 ml) y la agitación se continuó a t.a. durante 30 min. Despues el disolvente se evaporó y el compuesto en bruto se purificó por cromatografía (sílice, EtOAc en heptano 0/100 a 20/80), las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para dar intermedio I-3 como un aceite incoloro (0,55 g, 50,3 %). C₁₁H₁₅NO₃, LCMS: Rt 2,71, *m/z* 210 [M + H]⁺ (Método 5).

10

Intermedio 4 (I-4)

15 Se añadió hidrato de hidracina (60 % en H₂O, 0,216 ml, 2,86 mmol) gota a gota a una solución agitada de intermedio I-3 (0,5 g, 2,39 mmol) en MeOH (4 ml) a t.a. y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 72 h. El disolvente después se evaporó al vacío para dar intermedio I-4 como un sólido blanco (0,48 g, 96 %) que se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción. C₁₀H₁₅N₃O₂, LCMS: Rt 1,86, *m/z* 210 [M + H]⁺ (Método 8).

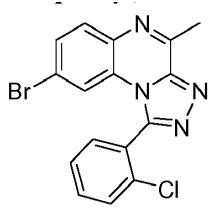
20 **Intermedio 5 (I-5)****8-Bromo-1-(5-butoxipirimidin-3-il)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (I-5)**

25 A una solución de intermedio I-2a (5 g, 19,4 mmol) en BuOH (40 ml) se le añadió intermedio I-4 (4,06 g, 19,4 mmol). La m.r. se calentó en un reactor cerrado herméticamente a 160 °C durante 30 min. La mezcla después se evaporó a sequedad y el residuo se recogió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ (sol. sat.), después se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía (sílice, EtOAc en DCM 5/95 a 25/75), las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron, y el compuesto sólido obtenido se trituró adicionalmente con heptano para dar intermedio I-5 (3,3 g, 41 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,93 (t, *J*=7,4 Hz, 3 H), 1,45 (sxt, *J*=7,5 Hz, 2 H), 1,75 (quin, *J*=6,3 Hz, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 4,13 (t, *J*=6,3 Hz, 2 H), 7,48 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H), 7,82 (dd, *J*=8,7, 1,8 Hz, 1 H), 7,91 (s a., 1 H), 7,99 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H), 8,55 (s a, 1 H), 8,65 (d, *J*=2,6 Hz, 1 H).

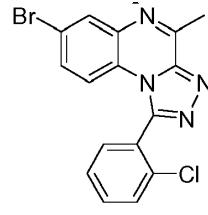
30

Intermedio 6 (I-6)**8-Bromo-1-(2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (I-6a) y 7-bromo-1-(2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (I-6b)**

40



(I-6a)



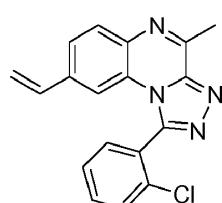
(I-6b)

Una mezcla de intermedios I-2a e I-2b (0,3 g, 1,16 mmol) e hidraca 2-clorobenzoica ([CAS 5814-05-1], 238,97 mg, 1,40 mmol) se disolvió en EtOH (5 ml). La mezcla de reacción se calentó en un horno microondas a 160 °C durante

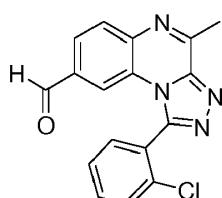
15 min, después se calentó de nuevo a 170 °C durante 10 min. Después el disolvente se evaporó a sequedad y el residuo se recogió en DCM. La capa orgánica se lavó con K_2CO_3 (sol. sat.), después se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía (SiO_2 , 30 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ de 100:0 a 85:15) para dar compuesto intermedio **I-6a** (0,13 g, 29,8 %) y compuesto intermedio **I-6b** (0,11 g, 25,2 %) que se obtuvieron como isómeros puros (ambos como compuestos sólidos). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,07 (s, 3 H), 7,32 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,56 - 7,62 (m, 1 H), 7,65 - 7,72 (m, 4 H), 7,92 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H) (para **I-6a**). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,09 (s, 3 H), 7,10 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H), 7,46 (dd, $J=9,0, 2,3$ Hz, 1 H), 7,54 - 7,58 (m, 1 H), 7,63 - 7,71 (m, 3 H), 8,22 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H) (para **I-6b**).

- 5 10 **Intermedio 7 (I-7)**

1-(2-Clorofenil)-8-etenil-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (I-7)

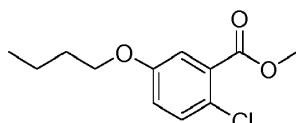


- 15 Una mezcla de compuesto intermedio **I-6a** (0,65 g, 1,74), (tetraquis)trifenilfosfina paladio (0) (0,080 g, 0,07 mmol) y LiCl (0,221 g, 5,21 mmol) en tolueno (30 ml) se trató con tributilvinilestaño (0,661 g, 2,088 mmol) y se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C durante 1 h (la reacción se dividió en dos lotes). Después de enfriar hasta t.a. la mezcla se repartió entre EtOAc y H_2O . La fase orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía (sílice, EtOAc en DCM 10/90 a 50/50) dando un sólido amarillo claro que se lavó adicionalmente con DIPE/éter dietílico para producir compuesto intermedio **I-7** como un producto blanco (0,52 g, 93,1 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,08 (s, 3 H), 5,25 (d, $J=10,9$ Hz, 1 H), 5,43 (d, $J=17,6$ Hz, 1 H), 6,53 (dd, $J=17,5, 11,0$ Hz, 1 H), 7,24 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H), 7,54 - 7,62 (m, 2 H), 7,64 - 7,74 (m, 3 H), 7,99 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H).
- 20 25 **Intermedio 8 (I-8)**



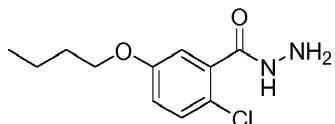
- 30 A una mezcla de compuesto intermedio **I-7** (3,3 g, 10,29 mmol) en 1,4-dioxano (110 ml), se le añadieron tetraóxido de osmio (al 2,5 % en t-BuOH, 5,33 ml, 0,411 mmol) y después peryodato de sodio (6,6 g, 30,86 mmol) en H_2O (30 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. El disolvente orgánico se evaporó, la mezcla en bruto se diluyó con más H_2O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía (sílice, EtOAc en DCM 30/70 a 70/30), las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico para producir intermedio **I-8** (2,5 g, 75 %) como un sólido amarillo pálido. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}$, LCMS: 1,78, m/z 323 [M + H]⁺ (Método 3).

35 **Intermedio 9 (I-9)**



- 40 Se añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite de vaselina, 0,16 g, 4,02 mmol) a t.a. a una solución agitada de 2-cloro-5-hidroxibenzoato de metilo [(C.A.S. 247092-10-0), 0,5 g, 2,68 mmol] disuelto en THF (4 ml). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 min y después se añadió bromobutano (0,575 ml, 5,36 mmol). La agitación se continuó a la misma temperatura durante una noche y después la m.r. se calentó a 120 °C durante 40 min en radiación microondas. Después, la mezcla se inactivó con H_2O y se extrajo con EtOAc , la capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar intermedio **I-9** (0,25 g, 38,4 %) como un aceite naranja que se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClO}_3$, CGEM: 5,78, m/z 242 [M⁺] (método 1).

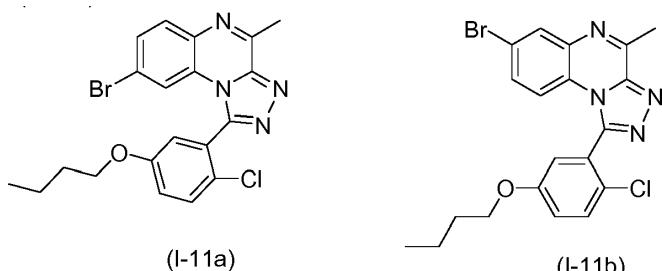
Intermedio 10 (I-10)



- 5 Se añadió hidrato de hidracina (al 65 % en H₂O, 0,118 g, 1,54 mmol) gota a gota a una solución agitada de intermedio **I-9** (0,25 g, 1,03 mmol) en EtOH (2 ml) a t.a. y la mezcla se agitó a 120 °C durante 20 min en irradiación microondas. Despues, el disolvente se evaporó al vacío para dar intermedio **I-10** aproximadamente un 70 % puro (0,32 g, 89,5 %) como un sólido blanco, que se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción. C₁₁H₁₅CIN₂O₂, LCMS: Rt 2,34, *m/z* 243 [M + H]⁺ (Método 8).

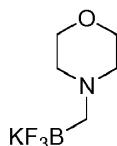
10 Intermedio 11-a y 11-b (I-11a) e (I-11b)

8-Bromo-1-(5-butoxi-2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (I-11a) y 7-bromo-1-(5-butoxi-2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (I-11b)



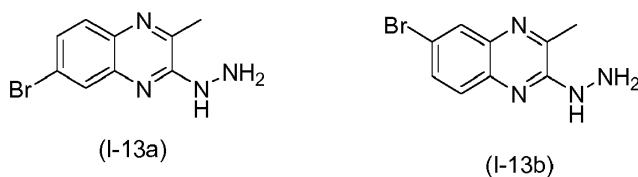
- 15 Los compuestos intermedios **I-11a** e **I-11b** se sintetizaron siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de los intermedios **I-6a** e **I-6b**. Partiendo de una mezcla de intermedios **I-2a** e **I-2b** (0,2 g, 0,77 mmol) e intermedio **I-10**, se obtuvieron compuesto intermedio **I-11a** (0,05 g, 14,4 %) y compuesto intermedio **I-11b** (0,075 g, 21,6 %) como isómeros puros (ambos como sólidos blanquecinos). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,98 (t, *J*=7,4 Hz, 3 H), 1,50 (sxt, *J*=7,5 Hz, 2 H), 1,76 - 1,84 (m, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 3,93 - 4,10 (m, 2 H), 7,16 - 7,21 (m, 2 H), 7,44 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H), 7,50 - 7,58 (m, 1 H), 7,68 (dd, *J*=8,7, 2,0 Hz, 1 H), 7,91 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H) (para **I-11a**). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,97 (t, *J*=7,4 Hz, 3 H), 1,49 (sxt, *J*=7,5 Hz, 2 H), 1,74 - 1,84 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,93 - 4,08 (m, 2 H), 7,14 - 7,21 (m, 3 H), 7,45 - 7,54 (m, 2 H), 8,22 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) (para **I-11b**).

25 Intermedio 12 (I-12)



- A una solución de morfolina (0,876 ml, 9,96 mmol) en CH₃CN (12 ml) se le añadió (bromometil)trifluoroborato de potasio (1 g, 4,97 mmol) y después la m.r. se calentó a 80 °C durante 30 min. Después, el disolvente se evaporó al vacío y el material en bruto se volvió a disolver en una solución de KHCO₃ (0,5 g, 4,97 mmol) en acetona seca (16 ml). La mezcla se agitó adicionalmente a t.a. durante 20 min. Después, las sales insolubles se retiraron por filtración y el disolvente se concentró de nuevo. El material en bruto finalmente se purificó disolviéndolo en una cantidad mínima de acetona seca y precipitándolo con éter dietílico para obtener intermedio **I-12** como un producto puro (0,66 g, 64 %).

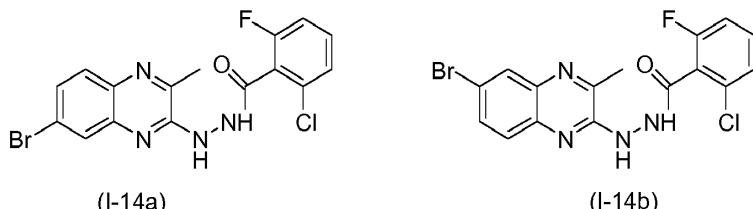
Intermedio 13-a y 13-b (I-13a) e (I-13b)



- 40 Se añadió hidrato de hidracina (al 60 % en H₂O, 0,52 ml, 9,7 mmol) a una mezcla de intermedio (**I-2a**) e intermedio (**I-2b**) (1 g, 3,88 mmol) en MeOH (15 ml) a t.a. La m.r. después se calentó a 50 °C durante 30 min, después de eso se diluyó con H₂O (5 ml) y se extrajo con DCM (20 ml). Las capas orgánicas se separaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar una mezcla de intermedios (**I-13a**) e (**I-13b**) (0,92 g, 96 %) que se usó tal

cual en la siguiente etapa de reacción. C₉H₉BrN₄, CLEM: 4,29 (coelución de los dos picos), *m/z* 253 [M + H]⁺ (método 7).

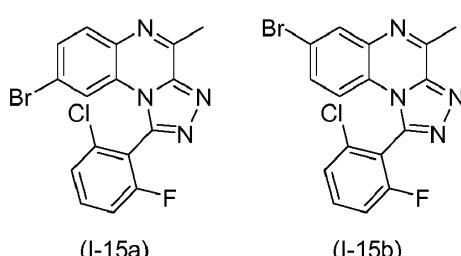
Intermedio 14-a y 14-b (I-14a) e (I-14b)



Ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico (0,698 g, 4 mmol) en DMF (20 ml) y DIPEA (1,072 ml, 6,22 mmol) se trató con HBTU (1,52 g, 4 mmol) y la m.r. se agitó durante 15 min a t.a. Despues, se añadió una mezcla de intermedios (**I-13a**) e (**I-13b**) (0,9 g, 3,56 mmol) en DMF (20 ml) y la agitación se prolongó durante 16 h adicionales a la misma temperatura. La m.r. después se vertió en hielo/H₂O (0,5 l) y el sólido así obtenido se recogió por filtración. El sólido después se diluyó con DCM (0,1 l) y se trató con solución ac. de NaOH 1 M (20 ml). Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con HCl 1 M (20 ml), después con NaOH 1 M (20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se concentró al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice; MeOH en DCM 0:100 a 5:95) para dar un sólido blanquecino que se recristalizó en heptano/EtOAc (~15 ml/~5 ml) produciendo finalmente una mezcla de intermedios (**I-14a**) e (**I-14b**) como un sólido blanquecino (0,75 g, 51 %). C₁₆H₁₁BrCIFN₄O, CLEM: 5,18 (coelución de los dos picos), *m/z* 409 [M + H]⁺ (método 7).

Intermedio 15-a y 15b (I-15a) e (I-15b)

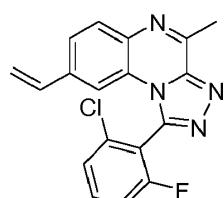
8-Bromo-1-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (I-15)



Una mezcla de intermedios (**I-14a**) e (**I-14b**) (1 g, 2,44 mmol) en DCE (20 ml) se trató con POCl_3 (0,6 ml, 6,5 mmol) y la m.r. se calentó a 70 °C durante 16 h. Despues, se añadió POCl_3 adicional (0,6 ml, 6,5 mmol) y la mezcla se calentó a la misma temperatura que anteriormente durante 5 h adicionales. Despues de este tiempo, se añadió de nuevo más POCl_3 (1,2 ml, 13 mmol) y la mezcla se calentó como anteriormente durante 16 h adicionales. La m.r. se enfrió y se vertió en hielo/ NH_4OH ac. (150 ml/150 ml) y las capas se separaron. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía (silice; MeOH en DCM 0/100 a 2/98) para dar una mezcla de intermedio (**I-15a**) junto con su regiosímero (**I-15b**) (0,7 g, 75 %). Se separó un lote de la mezcla regiosomérica por cromatografía en columna (silice, EtOAc en CH_2Cl_2 , 0/100 a 25/75) para dar intermedio (**I-15a**) como isómero puro. $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{BrClFN}_4$. LCMS: 2,58, m/z 391 [M + H]⁺ (Método 3).

35 Intermedio 16 (I-16)

1-(2-Cloro-6-fluorofenil)-8-etenil-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (I-16)



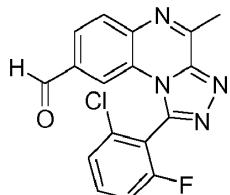
40 Se añadió tributilvinilestaño (0,18 ml, 0,61 mmol) a una solución agitada de intermedio (**I-15a**) (0,2 g, 0,511 mmol), LiCl (0,065 g, 1,53 mmol) y (tetraquis)trifenilfosfina paladio (0) (0,023 g, 0,02 mmol) en tolueno (7 ml). La mezcla se calentó a 120 °C durante 1,5 h. Después de enfriar a t.a. la m.r. se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por chromatografía (sílice, EtOAc en DCM 10/90 a 50/50). las fracciones deseadas se recopieron y se concentraron al vacío.

45

para producir compuesto intermedio (**I-16**) como un sólido amarillo pálido (0,14 g, 81 %). $C_{18}H_{12}ClFN_4$, LCMS: 2,46, m/z 339 [M + H]⁺ (Método 3).

Intermedio 17 (I-17)

5

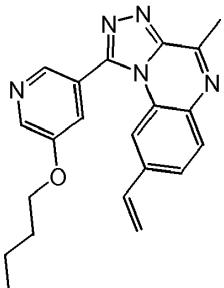


A una solución de intermedio (**I-16**) (0,14 g, 0,413 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), se le añadieron tetraóxido de osmio (al 2,5 % en t-BuOH, 0,214 ml, 0,016 mmol) y después peryodato de sodio (0,265 g, 1,24 mmol) en H₂O (3 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2,5 h. El disolvente orgánico se evaporó, la mezcla en bruto se diluyó con más H₂O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía (sílice, EtOAc en DCM 30/70 a 70/30), las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío produciendo intermedio (**I-17**) como un sólido amarillo pálido (0,1 g, 71 %). $C_{17}H_{10}ClFN_4O$, LCMS: 1,82, m/z 341 [M + H]⁺ (Método 3).

10

Intermedio 18 (I-18)

1-(5-Butoxipiridin-3-il)-8-etenil-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (I-18)

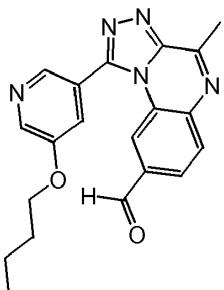


15

A una solución agitada de **I-5** (2,35 g, 5,7 mmol) en tolueno (17 ml), se le añadieron LiCl (0,719 g, 17,1 mmol), (tetraakis)trifenilfosfina paladio (0) (0,263 g, 0,23 mmol) y tributilvinilestaño (1,84 ml, 6,27 mmol) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 2 h. Despues de enfriar a t.a. la m.r. se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía (sílice, EtOAc en heptano 0/100 a 100/0), las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío, para producir intermedio 18 (**I-18**) (1,9 g, 92 %).

Intermedio 19 (I-19)

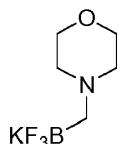
20



A una solución de intermedio **I-18** (0,159 g, 0,44 mmol) en 1,4-dioxano (4,4 ml), se le añadieron tetraóxido de osmio (al 2,5 % en t-BuOH, 0,23 ml, 0,018 mmol) y después peryodato de sodio (0,282 g, 1,32 mmol) en H₂O (1,32 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. El disolvente orgánico se evaporó, la mezcla en bruto se diluyó con más H₂O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía (sílice, EtOAc en DCM 0/1 a 1/1), las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío produciendo intermedio (**I-19**) (0,108 g, 68 %).

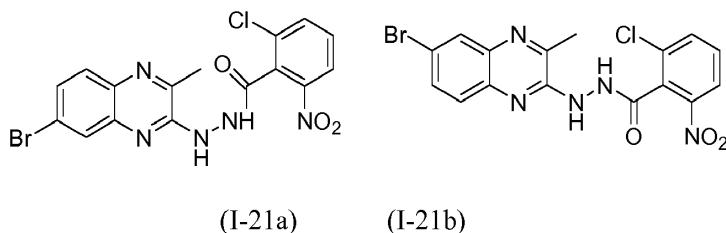
25

Intermedio 20 (I-20)



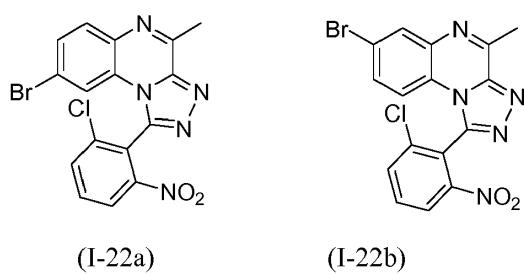
- 5 A una solución de morfolina (0,876 ml, 9,96 mmol) en CH₃CN (12 ml) se le añadió (bromometil)trifluoroborato de potasio (1 g, 4,97 mmol) y después la m.r. se calentó a 80 °C durante 30 min. Después, el disolvente se evaporó al vacío y el material en bruto se volvió a disolver en una solución de KHCO₃ (0,5 g, 4,97 mmol) en acetona seca (16 ml). La mezcla se agitó adicionalmente a t.a. durante 20 min. Después, las sales insolubles se retiraron por filtración y el disolvente se concentró de nuevo. El material en bruto finalmente se purificó disolviéndolo en una cantidad mínima de acetona seca y precipitándolo con éter dietílico para obtener intermedio **I-20** como un producto puro (0,66 g, 64 %).

Intermedios 21a y 21b (I-21a) e (I-21b)



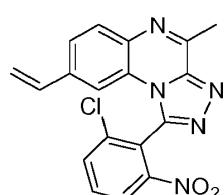
- 15 Se añadió DMF (0,182 ml, 2,34 mmol) a una mezcla de ácido 2-cloro-6-nitrobenzoico (0,473 g, 2,34 mmol) y cloruro
de oxalilo (0,201 ml, 2,34 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó durante 15 min a TA, después, esta
solución se añadió gota a gota a una mezcla agitada de trietilamina (0,544 ml, 1,95 mmol) y compuestos intermedios
20 **I-13a** e **I-13b** (0,495 g, 1,95 mmol) disueltos en diclorometano (5 ml) a 0 °C. La mezcla después se dejó a TA y se
agitó durante 15 min adicionales. Después, se inactivó con NaHCO₃ (sol. sat. en agua), la capa orgánica se separó
rápidamente y el disolvente se evaporó. El residuo se trató con éter etílico para producir una mezcla de (**I-21a**) e (**I-21b**)
como un sólido pardo (0,814 g, 95 %) que se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción.

Intermedios 22a y 22b (I-22a) e (I-22b)

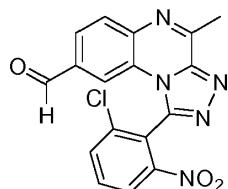


- Una mezcla de compuestos intermedios **I-21a** e **I-21b** (0,402 g, 0,92 mmol) en DCE (5 ml) se trató con POCl_3 (0,343 ml, 3,68 mmol) y la m.r. se calentó a 160 °C durante 10 min en irradiación microondas. El disolvente después se evaporó y el compuesto en bruto se purificó por cromatografía (sílice, EtOAc en heptanos 20/80 a 60/40). Las fracciones deseadas se recogieron, el disolvente se evaporó al vacío para dar **I-22a** (0,053 g, 13,7 %) e **I-22b** (0,112 g, 29 %) como isómeros puros.

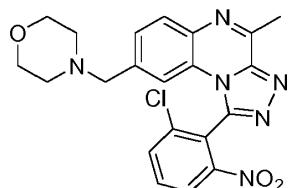
Intermedio 23 (I-23)



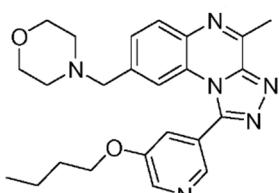
- El intermedio **I-23** se sintetizó siguiendo una estrategia similar descrita para el compuesto **I-7**. Partiendo de **I-22a** (0,053 g, 0,127 mmol) se obtuvo intermedio **I-23** como un sólido amarillo pálido (0,046 g, cuant.).

Intermedio 24 (I-24)

- 5 El intermedio **I-24** se sintetizó siguiendo una estrategia similar descrita para el intermedio **I-8**. Partiendo de **I-23** (0,046 g, 0,127 mmol) se obtuvo intermedio **I-24** como un sólido amarillo pálido (0,031 g, 66,5 %).

Intermedio 25 (I-25)

- 10 El intermedio **I-25** se sintetizó siguiendo una estrategia similar descrita para el compuesto **B-3**. Partiendo de **I-24** (0,035 g, 0,095 mmol) se obtuvo compuesto intermedio **I-25** (0,011 g, 27 %).

15 B. Síntesis de compuestos finales**Ejemplo 1a y 1b****20 Clorhidrato (B-1a) y oxalato (B-1b) de 1-(5-butoxipirimidin-3-il)-4-metil-8-(morpholin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina**

.2 HCl (B-1a) o .x C₂H₂O₄ (B-1b)

Formación de B-1a

25 A una solución de compuesto intermedio **I-5** (7,5 g, 18,19 mmol) en THF/H₂O (10:1, 180 ml), se le añadieron Pd(AcO)₂ (0,12 g, 0,54 mmol), XantPhos (0,52 g, 1,09 mmol), Cs₂CO₃ (23,88 g, 72,76 mmol) y compuesto intermedio **I-20** (4,51 g, 21,82 mmol). La m.r. se cerró en un tubo cerrado herméticamente y se agitó a t.a. durante 10 min y después a 114 °C durante 45 min. Después, la mezcla en bruto se diluyó con EtOAc y H₂O, la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se concentró al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía (sílice, MeOH en DCM 0/100 a 2/98), las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se concentró al vacío para dar un aceite rojo pálido. Este material después se disolvió en EtOAc (50 ml) y se trató gota a gota con HCl (4 M en dioxano, 1,2 equiv. y 3,55 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se evaporó al vacío. La suspensión se trató con 120 ml de DIPE y se agitó de nuevo durante 40 min adicionales. El precipitado formado se retiró por filtración, se lavó con DIPE, se secó al vacío para producir compuesto final **B-1a** como una sal clorhidrato (5,2 g, 61 %) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,94 (t, J=7,5 Hz, 3 H), 1,46 (sxt, J=7,4 Hz, 2 H), 1,69 - 1,82 (m, 2 H), 2,88 - 3,04 (m, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 3,19 (a. d, J=12,5 Hz, 2 H), 3,75 - 3,98 (m, 4 H), 4,18 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 4,34 (s a., 2 H), 7,68 (d, J=1,2 Hz, 1 H), 8,00 (dd, J=8,5, 1,6 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J=2,4, 1,6 Hz, 1 H), 8,13 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 8,70 (d, J=1,6 Hz, 1 H), 8,75 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 12,03 (s a., 1 H).

Formación de B-1b

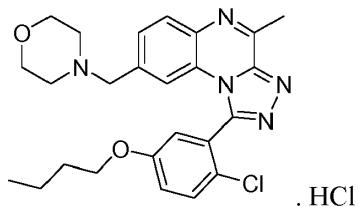
40 A una solución agitada de intermedio **I-19** (0,108 g, 0,3 mmol), morfolina (0,03 ml, 0,33 mmol) y ácido acético (0,017 ml, 0,3 mmol) en DCE (5 ml) se le añadió triacetoxi borohidruro de sodio (0,076 g, 0,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron agua y acetato de etilo, y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía (sílice, MeOH en DCM

0/100 a 10/90), las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío. El producto se disolvió en dioxano (2 ml), se añadió ácido oxálico (0,024 g, 0,27 mmol), la mezcla se agitó durante 45 min, se concentró al vacío y se recristalizó en éter dietílico para producir final compuesto **B-1b** como una sal oxalato (0,084 g, 54 %).

(Espectro de la base libre) ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,93 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H), 1,45 (sxt, $J=7,4$ Hz, 2 H), 1,67 - 1,82 (m, 2 H), 2,37 (s a., 4 H), 2,93 (s, 3 H), 3,50 (s a., 4 H), 3,60 (s, 2 H), 4,11 (t, $J=6,5$ Hz, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,55 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,88 (s a, 1 H), 8,01 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,66 (d, $J=2,5$ Hz, 1 H).

Ejemplo 2

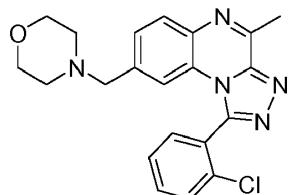
10 Clorhidrato de 1-(5-butoxi-2-clorofenil)-4-metil-8-(morpholin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo-[4,3-a]quinoxalina (**B-2**)



B-2 se sintetizó como se describe previamente para la síntesis de compuesto final **B-1a**. Partiendo de **I-11a** (0,2 g, 0,45 mmol) y compuesto intermedio **I-20**, se obtuvo compuesto final **B-2** (0,03 g, 14 %). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,93 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H), 1,44 (sxt, $J=7,3$ Hz, 2 H), 1,73 (quin, $J=6,9$ Hz, 2 H), 2,93 (s a., 1 H), 2,97 (s, 3 H), 3,19 (s a., 1 H), 3,77 (s a., 2 H), 3,92 (s a., 2 H), 3,98 - 4,14 (m, 2 H), 4,31 (s a., 2 H), 5,76 (s, 2 H), 7,25 (s a, 1 H), 7,33 - 7,50 (m, 2 H), 7,73 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,96 (s a., 1 H), 8,16 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 11,31 (s a., 1 H).

20 Ejemplo 3

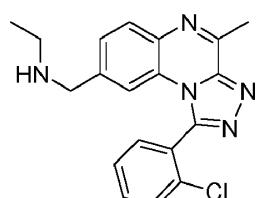
1-(2-Clorofenil)-4-metil-8-(morpholin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinoxalina (**B-3**)



25 Se añadió morfolina (1,37 ml, 15,67 mmol) a una solución agitada de intermedio **I-8** (2,3 g, 7,12 mmol) disuelto en DCE (50 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 15 min en irradiación microondas (la reacción se dividió en tres lotes). Después, se añadió triacetoxi borohidruro de sodio (1,81 g, 8,55 mmol) en porciones y la mezcla se calentó de nuevo en las mismas condiciones que anteriormente durante 20 min. Después, la mezcla se inactivó con H_2O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía (sílice, MeOH en EtOAc 2/98 a 10/90), las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó para producir compuesto final **B-3** como un sólido amarillo pálido que se lavó adicionalmente con éter dietílico/DIPE (1,6 g, 57 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,24 - 2,41 (m, 4 H), 3,08 (s, 3 H), 3,42 (s, 2 H), 3,53 - 3,69 (m, 4 H), 7,37 (d, $J=1,2$ Hz, 1 H), 7,49 (dd, $J=8,3, 1,6$ Hz, 1 H), 7,54 - 7,62 (m, 1 H), 7,64 - 7,75 (m, 3 H), 7,99 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H).

Ejemplo 4

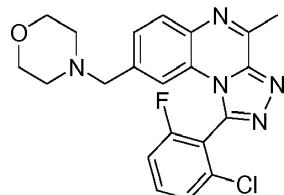
40 N-[[1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil]-etanamina (**B-4**)



45 El intermedio **I-8** (0,300 g, 0,93 mmol), clorhidrato de etilamina (0,227 ml, 2,78 mmol) y Et₃N (0,388 ml, 2,78 mmol) se disolvieron en DCE (11 ml). A esta mezcla se le añadieron 300 mg de MgSO₄ y todo se agitó a t.a. durante 1,3 h. El sólido se retiró por filtración, y después se añadió MeOH (3 ml) seguido de NaBH₄ (0,07 g, 1,85 mmol) al filtrado y la solución se agitó a t.a. durante 15 min adicionales. La m.r. se inactivó con H_2O y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se separaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y el disolvente se concentró al vacío. La mezcla en bruto se

purificó por cromatografía (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 10/90) produciendo compuesto final **B-4** como un material sólido (0,186 g, 57 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,03 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 2,45 - 2,57 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,69 - 3,79 (m, 2 H), 7,27 (s a., 1 H), 7,50 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,53 - 7,59 (m, 1 H), 7,61 - 7,68 (m, 2 H), 7,70 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 7,99 (d, J=8,1 Hz, 1 H).

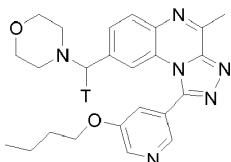
5

Ejemplo 5**1-(2-Cloro-6-fluorofenil)-4-metil-8-(morpholin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (B-5)**

10

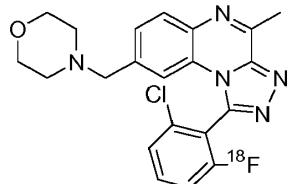
Se añadió morfolina (0,056 ml, 0,64 mmol) a una solución agitada de intermedio **1-17** (0,1 g, 0,29 mmol) disuelto en DCE (5 ml) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 15 min en irradiación microondas. Después, se añadió triacetoxi borohidruro de sodio (0,075 g, 0,35 mmol) en porciones y la mezcla se calentó de nuevo a 80 °C durante 20 min en irradiación microondas. La m.r. después se inactivó con H₂O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía (sílice, MeOH en EtOAc 2/98 a 10/90), las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó para producir compuesto final **B-5** como un sólido amarillo pálido que se lavó adicionalmente con éter dietílico/DIPE (0,045 g, 37 %). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,25 - 2,41 (m, 4 H) 3,09 (s, 3 H) 3,39 - 3,52 (m, 2 H) 3,54 - 3,68 (m, 4 H) 7,32 (t, J=8,3 Hz, 1 H) 7,41 (s a, 1 H) 7,47 - 7,51 (m, 1 H) 7,52 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,68 (td, J=8,3, 5,8 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=8,3 Hz, 1 H).

15

Ejemplo 6**25 1-(5-Butoxipiridin-3-il)-4-metil-8-(morpholin-4-il-[³H]metil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina ([³H]B-1a)**

El compuesto intermedio **I-19** (0,002 g, 5,53 μmol) se disolvió en diclorometano (0,1 ml) en un vial Wheaton seco. Se añadieron morfolina (0,271 ml, 27,67 μmol) y tetra(isopropóxido) de titanio (0,82 ml, 27,67 μmol) en atmósfera de argón y se agitaron durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transfirió a una ampolla de valoración y se fijó a un colector de tritio (RC Tritec). Se liofilizó el diclorometano y se remplazó por THF seco (0,2 ml). La mezcla se liofilizó de nuevo y se añadió platino sobre carbono (4 mg, 5 %) junto con THF seco (0,2 ml). La mezcla de reacción se desgasificó (3x) y se puso en atmósfera de tritio (750 mbar a temperatura ambiente) durante 60 minutos a temperatura ambiente. La atmósfera de tritio se retiró y los componentes volátiles se liofilizaron en una ampolla de residuos. La mezcla en bruto se aclaró y se liofilizó con MeOH (3 x 0,15 ml), se filtró sobre un Acrodisk® y se disolvió en etanol (10 ml). La solución madre se purificó sobre HPLC prep. y produjo 230 MBq con una pureza radioquímica de >98 % y actividad específica de 726 GBq/mmol.

30

Ejemplo 7**Producción por radiosíntesis de [¹⁸F]fluoruro y de 1-(2-Cloro-6-[¹⁸F]fluorofenil)-4-metil-8-(morpholin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina ([¹⁸F]B-5)**

35

Se produjo [¹⁸F]fluoruro (¹⁸F⁻) mediante una reacción [¹⁸O(p,n)¹⁸F] por irradiación de 2 ml de [¹⁸O]H₂O enriquecido al 97 % (Rotem HYOX18, Rotem Industries, Beer Sheva, Israel) en un objetivo de niobio usando protones 18-MeV de un ciclotrón Ciclone 18/9 (Ion Beam Applications, Louvain-la-Neuve, Bélgica). Después de la irradiación, el [¹⁸F]F⁻

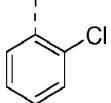
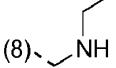
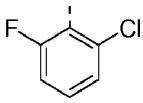
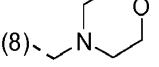
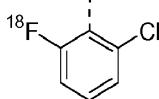
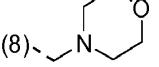
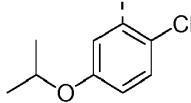
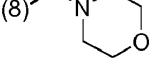
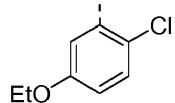
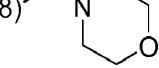
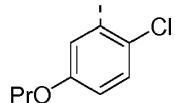
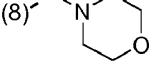
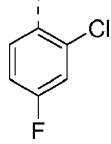
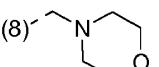
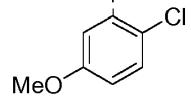
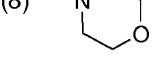
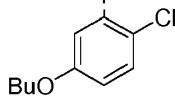
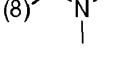
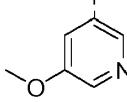
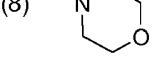
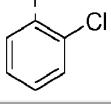
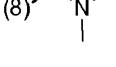
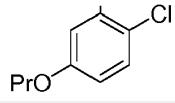
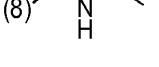
resultante se separó de $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ usando un cartucho de intercambio aniónico SepPakTM Light Accell plus QMA (Waters, forma CO_3^{2-}). El $[^{18}\text{F}]^+$ se eluyó del cartucho usando una mezcla de 0,38 ml de una solución que contenía K_2CO_3 (0,00247 g) y Kryptofix 222 (0,00279 g) disuelto en $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (0,75 ml; 5:95 v/v) y 0,38 ml de MeCN. La solución se evaporó bajo una corriente de helio a 80 °C y 35 vatios aplicando calentamiento con microondas y se secó adicionalmente por destilación azeotropa usando MeCN (1 ml) a una temperatura de 80 °C y una energía de 35 vatios en la cavidad de microondas. El precursor para el radiomarcaje, **I-25** (0,0013 g, 0,0029 mmol) se disolvió en DMF anhidra (0,35 ml), esta solución se añadió al complejo seco de $[^{18}\text{F}]^+/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Kryptofix}^{\circledR}$ 222, y la reacción de sustitución nucleófila se realizó usando calentamiento con microondas a 140 °C y 50 vatios durante 6 min. Después, la mezcla en bruto se diluyó con tampón NaOAc 0,05 M pH 5,5 (0,6 ml) y se inyectó en el sistema de HPLC que consiste en una columna XBridgeTM semipreparativa (C_{18} , 5 μm , 4,6 mm × 150 mm; Waters) que se eluyó con una mezcla de tampón NaOAc 0,05 M pH 5,5 y EtOH (73:27 v/v) a un caudal de 1 ml/min. La detección UV del eluido de HPLC se realizó a 254 nm. El producto radiomarcado $[^{18}\text{F}]$ **B-5** se recogió después de aproximadamente 25 min. El pico recogido que corresponde a $[^{18}\text{F}]$ **B-5** después se diluyó con solución salina (Mini Plasco[®], Braun, Melsungen, Alemania) para obtener una concentración de EtOH final de <10 % y la solución se filtró a esterilidad a través de un filtro de membrana de 0,22 μm (Millex[®]-GV, Millipore). La pureza del radioindicador se analizó usando un sistema de HPLC que consistía en una columna XBridgeTM (C_{18} , 5 μm , 4,6 mm × 150 mm; Waters) eluida con una mezcla de tampón NaOAc 0,05 M pH 5,5 y EtOH (65:35 v/v) a un caudal de 1 ml/min ($T_R = 7,5$ min). La detección UV del eluido de HPLC se realizó a 254 nm. $[^{18}\text{F}]$ **B-5** se sintetizó en rendimiento radioquímico del 45 % (con respecto a la radioactividad de partida de $[^{18}\text{F}]^+$, extinción corregida, $n = 6$). La pureza radioquímica examinada usando el sistema de HPLC analítico descrito anteriormente fue >99 % y se encontró que la radioactividad específica promedio era 215 GBq/ μmol en EOS ($n = 6$).

Tabla 1.

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo los métodos ejemplificados en la parte experimental (ej. n.^o). Los compuestos ejemplificados y descritos en la parte experimental están marcados con un asterisco *. Bu significa 1-butilo. El compuesto **22** se aisló como la base libre y también se convirtió en una sal clorhidrato (compuesto **22a**).

Co. n. ^o	Ej. n. ^o	R ¹	R ²	Forma salina
B-1a	E1a*			.2HCl
$[^3\text{H}]$ B-1a	$[^3\text{H}]$ B -1a*			
B-1b	E1b*			.x $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$
B-2	E2*			.HCl
B-3	E3*			

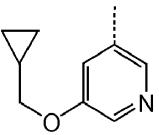
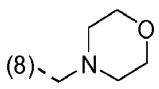
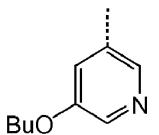
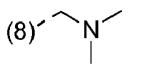
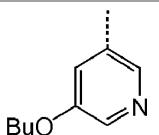
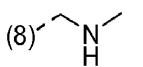
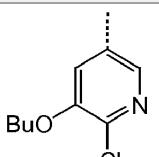
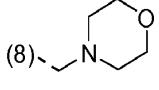
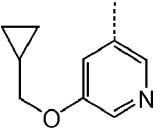
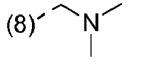
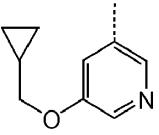
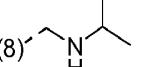
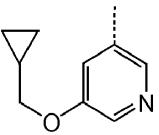
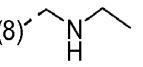
Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo los métodos ejemplificados en la parte experimental (ej. n.º). Los compuestos ejemplificados y descritos en la parte experimental están marcados con un asterisco *. Bu significa 1-butilo. El compuesto 22 se aisló como la base libre y también se convirtió en una sal clorhidrato (compuesto 22a).

B-4	E4*			
B-5	E5*			
[¹⁸ F]B-5	[¹⁸ F]B -5*			
B-6	E1b			. HCl
B-7	E1b			. HCl
B-8	E1b			. HCl
B-9	E3			
B-10	E1a			
B-11	E3			
B-12	E3			
B-13	E3			
B-14	E4			

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo los métodos ejemplificados en la parte experimental (ej. n.º). Los compuestos ejemplificados y descritos en la parte experimental están marcados con un asterisco *. Bu significa 1-butilo. El compuesto 22 se aisló como la base libre y también se convirtió en una sal clorhidrato (compuesto 22a).

B-15	E1b			.0,4 HCl
B-16	E1b			. HCl
B-17	E3			
B-18	E3			
B-19	E4			. HCl
B-20	E4			
B-21	E4			. 1,4 HCl
B-22	E4			
B-22a	E4			. HCl
B-23	E4			. 0,6 HCl
B-24	E4			. HCl
B-25	E4			2HCl

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo los métodos ejemplificados en la parte experimental (ej. n.º). Los compuestos ejemplificados y descritos en la parte experimental están marcados con un asterisco *. Bu significa 1-butilo. El compuesto 22 se aisló como la base libre y también se convirtió en una sal clorhidrato (compuesto 22a).

B-26	E1b		(8)- 	HCl
B-27	E1b		(8)'- 	2HCl
B-28	E4		(8)'- 	1,7HCl
B-29	E3		(8)- 	
B-30	E1b		(8)'- 	1,5HCl
B-31	E4		(8)'- 	1,7HCl
B-32	E4		(8)'- 	HCl

Parte analítica

CLEM

5

Para la caracterización por CL-EM de los compuestos de la presente invención, se usaron los siguientes métodos.

Procedimiento general A

- 10 La medición de HPLC se realizó usando un sistema HP 1100 (Agilent Technologies) que comprende una bomba (cuaternaria o binaria) con desgasificador, un tomamuestras automático, un horno de columna, un detector de serie de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación. El flujo desde la columna se dividió al espectrómetro de EM. El detector de EM se configuró con una fuente de ionización por electronebulización o una fuente de ionización doble IQEN (ionización química a presión atmosférica combinada con electronebulización). Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. La adquisición de datos se realizó con el programa informático MassLynx-Openlynx.
- 15

Procedimiento general B

- 20 La medición de UPLC (cromatografía de líquidos de ultrarrendimiento) se realizó usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende un tomamuestras organizador, una bomba binaria con desgasificador, un horno de cuatro columnas, un detector de serie de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación. El flujo desde la columna se usó sin división al detector de EM. El detector de EM se configuró con una

fuente de ionización doble IQEN (ionización química a presión atmosférica combinada con electronebulización). Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. La adquisición de datos se realizó con el programa informático MassLynx-Openlynx.

5 **Procedimiento general C**

La medición de CL se realizó usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende una bomba binaria, un tomamuestras organizador, un calentador de columna (establecido a 55 °C), un detector de serie de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación. El flujo desde la columna se dividió a un espectrómetro de EM. El detector de EM se configuró con una fuente de ionización por electronebulización. Los espectros de masas se adquirieron por barrido de 100 a 1000 en 0,18 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,02 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3,5 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

10 **Procedimiento general D**

La medición de HPLC se realizó usando un módulo Agilent 1100 que comprende una bomba, un detector de serie de diodos (DAD) (Agilent 1200) (longitud de onda usada 254 nm), un calentador de columna y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación. El flujo desde la columna se dividió a un Agilent MSD Serie G1956A. El detector de EM se configuró con IPA-EN (ionización a presión atmosférica por electronebulización). Los espectros de masas se adquirieron por barrido de 105 a 1400. El voltaje de la aguja capilar fue 3000 V para el modo de ionización positiva. El voltaje de fragmentación fue 70 V. La temperatura del gas de secado se mantuvo a 350 °C a un flujo de 12 l/min.

15 **Método 1**

Además del procedimiento general A: Se realizó HPLC en fase inversa en una columna Sunfire-C18 (2,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60 °C. Las condiciones de gradiente usadas son: 95 % de A (0,5 g/l de solución de acetato de amonio + 5 % de acetonitrilo), 2,5 % de B (acetonitrilo), 2,5 % de C (metanol) a 50 % de B, 50 % de C en 6,5 minutos, mantenido hasta 7,0 minutos y equilibrado a las condiciones iniciales a los 7,3 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección 2 µl. Los espectros de masas de alta resolución (tiempo de vuelo, detector de TOF) se adquirieron por barrido de 100 a 750 en 0,5 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,3 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 2,5 kV para el modo de ionización positiva y 2,9 kV para el modo de ionización negativa. El voltaje del cono fue 20 V tanto para el modo de ionización positiva como para el de negativa. Leucina-encefalina fue la sustancia patrón usada para el calibrado de masas de bloqueo.

20 **Método 2**

40 Además del procedimiento general B: Se realizó UPLC en fase inversa en una columna BEH-C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 50 °C sin división al detector de EM. Las condiciones de gradiente usadas son: 95 % de A (0,5 g/l de solución de acetato de amonio + 5 % de acetonitrilo), 5 % de B (acetonitrilo), a 40 % de A, 60 % de B en 2,8 minutos, a 5 % de A, 95 % de B en 3,6 minutos, mantenido hasta 3,8 minutos y equilibrado a las condiciones iniciales a los 4,0 minutos hasta 5,0 minutos. Volumen de inyección 0,5 µl. Los espectros de baja resolución (cuadrupolo único, detector de SQD) se adquirieron por barrido de 100 a 1000 en 0,1 segundos usando un retardo entre canales de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV. El voltaje del cono fue 25 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

45 **Método 3**

50 Además del procedimiento general B: Se realizó UPLC en fase inversa en una columna BEH-C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 50 °C sin división al detector de EM. Las condiciones de gradiente usadas son: 95 % de A (0,5 g/l de solución de acetato de amonio + 5 % de acetonitrilo), 5 % de B (acetonitrilo), a 40 % de A, 60 % de B en 3,8 minutos, a 5 % de A, 95 % de B en 4,6 minutos, mantenido hasta 5,0 minutos. Volumen de inyección 2,0 µl. Los espectros de baja resolución (cuadrupolo único, detector de SQD) se adquirieron por barrido de 100 a 1000 en 0,1 segundos usando un retardo entre canales de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV. El voltaje del cono fue 25 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

55 **Método 4**

60 Además del procedimiento general D: Se realizó HPLC en fase inversa en una columna YMC pack ODS-AQ C18 (3 µm, 50 mm x 4,6 mm) con un caudal de 2,6 ml/min, a 35 °C. Se realizó una elución en gradiente desde un 95 % (H₂O + 0,1 % de HCOOH)/5 % de CH₃CN hasta un 5 % (H₂O + 0,1 % de HCOOH)/95 % de CH₃CN en 4,8 min y se mantuvo durante 1,0 min; después hasta un 95 % (H₂O + 0,1 % de HCOOH)/5 % de CH₃CN en 0,2 min. El volumen de inyección fue 2 µl. Los intervalos de adquisición se establecieron a 190-400 nm para el detector de UV-PDA y 100-1400 m/z para el detector de EM.

Método 5

Además del procedimiento general A: Se realizó HPLC en fase inversa en una columna Eclipse Plus-C 18 (3,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60 °C sin división al detector de EM. Las condiciones de gradiente usadas son: 95 % de A (0,5 g/l de solución de acetato de amonio + 5 % de acetonitrilo), 5 % de B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), a 100 % de B en 5,0 minutos, mantenido hasta 5,15 minutos y equilibrado a las condiciones iniciales a los 5,30 minutos hasta 7,0 minutos. Volumen de inyección 2 µl. Los espectros de baja resolución (cuadrupolo único, detector de SQD) se adquirieron por barrido de 100 a 1000 en 0,1 segundos usando un retardo entre canales de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV. El voltaje del cono fue 20 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

Método 6

Mismo gradiente que en el método 4; columna usada: RRHD Eclipse Plus-C18 (1,8 µm, 2,1 x 50 mm) de Agilent.

Método 7

Además del procedimiento general C: Se realizó HPLC en fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Tres fases móviles (fase móvil A: 95 % de acetato de amonio 25 mM + 5 % de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) se emplearon para ejecutar una condición de gradiente de un 100 % de A a un 50 % de B y un 50 % de C en 6,5 minutos, a un 100 % de B en 0,5 minutos, 100 % de B durante 1 minuto y reequilibrado con 100 % de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl.

El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

Método 8

Además del procedimiento general A: Se realizó HPLC en fase inversa en una columna Eclipse Plus-C 18 (3,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60 °C sin división al detector de EM. Las condiciones de gradiente usadas son: 95 % de A (0,5 g/l de solución de acetato de amonio + 5 % de acetonitrilo), 5 % de B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), mantenido 0,2 minutos, a 100 % de B en 3,0 minutos, mantenido hasta 3,15 minutos y equilibrado a las condiciones iniciales a los 3,30 minutos hasta 5,0 minutos. Volumen de inyección 2 µl. Los espectros de baja resolución (cuadrupolo único, detector de SQD) se adquirieron por barrido de 100 a 1000 en 0,1 segundos usando un retardo entre canales de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV. El voltaje del cono fue 20 V y 50 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

Método 9

Además del procedimiento general B: Se realizó UPLC en fase inversa en una columna RRHD Eclipse Plus-C18 (1,8 µm, 2,1 x 50 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min, a 50 °C sin división al detector de EM. Las condiciones de gradiente usadas son: 95 % de A (0,5 g/l de solución de acetato de amonio + 5 % de acetonitrilo), 5 % de B (acetonitrilo), a 40 % de A, 60 % de B en 1,2 minutos, a 5 % de A, 95 % de B en 1,8 minutos, mantenido hasta 2,0 minutos. Volumen de inyección 2,0 µl. Los espectros de baja resolución (cuadrupolo único, detector de SQD) se adquirieron por barrido de 100 a 1000 en 0,1 segundos usando un retardo entre canales de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV. El voltaje del cono fue 25 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

Método 10

Además del procedimiento general C: Se realizó UPLC en fase inversa (cromatografía de líquidos de ultrarrendimiento) en una columna híbrida unida de etilsiloxano/sílice (BEH) C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Dos fases móviles (NH_4AcO 10 mM en $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 95/5; fase móvil B: CH_3CN) se usaron para ejecutar una condición de gradiente desde un 95 % de A y 5 % de B a un 5 % de A y 95 % de B en 1,3 minutos y mantenido durante 0,7 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,75 ml. El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

CGEM**Procedimiento general para instrumento Agilent de CG/MSD**

La medición de CG se realizó usando un sistema de cromatógrafo de gases de serie 6890 (Agilent Technologies) que comprende un inyector de serie 7683 y tomamuestras automático, un horno de columna y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación, acoplada a un detector selectivo de masas MSD 5973N (cuadrupolo único, Agilent Technologies). El detector de EM se configuró con una fuente de ionización por impacto electrónico/fuente de ionización química (IE/IQ). Los espectros de masas de baja resolución de IE se adquirieron por

barrido de 50 a 550 a una tasa de 14,29 barridos/s. La temperatura de la fuente se mantuvo a 230 °C. Se usó helio como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con el programa informático Chemstation-Open Action.

Método 1

5 Además del procedimiento general: Se realizó CG en una columna J&W HP-5MS (20 m x 0,18 mm, 0,18 µm) de Agilent Technologies, con un caudal de 0,7 ml/min. El gradiente de temperatura aplicado fue: temperatura inicial 50 °C, mantenida durante 2,0 min, después una rampa de 50 °C/min aplicada durante 5,0 min hasta 300 °C y mantenida durante 3,0 min en un ciclo de 10 min. La temperatura de entrada frontal fue 250 °C. Se usó modo de inyección dividida, volumen de inyección de 0,2 µl, con una relación 50/1 en el sistema de CG/EM.

Puntos de fusión

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

Aparato Mettler FP62

20 Para varios compuestos, los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos en un aparato Mettler FP62. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 1, 3, 5 o 10 °C/minuto. La temperatura máxima fue 300 °C. El punto de fusión se leyó desde una pantalla digital.

Aparato DSC823e Mettler-Toledo

25 Para varios compuestos, los puntos de fusión se determinaron con un DSC823e Mettler-Toledo (indicado con DSC en la tabla 2). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 30 °C/minuto. La temperatura máxima fue 400 °C.

Resonancia magnética nuclear (RMN)

30 Los espectros de RMN de ¹H se registraron en un espectrómetro Bruker Avance III, en un Bruker DPX-400 o en un Bruker AV-500 con secuencias de impulsos convencionales, que funciona a 300 MHz, 400 MHz y 500 MHz respectivamente. Los desplazamientos químicos (δ) se presentan en partes por millón (ppm) campo abajo de tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

35 **Tabla 2: Datos analíticos** - T_R significa tiempo de retención (en minutos), $[M+H]^+$ significa la masa protonada del compuesto, método se refiere al método usado para (CL)EM, desc. significa descomposición.

Co. n. ^o	p.f. (°C)	$[M+H]^+$	T_R	Método de CLEM
B-1a	249,9 (DSC)	433	0,92	10
B-1b	211,3	433	1,8	4
B-2	221,7 (DSC)	466	2,18	4
B-3	160,4	394	1,89	3
B-4	106,9	352	0,93	2
B-5	159	412	1,98	3
B-6	247,6	452	1,88	4
B-7	225,8	438	1,74	4
B-8	250,5	452	1,96	4
B-9	176,7	412	2,02	3
B-10	159,5	424	1,57	4
B-11	83,4	424	1,97	4
B-12	136,3	391	1,29	3
B-13	> 300 (desc.)	352	1,35	2
B-14	115	410	1,85	4
B-15	256 (DSC)	410	1,81	4
B-16	213,8	419	2,06	6

Co. n. ^o	p.f. (°C)	[MH ⁺]	T _R	Método de CLEM
B-17	144,2 (DSC)	410	1,73	4
B-18	127,8	396	1,62	4
B-19	235,3	410	1,79	4
B-20	118	438	2,1	4
B-21	228,8	391	1,71	6
B-22	117,4	396	1,67	4
B-22a	n.d.	396	1,66	4
B-23	249,3	405	2,01	6
B-24	258	377	1,35	6
B-25	203,5	410	1,97	4
B-26	227,2	431	1,54	4
B-27	n.d.	391	1,7	4
B-28	197,7	377	1,66	4
B-29	n.d.	467	1,28	9
B-30	213,8	389	1,53	4
B-31	279,9	403	1,59	4
B-32	244,9	389	1,49	4

Ejemplos farmacológicos

Los compuestos de fórmula (I) y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos proporcionados en la presente invención son inhibidores de PDE2, particularmente de PDE2A, y a un menor grado de PDE10, particularmente de PDE10A. El comportamiento de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y las combinaciones de acuerdo con la invención se muestra en las tablas 3-9 a continuación.

Ensayo *in vitro* PDE2A

Se expresó PDE2A recombinante humana (hPDE2A) en células Sf9 usando una construcción vacuovírica de rPDE10A recombinante. Las células se recogieron después de 48 h de infección y la proteína hPDE2A se purificó por cromatografía de quelatos metálicos sobre Ni-sepharose 6FF.

Los compuestos ensayados se disolvieron y diluyeron en DMSO al 100 % hasta una concentración de 100 veces la concentración final en el ensayo. Las diluciones de compuesto (0,4 µl) se añadieron en placas de 384 pocillos a 20 µl de tampón de incubación (Tris 50 mM pH 7,8, MgCl₂ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM). Se añadieron 10 µl de enzima hPDE2A en tampón de incubación y la reacción se inició mediante la adición de 10 µl de sustrato hasta una concentración final de GMPc 10 µM y 0,01 µCi de ³H-GMPc. La reacción se incubó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Después de la incubación, la reacción se detuvo con 20 µl de solución de parada que consistía en 17,8 mg/ml de microesferas SPA (ensayo de proximidad de centelleo) de PDE complementadas con ZnCl₂ 200 mM. Después de la sedimentación de las microesferas durante 30 minutos, se midió la radioactividad en un contador de centelleo Perkin Elmer Topcount y los resultados se expresaron como cpm. Para los valores de blanco se omitió la enzima de la reacción y se remplazó por tampón de incubación. Los valores de control se obtuvieron mediante la adición de una concentración final de DMSO al 1 % en lugar de compuesto. Una curva de mejor ajuste se ajusta mediante un método de mínima suma de cuadrados al diagrama del % del valor de control con el valor de blanco sustraído frente a la concentración de compuesto y el valor de la concentración inhibidora que es la mitad de la máxima (CI₅₀) se obtiene de esta curva.

Ensayo *in vitro* PDE10A

Se expresó PDE10A recombinante de rata (rPDE10A2) en células Sf9 usando una construcción vacuovírica de rPDE10A recombinante. Las células se recogieron después de 48 h de infección y la proteína rPDE10A se purificó por cromatografía de quelatos metálicos sobre Ni-sepharose 6FF. Los compuestos ensayados se disolvieron y diluyeron en DMSO al 100 % hasta una concentración de 100 veces la concentración final en el ensayo. Las diluciones de compuesto (0,4 µl) se añadieron en placas de 384 pocillos a 20 µl de tampón de incubación (Tris 50 mM pH 7,8, MgCl₂ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM). Se añadieron 10 µl de enzima rPDE10A en tampón de incubación y la reacción se inició mediante la adición de 10 µl de sustrato hasta una concentración final de AMPc 60 nM y 0,008 µCi de ³H-AMPc. La

reacción se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente. Después de la incubación, la reacción se detuvo con 20 µl de solución de parada que consistía en 17,8 mg/ml de microesferas SPA (ensayo de proximidad de centelleo) de PDE. Después de la sedimentación de las microesferas durante 30 minutos, se midió la radioactividad en un contador de centelleo Perkin Elmer Topcount y los resultados se expresaron como cpm. Para los valores de blanco se omitió la enzima de la reacción y se remplazó por tampón de incubación. Los valores de control se obtuvieron mediante la adición de una concentración final de DMSO al 1 % en lugar de compuesto. Una curva de mejor ajuste se ajusta mediante un método de mínima suma de cuadrados al diagrama del % del valor de control con el valor de blanco sustraído frente a la concentración de compuesto y el valor de la concentración inhibidora que es la mitad de la máxima (IC_{50}) se obtiene de esta curva. Los resultados de este ensayo se muestran en la tabla 3 a continuación.

10

Tabla 3. Datos farmacológicos para compuestos de acuerdo con la invención.

Co. n. ^o	p IC_{50} PDE2	p IC_{50} PDE10
B-1a	7,9	5,32
B-1b	8,13	5,39
B-2	8,11	5,79
B-3	8,64	7,47
B-4	7,69	6,8
B-5	8,86	7,86
B-6	8,32	5,73
B-7	8,21	6,58
B-8	8,19	6,49
B-9	8,02	7,07
B-10	7,98	6,98
B-11	7,94	5,67
B-12	7,92	6,57
B-13	7,7	6,97
B-14	7,68	5,75
B-15	7,66	5,83
B-16	7,52	5,21
B-17	7,45	5,8
B-18	7,44	6,5
B-19	7,34	5,07
B-20	7,35	5,38
B-21	7,31	<5
B-22	n.e.	n.e.
B-22a	7,36	6,04
B-23	7,28	<5
B-24	6,71	<5
B-25	7,74	5,04
B-26	7,65	5,44
B-27	7,13	5,03
B-28	7,04	<5
B-29	6,93	<5
B-30	6,87	<5
B-31	6,48	5,84

Co. n. ^o	pCl ₅₀ PDE2	pCl ₅₀ PDE10
B-32	6,46	<5

pCl₅₀ corresponde al -log Cl₅₀ expresado en mol/l.
n.e. significa no ensayado.

Efecto de inhibidores de PDE**Estudios ex vivo en ratas**

- 5 Tras la llegada, los animales (peso corporal de 210-240 g) se alojaron en grupos de 5 y se alimentaron con pienso normal *ad libitum*.
- 10 Los compuestos y/o el disolvente se administraron por vía oral, subcutánea o IV. Dependiendo de la configuración experimental, los animales se sacrificaron por irradiación microondas (Muromachi, MMW-05) durante 1,5 segundos a 5 kW, ya sea 30 o 60 min después de la administración de fármaco/disolvente. Después de las microondas, las ratas se decapitaron y se enfriaron las cabezas inmediatamente con solución salina fisiológica enfriada en hielo. Se abrió el cuero cabelludo y se retiró el cerebro y se diseccionaron diferentes regiones cerebrales (cuerpo estriado, hipocampo, corteza y/o cerebelo) y se transfirieron a tubos de homogeneización pesados previamente (Collection Microtubes, Qiagen) que contenían una bola de acero (microesferas de acero inoxidable de 5 mm, n.^o cat. 69989, Qiagen), y se mantuvieron en hielo seco. Se añadieron 10 vol (p/v) de HCl 0,1 N. El tejido se homogeneizó durante 3 min a 30 Hz usando un Tissuelyser (Qiagen).
- 15
- 20 El homogeneizado se transfirió a un tubo Eppendorf (1,5 ml) y después de centrifugación durante 15 min a 1600 g en una centrifugadora Eppendorf enfriada previamente (4 °C), se recogió el sobrenadante y se almacenó a -80 °C hasta el análisis.
- 25 Los niveles de GMP cíclico se determinaron en muestras diluidas 1/4 (cuerpo estriado, hipocampo, corteza) o 1/10 (cerebelo) usando el kit de GMPC Complete EIA de Enzo Life Sciences.
- 30 Los niveles de AMP cíclico se determinaron en muestras diluidas 1/10 y 1/25 usando el kit de AMPc LANCE Ultra de Perkin Elmer (código TRF0263).
- 35 Los resultados se calcularon a partir de una curva patrón sigmoidea por regresión no lineal usando el programa informático GraphPadPrism. Los resultados de este ensayo se muestran en la tabla 4 a continuación.
- 40 Los niveles de AMPc y GMPC se midieron en el cerebro de las ratas (hipocampo y cuerpo estriado) para establecer el acoplamiento a la diana *in vivo* y el efecto farmacológico central de la inhibición de PDE2, así como para establecer el efecto combinado de la inhibición de PDE2 y PDE10. La inhibición de PDE2 provoca un aumento pronunciado en los niveles de GMPC cerebrales. Después de la administración combinada del inhibidor de PDE2 B-1a y de MP10, el aumento resultante en GMPC excedía el efecto acumulado calculado sobre los niveles de GMPC después de la inhibición de PDE2 y PDE10 por separado, lo que sugiere sinergia entre la inhibición de PDE2 y PDE10 (tabla 5). Sin el deseo de limitarse a teoría alguna, esto puede estar relacionado con la afinidad aumentada de B1-a por PDE2 en condiciones de altas concentraciones intracelulares de GMPC. La ruta de señalización de NO/GMPC ha demostrado desempeñar una función importante en el proceso subyacente del aprendizaje y la memoria, la plasticidad sináptica y la neurogénesis, y en la regulación de la transmisión sináptica corticoestriatal y el comportamiento motor. La elevación medida de GMPC en tejido cerebral apoya mayor investigación del uso de inhibidores de PDE2 en condiciones con señalización alterada de NO/GMPC tal como disfunción cognitiva en trastornos psiquiátricos, enfermedad de Alzheimer (Menniti, F. S. et al. Nature Rev. Drug Discovery 2006, 5, 660-669; Baratti, C.M., Boccia, M.M. Behav. Pharmacol. 1999;10: 731-737; Prickaerts, J. et al. Neuroscience 2002; 113:349-359; Domek-Ł
- 45 opacińska KU, Strosznajder JB Mol Neurobiol. 2010; 41(2-3):129-37), depresión mayor (Reierson, G.W. et al. Current Neuropharmacology 2011; 9:715-727) y trastornos del movimiento como enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington (West, A.R. y Tseng K.Y. Neuroscience, 2011;5:55-64; Kumar P, et al. Behav Pharmacol. 2010 mayo; 21(3):217-30).

Tabla 4. Niveles de AMPc y GMPC medidos en el cerebro de ratas con compuestos de acuerdo con la invención.

Compuesto dosificado (10 mg/kg s.c., -1 h)	Hipocampo		Cuerpo estriado	
	AMPc (% del control)	GMPC (% del control)	AMPc (% del control)	GMPC (% del control)
B-1a	91±9	298±52**	101±21	240±70**

Compuesto dosificado (10 mg/kg s.c., -1 h)	Hipocampo		Cuerpo estriado	
	AMPc (% del control)	GMPc (% del control)	AMPc (% del control)	GMPc (% del control)
B-11	117±20	150±42	88±12	121±20
B-27	122±10	104±32	89±6	128±26

** p<0,005 ensayo de la *t* de Student

Tabla 5. Potenciación de la elevación de GMPC por administración combinada de B-1a y MP-10.

mpk significa mg por kg; dt significa desviación típica; aum. vs. cont. significa aumento frente al control; aumento acumulado significa suma del aumento inducido por tratamiento de inhibidores por separado.

	media de nmol de GMPC/ml	dt	aumento factorial	aum. vs cont. (pmol de GMPC/ml) (medido)	aumento acumulado (pmol/ml) (calculado)
vehículo	6,2	1,1	1		
MP-10 2,5 mpk	8,7	2,9	1,4	2,4	
B-1a 2,5 mpk	11,6	1,9	1,9	5,4	
B-1a 10 mpk	16,0	5,7	2,6	9,7	
MP-10 2,5 mpk + B-1a 2,5 mpk	21,7	3,3	3,5	15,5	7,8
MP-10 2,5 mpk + B-1a 10 mpk	31,7	12,7	5,1	25,5	12,2

Estudios *in vivo* en ratas

Inhibición de la agitación inducida por apomorfina en ratas (APO)

Se usaron ratas Wiga Wistar macho (Charles River, Alemania; 200-260 g) en ayunas durante una noche. La agitación inducida por apomorfina (1,0 mg/kg, i.v.) se puntuó cada 5 min durante la primera hora después de la inyección de apomorfina. El sistema de puntuación fue: (3) pronunciada, (2) moderada, (1) ligera y (0) ausente. Criterios de inhibición inducida por fármacos de la agitación: menos de 6 puntuaciones de 3 (0,16 % de positivos falsos; n = 2966), menos de 6 puntuaciones \geq 2 (0,0 % de positivos falsos) o menos de 7 puntuaciones \geq 1 (0,0 % de positivos falsos). Para el presente propósito, la puntuación acumulada de agitación sobre el periodo global de observación de 60 min se usó como medida para describir el efecto máximo (efecto máx.), es decir, la mediana más baja de la puntuación acumulada de agitación observada por grupo de dosis. Los resultados de este ensayo se muestran en la tabla 6 a continuación. Los inhibidores de PDE2 selectivos no afectan al comportamiento inducido por apomorfina mientras que los inhibidores de PDE10 afectan al comportamiento inducido por apomorfina; cuando los valores de efecto máx. son <10 (baja agitación) probablemente hay un efecto inhibidor combinado de PDE10 y PDE2.

Tabla 6. Inhibición de la agitación inducida por apomorfina en ratas: datos para compuestos de acuerdo con la invención.

LAD significa dosis activa más baja (lowest active dose), definida como la dosis más baja a la que $\geq 67\%$ de los animales ensayados (cuando se ensayan ≥ 3 animales) responden a los criterios para inhibición inducida por fármacos de la agitación; PO significa vía oral; SC significa vía subcutánea.

Co. n. ^º	PO			SC		
	LAD	Efecto máx.	Dosis en efecto máx.	LAD	Efecto máx.	Dosis en efecto máx.
B-13				>10	20,5	10
B-3				5	14	5
B-4				>10	21	10
B-9				2,5	9	10
B-5				0,63	1	40
B-12				>10	21	10
B-10	>10	21	10			

LAD significa dosis activa más baja (lowest active dose), definida como la dosis más baja a la que ≥ 67 % de los animales ensayados (cuando se ensayan ≥3 animales) responden a los criterios para inhibición inducida por fármacos de la agitación; PO significa vía oral; SC significa vía subcutánea.

Co. n. ^o	PO			SC		
	LAD	Efecto máx.	Dosis en efecto máx.	LAD	Efecto máx.	Dosis en efecto máx.
B-18				>10	22	10
B-7				>10	24	10
B-8				>10	23	10
B-1a				>40	23	40

Inhibición de la agitación inducida por apomorfina en ratas en combinación con MP-10

Los animales se expusieron simultáneamente a MP-10 (0,63 mg/kg) además de apomorfina (1,0 mg/kg) mediante una inyección (2 ml/kg, i.v.), a un intervalo de tiempo fijo (convencional 1 h) después de dosificar s.c. o p.o. el compuesto

5 de ensayo o disolvente. Doce veces, cada 5 min, se puntuó la intensidad de la agitación de 0 a 3. Para el presente propósito, la puntuación acumulada de agitación sobre el periodo global de observación de 60 min se usó para la evaluación. Basándose en la distribución de frecuencias de la puntuación acumulada de agitación en una serie de ratas de control pretratadas con disolvente, se adoptó una puntuación acumulada < 10 como criterio de todo o nada para la inhibición inducida por fármacos de la agitación (0,0 % de positivos falsos en los controles; n = 93). Los resultados de este ensayo se muestran en la tabla 7 a continuación.

Tabla 7. Inhibición del comportamiento anómalo inducido por apomorfina en combinación con MP-10 para compuestos de acuerdo con la invención

Co. n. ^o	Vía	Tiempo	dosis	Inh. de la agitación < 10	
				Efecto	
B-1a	SC	60	0,63	18	
			1,25	10	
			2,5	11	
			5	6	
			10	7	
			40	1	
B-6	SC	60	2,5	13	
			10	1	
B-17	SC	60	10	12	
B-11	SC	60	2,5	17	
			10	7	
B-18	SC	60	10	17	
B-26	SC	60	10	17	
B-27	SC	60	10	14	

15 Se proporciona una representación del efecto sobre la agitación de MP-10 (0,63-2,5 mg/kg, s.c.) y disolvente (disol.); y el efecto cuando se dosifica MP-10 (a 2,5 mg/kg, s.c.) junto con compuesto B-1a en las figuras 1a-c. Cuando se dosificaba B-1a (40 mg/kg, s.c.) junto con dosis progresivamente crecientes de MP-10, había una potenciación en la magnitud del efecto de MP-10 sin desplazamiento hacia la izquierda de la curva de respuesta a la dosis (compárese la figura 1a con 1b). Cuando se dosificaba MP-10 (2,5 mg/kg, s.c.) junto con dosis progresivamente crecientes de B-20 1a, B-1a provocaba una disminución adicional dependiente de la dosis de la agitación, aunque era ineficaz contra apomorfina cuando se administraba en solitario a las dosis ensayadas (sin MP-10; tabla 6).

25 La figura 2 muestra el efecto de MP-10 (-1 h, s.c.) sobre la agitación inducida por apomorfina (mediana de la puntuación por grupo de dosis) como una función de la dosis del PDE2-i B-1a (0,63 a 10 mg/kg, s.c.; -1 h) o disolvente (10 ml/kg, s.c.; -1 h). Las líneas horizontales de puntos representan los niveles cruciales para inhibición suave de la agitación (puntuación < 21; línea superior) e inhibición pronunciada de la agitación (puntuación < 10; línea inferior). MP-10 inhibió de manera dependiente de la dosis la agitación; las dimensiones del efecto máximo aumentaron con la dosis creciente

de B-1a. A dosis bajas de B-1a ($\leq 0,63$ mg/kg) coadministrado, no se obtuvieron medianas de la puntuación de agitación < 10 con MP-10 hasta 10 mg/kg. A dosis mayores de B-1a, sin embargo, MP-10 redujo la agitación hasta una puntuación < 10 a dosis progresivamente menores.

- 5 Esto se ilustra adicionalmente en la figura 3, que representa la DE₅₀ de MP-10 para la inhibición de la agitación hasta una puntuación < 21 (figura 3a) y hasta una puntuación < 10 (figura 3b) como una función de la dosis de B-1a. La DE₅₀ de MP-10 para la inhibición de la agitación hasta una puntuación < 21 se ve poco afectada por la dosis del B-1a coadministrado (figura 3a). Sin embargo, la DE₅₀ de MP-10 para la inhibición de la agitación hasta una puntuación < 10 disminuyó de manera dependiente de la dosis con la dosis creciente de B-1a coadministrado (figura 3b).

10 **Inhibición de la agitación inducida por apomorfina en ratas en combinación con otros dos PDE10-i, concretamente, compuesto A y compuesto B**

15 Para demostrar que los PDE2-i no potencian el efecto solamente de MP-10, sino también de otros PDE10-i, se ha ensayado la interacción de B-1a con dos PDE10-i adicionales, concretamente, compuesto A y compuesto B. La figura 4 muestra el efecto de B-1a (0 frente a 10 mg/kg s.c.; -1 h) sobre las relaciones de respuesta a la dosis de compuesto A (-1 h, s.c.; fig. 4a) y compuesto B (-1 h, s.c.; fig. 4b) para la inhibición de la agitación inducida por apomorfina. Se muestran puntuaciones individuales (círculos vacíos y llenos para PDE2-i a 0 y 10 mg/kg, respectivamente) y las medianas de las puntuaciones (líneas horizontales) para la agitación por grupo de dosis. Se han enumerado las DE₅₀ (y límites de confianza del 95 %) de los PDE10-i para reducir las puntuaciones de agitación hasta < 21 , < 10 y < 5 para el cotratamiento con el PDE2-i a 0 y 10 mg/kg. B-1a potenció las dimensiones del efecto de los PDE10-i sin inducir un desplazamiento hacia la izquierda de las curvas de respuesta a la dosis. Esto también se refleja en los valores de DE₅₀ enumerados. B-1a no afectó a las DE₅₀ de los PDE10-i para inhibición suave (puntuación < 21), pero disminuyó las DE₅₀ de los PDE10-i para mayores niveles de inhibición (puntuación < 10 y puntuación < 5). La figura 5 muestra el efecto dependiente de la dosis del PDE2-i B-1a (0, 0,63, 1,25, 2,5 y 5,0 mg/kg s.c.; -1 h) sobre la agitación inducida por apomorfina en presencia de dosis convencionales de compuesto A (0 o 2,5 mg/kg, s.c., -1 h; fig. 5a y 5c, respectivamente) o compuesto B (0 o 2,5 mg/kg, s.c., -1 h; fig. 5b y 5d, respectivamente). La línea horizontal de puntos representa el criterio para inhibición suave de la agitación (puntuación < 21). B-1a no afectó a la agitación inducida por apomorfina cuando se combinaba con el disolvente de los PDE10-i (figura 5a y b), pero potenciaba significativamente el efecto de ambos PDE10-i frente al disolvente a 5,0 mg/kg (figura 5c y d, respectivamente)

20 **Hiperlocomoción inducida por d-anfetamina en ratas: potenciación del efecto de MP-10**

25 Se usaron ratas Wiga Wistar macho (Charles River, Alemania; 200-260 g) en ayunas durante una noche. A un intervalo de tiempo predefinido antes de medir la actividad motora, las ratas se pretrataron con compuesto de ensayo o disolvente (10 ml/kg, p.o. o s.c.) y se pusieron en jaulas individuales. Treinta minutos antes de empezar el ensayo de actividad locomotora, las ratas se expusieron a d-anfetamina (1,25 mg/kg, s.c.) en combinación con MP-10 (2,5 mg/kg, s.c.), administrados ambos como una sola inyección (10 ml/kg, s.c.). La actividad motora se midió durante un periodo de 30 min en pistas de actividad motora basadas en microprocesador (cilindros de PVC gris cerrados con una altura de 39 cm y un diámetro de 31 cm) y se analizó usando el sistema de videorrastreo Noldus Ethovision XT (versión 40 7.0.418; Noldus, Wageningen, Países Bajos). Se calculó la distancia total recorrida (cm). Una distancia total recorrida < 2500 cm se adoptó como criterio de todo o nada para la potenciación del efecto de MP-10 (6,3 % de positivos falsos en una población de control de 412 ratas pretratadas con disolvente). Los resultados de este ensayo se muestran en la tabla 8 a continuación.

45 **Tabla 8. Inhibición de hiperlocomoción inducida por d-anfetamina en ratas: potenciación del efecto de MP-10**

Co. n. ^º	Vía	Tiempo	Dosis de compuesto	Distancia total <2500 cm	
				Efecto	
B-1a	SC	-60	0,31	3066	
			0,63	2525	
			1,25	1664	
			2,5	1659	
			5	1281	
Co. n. ^º	Vía	Tiempo	Dosis de compuesto	Distancia total <2500 cm	
				Efecto	
B-6	PO	-60	10	727,6	
			10	5033	
			0,63	3096	
	SC	-60	2,5	1206	

Co. n. ^o	Vía	Tiempo	Dosis de compuesto	Distancia total <2500 cm
				Efecto
B-17	SC	-60	10	743,7
			2,5	4133
B-11	SC	-60	10	1721
			2,5	3494
B-18	SC	-60	10	1960
B-26	SC	-60	10	3369
B-27	SC	-60	2,5	3061
			10	1653
B-25	SC	-60	2,5	4145
			10	2500
B-25	SC	-60	10	3921

Se proporciona una representación de los efectos observados con MP-10, B-1a y B1-a en combinación con MP-10 en las figuras 6a-c. La figura 6a muestra la inhibición dependiente de la dosis de la hiperlocomoción inducida por d-anfetamina medida 1 h después de inyección s.c. de MP-10. Obsérvese que el efecto es solamente parcial, apenas alcanzando niveles < 2500 cm. La figura 6b muestra la ausencia de efecto contra la hiperlocomoción inducida por d-anfetamina medida 1 h después de inyección s.c. de B-1a a la dosis ensayada de 40 mg/kg. La figura 6c muestra la potenciación dependiente de la dosis del efecto de MP-10 (2,5 mg/kg, s.c.) sobre la hiperlocomoción inducida por d-anfetamina medida 1 h después de inyección s.c. de B-1a. Aunque B-1a es ineficaz *per se* a la dosis ensayada de 40 mg/kg (figura 6b) y MP10 en solitario (hasta 40 mg/kg) casi nunca consigue valores < 2500 cm (figura 6a), B-1a potencia el efecto a una dosis baja de MP-10 (2,5 mg/kg) y provoca de manera coherente niveles de actividad < 2500 cm con una DE₅₀ de 0,51 mg/kg.

La figura 7 muestra el efecto dependiente de la dosis de MP-10 (-1 h, s.c.) sobre la hiperlocomoción inducida por d-anfetamina como una función de la dosis de PDE2-i B-1a (0,63 a 10 mg/kg, s.c.; -1 h) coadministrado o disolvente (10 ml/kg, s.c.; -1 h). Las barras horizontales de puntos reflejan los niveles cruciales para los efectos inducidos por fármaco (< 5500 cm, < 2500 cm y < 1000 cm). B-1a potenció de manera dependiente de la dosis las dimensiones del efecto obtenido con MP-10. Esto también se ilustra en la figura 8. La figura 8 representa la DE₅₀ (y límites de confianza del 95 %) de MP-10 (-1 h, s.c.) para reducir la hiperlocomoción inducida por d-anfetamina hasta una distancia < 5500 cm (fig. 8a), < 2500 cm, (fig. 8b) y < 1000 cm (fig. 8c) como una función de la dosis de B-1a (0,63 a 10 mg/kg, s.c.; -1 h; símbolos rellenos) coadministrado o disolvente (10 ml/kg, s.c.; -1 h; símbolos vacíos). La barra horizontal gris representa la DE₅₀ (y límites de confianza del 95 %) de MP-10 (-1 h, s.c.) combinado con el disolvente de B-1a (Fig. 8a y b) o de MP-10 (-1 h, s.c.) en solitario (fig. 8c; > 40 mg/kg, datos históricos). B-1a apenas afectaba a la DE₅₀ de MP-10 para reducir la locomoción hasta una distancia < 5500 cm (fig. 8a), pero disminuyó de manera dependiente de la dosis la DE₅₀ de MP-10 para reducir la locomoción hasta una distancia < 2500 cm y < 1000 cm (fig. 8b y 8c, respectivamente).

Inhibición de hiperlocomoción inducida por d-anfetamina en ratas en combinación con otros dos PDE10-i, concretamente, compuesto A y compuesto B

Para demostrar que los PDE2-i no potencian el efecto de solamente MP-10, sino también de otros PDE10-i, se ensayó la interacción de B-1a con dos PDE10-i adicionales, concretamente, compuesto A y compuesto B.

La figura 9 muestra el efecto de una dosis convencional de B-1a (0 frente a 10 mg/kg s.c.; -1 h) sobre la respuesta a la dosis de compuesto A (-1 h, s.c.; fig. 9a) y compuesto B (-1 h, s.c.; fig. 9b) para la inhibición de la hiperlocomoción inducida por d-anfetamina. Se muestran valores individuales (círculos vacíos y rellenos para PDE2-i a 0 y 10 mg/kg, respectivamente) y las medianas de los valores (líneas horizontales) para la distancia recorrida por grupo de dosis. Las líneas horizontales de puntos representan los criterios adoptados para los efectos inducidos por fármaco (< 5500 y < 1100 cm). Se han enumerado las DE₅₀ (y límites de confianza del 95 %) de los PDE10-i para reducir la distancia recorrida hasta < 5500 cm y hasta < 1100 cm) para el cotratamiento con B-1a a 0 y 10 mg/kg. B-1a potenció las dimensiones del efecto de los PDE10-i sin inducir un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de respuesta a la dosis. Esto también se refleja en los valores de DE₅₀ enumerados. B-1a no afectó a las DE₅₀ de los PDE10-i para inhibición suave (distancia < 5500 cm), pero disminuyó destacaiblemente las DE₅₀ de los PDE10-i para inhibición pronunciada (< 1100 cm).

La figura 10 muestra el efecto de B-1a (0, 0,63, 1,25, 2,5 y 5,0 mg/kg s.c.; -1 h; fig. 10a) sobre la hiperlocomoción inducida por d-anfetamina en presencia de dosis convencionales de compuesto A (0 o 2,5 mg/kg, s.c., -1 h; fig. 10b) o compuesto B (0 o 2,5 mg/kg, s.c., -1 h; fig. 10c). Las líneas horizontales de puntos representan los niveles cruciales para los efectos inducidos por fármaco (< 5500 cm y < 1100 cm). B-1a potenció el efecto de ambos PDE10-i.

5

Potenciación de la unión de [³H]B-1a a PDE2 por MP-10

[³H]B-1a es un radioligando que se une selectivamente al dominio catalítico de la enzima PDE2. Usando autorradiografía *in vitro*, se ha demostrado que la distribución de los sitios de unión de [³H]B-1a coinciden perfectamente con el patrón de expresión de la proteína PDE2 en cerebro de ratas con altas densidades en la corteza, hipocampo, cuerpo estriado y sustancia negra. Cuando se desarrollaba un ensayo de ocupación *in vivo* de la enzima PDE2 usando [³H]B-1a, se observó que el inhibidor de PDE10 MP-10 podía potenciar de manera dependiente de la dosis la unión *in vivo* del radioligando. La explicación más plausible de este fenómeno es la sensibilidad del dominio GAF de PDE2 al GMPc. De hecho, se ha descrito en la bibliografía que el GMPc mediante su unión al dominio GAF de PDE2 cambia la conformación de la enzima y aumenta la accesibilidad del sustrato al dominio catalítico (Pandit J et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 27 de octubre de 2009;106(43):18225-30) y muy probablemente aumenta también la afinidad de [³H]B-1a. Por lo tanto, MP-10, aumentando la concentración intracelular de GMPc, estimularía el dominio GAF de PDE2, cambiaría su conformación y aumentaría la unión de [³H]B-1a. Para demostrar esta hipótesis, se demostró que BIMPC (un análogo no hidrolizable de GMPc) podía aumentar la unión específica de [³H]B-1a en secciones de cerebro de ratas. Además, se demostró que el pretratamiento con L-NAME (un inhibidor del óxido nítrico que reduce la concentración intracelular de GMPc) evitaba esta potenciación de unión de [³H]B-1a por el inhibidor de PDE10 MP-10, lo que demuestra que este fenómeno está mediado por GMPc.

10

Tabla 9. Influencia de MP-10 sobre la unión de [³H]B-1a *in vivo* expresada como % de unión en ratas tratadas con vehículo

dosis de MP-10	Prom.		ETM	n
0,63 mpk	80	±	28	3
2,5 mpk	302	±	57	3
10 mpk	501	±	29	3
40 mpk	739	±	68	3

Los datos resumidos en la tabla 9 también se muestran en la figura 11, incluyendo imágenes de autoradiografía *ex vivo*.

15

Ejemplos proféticos de composiciones

"Ingrediente activo", como se usa por todos estos ejemplos, se refiere a un compuesto final de fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, los solvatos y las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo.

Ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son de la siguiente manera:

20

1. Comprimidos

Ingrediente activo	de 5 a 50 mg
Fosfato de dicalcio	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Esterato de magnesio	5 mg
Almidón de patata	hasta 200 mg

25

En este ejemplo, el ingrediente activo puede remplazarse por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos exemplificados.

2. Suspensión

30

Se prepara una suspensión acuosa para administración oral, de modo que 1 mililitro contiene de 1 a 5 mg de uno de los compuestos activos, 50 mg de carboximetil celulosa sódica, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

3. Inyectable

Se prepara una composición parenteral agitando un 1,5 % en peso de ingrediente activo de la invención en un 10 % en volumen de propilenglicol en agua.

4. Pomada

5

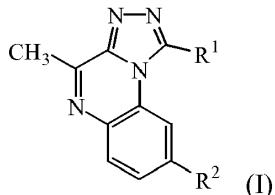
Ingrediente activo	de 5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Vaselina filante	15 g
Agua	hasta 100 g

En este ejemplo, el ingrediente activo puede remplazarse por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos exemplificados.

10

REIVINDICACIONES

1. Un producto que contiene, como primer ingrediente activo, un compuesto de fórmula (I) inhibidor de PDE2



5

o una forma estereoquímica del mismo,
en la que

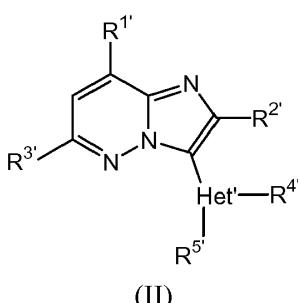
10 R¹ es fenilo o piridinilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, (cicloalquil C₃₋₆)alquilo C₁₋₃ y alquilo C₁₋₆; y
R² es -CH₂-NR³R⁴;

en la que

R³ es hidrógeno o metilo;
15 R⁴ es alquilo C₁₋₃; o
NR³R⁴ es morfolinilo;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y

20 como segundo ingrediente activo, uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados de MP-10; PQ-10; TP-10;
papaverina; un compuesto de fórmula (II)



25 o una forma estereoisomérica del mismo,
en la que

R^{1'} es piridinilo; piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o alquilo C₁₋₄; tetrahidropiranilo; o NR⁶R⁷;

R^{2'} es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, cicloalquilo C₃₋₈ o alquilo C₁₋₄;

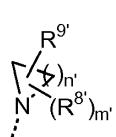
30 R^{3'} es hidrógeno, cloro, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o cicloalquilo C₃₋₈;
Het' es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, piridacínilo, pirrolílio, oxazolílio, tiazolílio, imidazolílio, pirazolílio, isotiazolílio, isoxazolílio, oxadiazolílio y triazolílio;

R^{4'} es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilalquilo C₀₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, difluorociclopripilmetilo, ciclopripildifluoroetilo, cicloalquilo C₃₋₈, alquilo C₁₋₄alquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₄, trifluorometilalquilo C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₈alquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₈alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆alquilo C₁₋₄, tetrahidropiranilo, piridinilmetilo, NR^{6a}R^{7a}alquilo C₁₋₄ o NR^{6a}R^{7a};

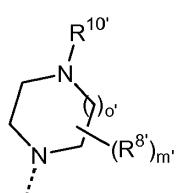
R^{5'} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁶, R^{6a}, R⁷ y R^{7a} cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o tomados junto con N pueden ser un radical de fórmula (a'), (b') o (c')

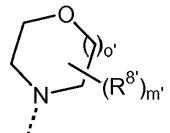
40



(a')



(b')



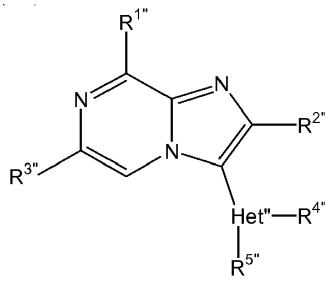
(c')

en la que

cada R^{8'}, si está presente, independientemente entre sí, es alquilo C₁₋₄; R^{9'} es hidrógeno o alquiloxi C₁₋₄;

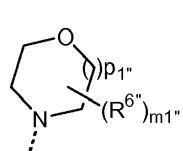
- 5 R^{10'} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
m' es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;
n' es 2, 3, 4, 5 o 6;
o' es 1 o 2 ;

- 10 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;
y un compuesto de fórmula (III)

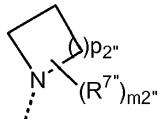


15 o una forma estereoisomérica del mismo,
en la que

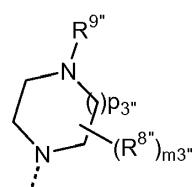
R^{1''} se selecciona del grupo que consiste en un radical de fórmula (a-1''), (a-2'') y (a-3'');



(a-1'')



(a-2'')



(a-3'')

- 20 en la que

cada R^{6''}, R^{7''} y R^{8''} se selecciona independientemente del grupo que consiste en fluoro; alquilo C₁₋₄; alquiloxi C₁₋₄; y alquilo C₁₋₄ sustituido con 1, 2 o 3 átomos fluoro;

R^{9''} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

- 25 cada m_{1''}, m_{2''} y m_{3''} se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4;

p_{2''} se selecciona de 1, 2, 3 y 4;

cada p_{1''} y p_{3''} se selecciona independientemente de 1 y 2;

o R^{1''} se selecciona del grupo que consiste en piridinilo sin sustituir; piridinilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo y alquiloxi C₁₋₄; y tetrahidropiranilo sin sustituir;

- 30 R^{2''} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄; trifluorometilo; cicloalquilo C₃₋₈; alquiloxi C₁₋₄; y ciano;

R^{3''} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₈; y alquilo C₁₋₄ sustituido con 1, 2 o 3 átomos fluoro;

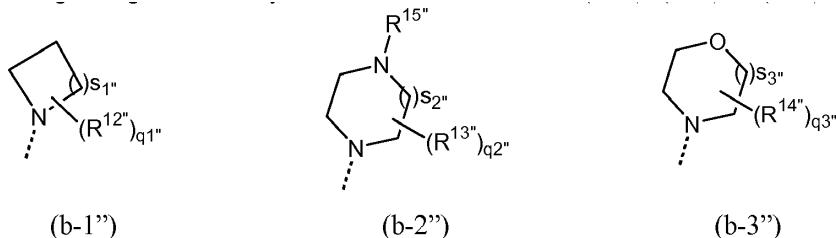
- 35 Het' es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo; pirimidinilo; piridacínolo; piracínolo; pirrolílo; oxazolílo; tiazolílo; imidazolílo; pirazolílo; isotiazolílo; isoxazolílo; oxadiazolílo y triazolílo; R^{4''} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con 1, 2 o 3 átomos fluoro;

(difluorociclopropil)metilo; (ciclopropil)difluorometilo; hidroxialquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₈; (cicloalquil C₃₋₈)alquilo C₁₋₄; alquiloxi C₁₋₄alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₄; alquiloxi C₁₋₄ sustituido con 1, 2 o 3 átomos fluoro; (cicloalquil C₃₋₈)-alquiloxi C₁₋₄;

- 40 (alquiloxi C₁₋₄alquil C₁₋₄)oxi; (alquil C₁₋₄)carbonilo; (alquil C₁₋₄)carbonilalquilo C₁₋₄; (cicloalquil C₃₋₈)carbonilo; (cicloalquil C₃₋₈)carbonilalquilo C₁₋₄; fenilo sin sustituir; fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano y alquiloxi C₁₋₄; bencilo sin sustituir; bencilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano y alquiloxi C₁₋₄; tetrahidrofuranoilo sin sustituir; tetrahidrofuranoilmetilo; tetrahidropiranilo sin sustituir; tetrahidropiranilmetilo; piridinilmetilo; quinolinilmetilo; (NR^{10''}R^{11''})alquilo C₁₋₄; y NR^{10''}R^{11''};

R^{5''} es hidrógeno o fluoro;

R^{10"} y R^{11"} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄, o tomados junto con el átomo de nitrógeno del anillo pueden formar un radical de fórmula (b-1"), (b-2") o (b-3")



en la que cada R^{12"}, R^{13"} y R^{14"} es independientemente alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄;

R^{15"} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

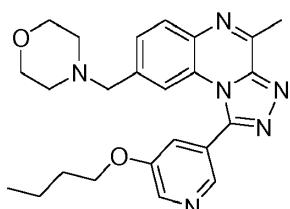
cada q_{1"}, q_{2"} y q_{3"} se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4;

10 s_{1"} se selecciona de 1, 2, 3 y 4;

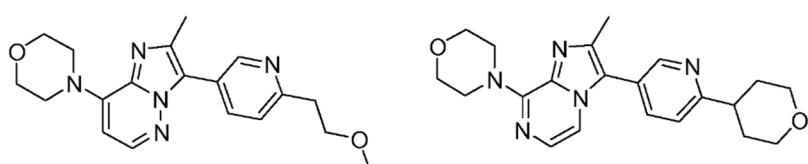
cada s_{2"} y s_{3"} se selecciona independientemente de 1 y 2;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen trastornos neurológicos o psiquiátricos, 15 o endocrinopatías o metabolopatías.

2. El producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el inhibidor de PDE2 es



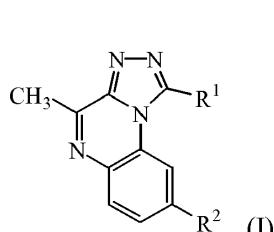
20 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uno o más inhibidores de PDE10 se seleccionan de MP-10, compuesto A o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y compuesto B



Compuesto A

Compuesto B.

25 3. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo y, como primer ingrediente activo, un compuesto de fórmula (I) inhibidor de PDE2

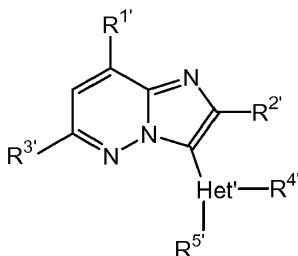


30 o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo,
en la que

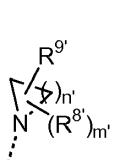
35 R¹ es fenilo o piridinilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, (cicloalquil C₃₋₆)alquiloxi C₁₋₃ y alquiloxi C₁₋₆; y
R² es -CH₂-NR³R⁴;

en la que
 R³ es hidrógeno o metilo;
 R⁴ es alquilo C₁₋₃; o
 NR³R⁴ es morfolinilo;

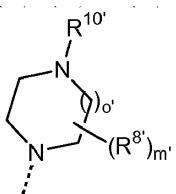
5 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 como segundo ingrediente activo, uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina, un compuesto de fórmula (II)



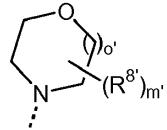
10 o una forma estereoisomérica del mismo,
 en la que
 15 R^{1'} es piridinilo; piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o alquiloxy C₁₋₄; tetrahidropiranilo; o NR⁶R⁷;
 R^{2'} es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, cicloalquilo C₃₋₈ o alquiloxy C₁₋₄;
 R^{3'} es hidrógeno, cloro, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o cicloalquilo C₃₋₈;
 20 Het' es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, piridacínilo, pirrolílo, oxazolílo, tiazolílo, imidazolílo, pirazolílo, isotiazolílo, isoxazolílo, oxadiazolílo y triazolílo;
 R^{4'} es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilalquilo C₀₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, difluorociclopamilmetilo, ciclopropildifluoroetilo, cicloalquilo C₃₋₈, alquiloxy C₁₋₄alquilo C₁₋₅, alquiloxy C₁₋₄, trifluorometilalquiloxy C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₈alquiloxy C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₈alquilo C₁₋₄, alquiloxy C₁₋₆alquiloxy C₁₋₄, tetrahidropiranilo, piridinilmetilo, NR^{6a}R^{7a}alquilo C₁₋₄ o NR^{6a}R^{7a};
 25 R^{5'} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 R⁶, R^{6a}, R⁷ y R^{7a} cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o tomados junto con N pueden ser un radical de fórmula (a'), (b') o (c')



(a')



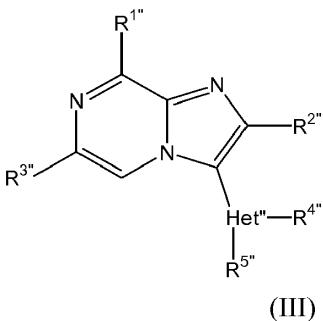
(b')



(c')

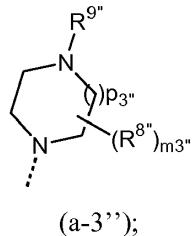
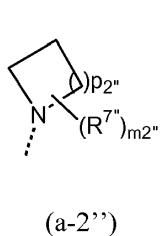
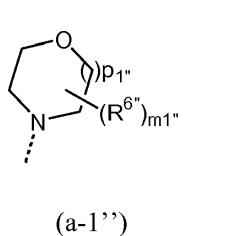
30 en la que

cada R^{8'}, si está presente, independientemente entre sí, es alquilo C₁₋₄;
 R^{9'} es hidrógeno o alquiloxy C₁₋₄;
 35 R^{10'} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 m' es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;
 n' es 2, 3, 4, 5 o 6;
 o' es 1 o 2; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y
 40 un compuesto de fórmula (III)



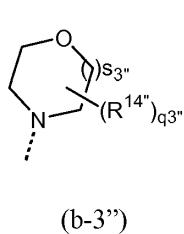
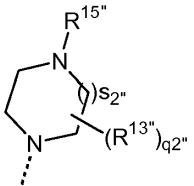
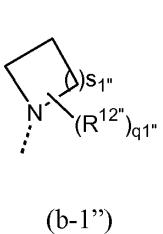
o una forma estereoisomérica del mismo,
en la que

- 5 R^{1''} se selecciona del grupo que consiste en un radical de fórmula (a-1''), (a-2'') y (a-3'');



en la que

- 10 cada R^{6''}, R^{7''} y R^{8''} se selecciona independientemente del grupo que consiste en fluoro; alquilo C₁₋₄; alquiloxi C₁₋₄; y
alquilo C₁₋₄ sustituido con 1, 2 o 3 átomos fluoro;
R^{9''} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 15 cada m_{1''}, m_{2''} y m_{3''} se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4;
p_{2''} se selecciona de 1, 2, 3 y 4;
cada p_{1''} y p_{3''} se selecciona independientemente de 1 y 2;
- 20 o R^{1''} se selecciona del grupo que consiste en piridinilo sin sustituir; piridinilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes
seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo y alquiloxi C₁₋₄; y tetrahidropiranilo sin
sustituir;
- 25 R^{2''} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄; trifluorometilo; cicloalquilo C₃₋₈; alquiloxi C₁₋₄; y
ciano;
- 30 R^{3''} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₈; y alquilo C₁₋₄ sustituido con 1, 2
o 3 átomos fluoro;
Het'' es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo; pirimidinilo;
piridacínolo; piracínolo; pirrolílo; oxazolílo; tiazolílo; imidazolílo; pirazolílo; isotiazolílo; isoxazolílo; oxadiazolílo y triazolílo;
- 35 R^{4''} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con 1, 2 o 3 átomos fluoro;
(difluorociclopropil)metilo; (ciclopropil)difluorometilo; hidroxialquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₈; (cicloalquil C₃₋₈)alquilo C₁₋₄;
alquiloxi C₁₋₄alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₄; alquiloxi C₁₋₄ sustituido con 1, 2 o 3 átomos fluoro; (cicloalquil C₃₋₈)-alquiloxi C₁₋₄;
(alquiloxi C₁₋₄alquil C₁₋₄)oxi; (alquil C₁₋₄)carbonilo; (alquil C₁₋₄)carbonilalquilo C₁₋₄; (cicloalquil C₃₋₈)carbonilo;
(cicloalquil C₃₋₈)carbonilalquilo C₁₋₄; fenilo sin sustituir; fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo
que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano y alquiloxi C₁₋₄; bencilo sin sustituir; bencilo
sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo,
trifluorometoxi, ciano y alquiloxi C₁₋₄; tetrahidrofuranoilo sin sustituir; tetrahidrofuranoilmetilo; tetrahidropiranilo sin
sustituir; tetrahidropiranilmetilo; piridinilmetylo; quinolinilmetylo; (NR^{10''}R^{11''})alquilo C₁₋₄; y NR^{10''}R^{11''};
- R^{5''} es hidrógeno o fluoro;
R^{10''} y R^{11''} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄, o tomados junto con el átomo de nitrógeno
del anillo pueden formar un radical de fórmula (b-1''), (b-2'') o (b-3'')



en la que cada R¹², R¹³ y R¹⁴ es independientemente alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄; R¹⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

cada q₁, q₂ y q₃ se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4;

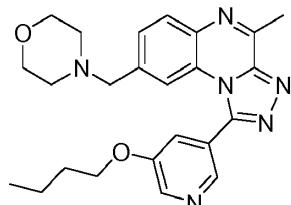
s₁ se selecciona de 1, 2, 3 y 4;

5 cada s₂ y s₃ se selecciona independientemente de 1 y 2;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

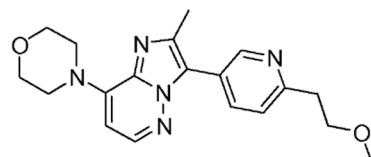
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el inhibidor de PDE2 es

10

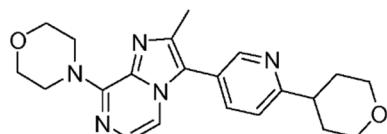


o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

y el uno o más inhibidores de PDE10 se seleccionan de MP-10, compuesto A o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y compuesto B



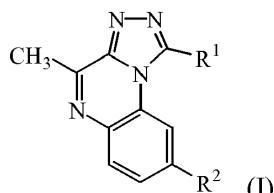
Compuesto A



Compuesto B.

20 5. La composición de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en la que cada uno del inhibidor de PDE2 y uno o más inhibidores de PDE10 está en una cantidad que produce un efecto terapéutico en pacientes que padecen trastornos neurológicos o psiquiátricos, o endocrinopatías o metabolopatías.

6. Un compuesto de fórmula (I) inhibidor de PDE2



25

o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo,
en la que

30 R¹ es fenilo o piridinilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, (cicloalquil C₃₋₆)alquiloxi C₁₋₃ y alquiloxi C₁₋₆; y
R² es -CH₂-NR³R⁴,

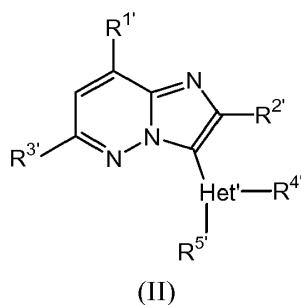
en la que

R³ es hidrógeno o metilo;

35 R⁴ es alquilo C₁₋₃; o
NR³R⁴ es morfolinilo;

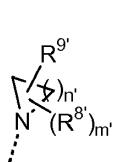
o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

40 para su uso en la potenciación del efecto terapéutico de uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina,
un compuesto de fórmula (II)

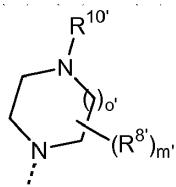


o una forma estereoisomérica del mismo,
en la que

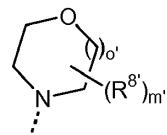
- 5 R^{1'} es piridinilo; piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o alquiloxi C₁₋₄; tetrahidropiranilo; o NR^{6a}R^{7a};
- 10 R^{2'} es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, cicloalquilo C₃₋₈ o alquiloxi C₁₋₄;
- 15 R^{3'} es hidrógeno, cloro, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o cicloalquilo C₃₋₈;
- 20 Het' es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, piridacínilo, pirrolílo, oxazolílo, tiazolílo, imidazolílo, pirazolílo, isotiazolílo, isoxazolílo, oxaiazolílo y triazolílo;
- 25 R^{4'} es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilalquilo C₀₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, difluorociclopripilmetilo, ciclopropildifluoroetilo, cicloalquilo C₃₋₈, alquiloxi C₁₋₄alquilo C₁₋₅, alquiloxi C₁₋₄, trifluorometilalquiloxi C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₈alquiloxi C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₈alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₆alquiloxi C₁₋₄, tetrahidropiranilo, piridinilmetilo, NR^{6a}R^{7a}alquilo C₁₋₄ o NR^{6a}R^{7a};
- 30 R^{5'} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 35 R^{6'}, R^{6a'}, R^{7'} y R^{7a'} cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o tomados junto con N pueden ser un radical de fórmula (a'), (b') o (c')



(a')



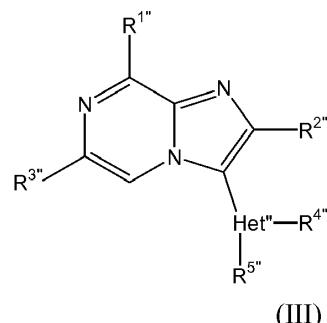
(b')



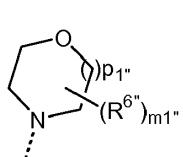
(c')

en la que

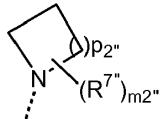
- 40 cada R^{8'}, si está presente, independientemente entre sí, es alquilo C₁₋₄;
- 45 R^{9'} es hidrógeno o alquiloxi C₁₋₄;
- 50 R^{10'} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 55 m' es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;
- 60 n' es 2, 3, 4, 5 o 6;
- 65 o' es 1 o 2; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- 70 un compuesto de fórmula (III)



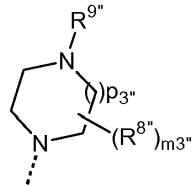
- 75 o una forma estereoisomérica del mismo,
en la que
- 80 R^{1''} se selecciona del grupo que consiste en un radical de fórmula (a-1''), (a-2'') y (a-3'');



(a-1'')



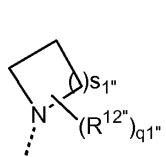
(a-2'')



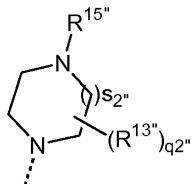
(a-3'');

en la que

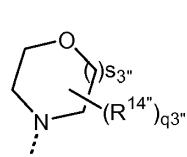
- 5 cada R⁶, R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en fluoro; alquilo C₁₋₄; alquiloxi C₁₋₄; y alquilo C₁₋₄ sustituido con 1, 2 o 3 átomos fluoro;
R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
cada m₁, m₂ y m₃ se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4;
10 p₂ se selecciona de 1, 2, 3 y 4;
cada p₁ y p₃ se selecciona independientemente de 1 y 2;
o R¹ se selecciona del grupo que consiste en piridinilo sin sustituir; piridinilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo y alquiloxi C₁₋₄; y tetrahidropiranilo sin sustituir; R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄; trifluorometilo; cicloalquilo C₃₋₈; alquiloxi C₁₋₄; y ciano;
15 R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₈; y alquilo C₁₋₄ sustituido con 1, 2 o 3 átomos fluoro;
Het' es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo; pirimidinilo; piridacínilo; piracínilo; pirrolilo; oxazolilo; tiazolilo; imidazolilo; pirazolilo; isotiazolilo; isoxazolilo; oxadiazolilo y triazolilo;
20 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con 1, 2 o 3 átomos fluoro; (difluorociclopropil)metilo; (ciclopropil)difluorometilo; hidroxialquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₈; (cicloalquil C₃₋₈)alquilo C₁₋₄; alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₄; alquiloxi C₁₋₄ sustituido con 1, 2 o 3 átomos fluoro; (cicloalquil C₃₋₈)-alquiloxi C₁₋₄; (alquiloxi C₁₋₄-alquil C₁₋₄)oxi; (alquil C₁₋₄)carbonilo; (alquil C₁₋₄)carbonilalquilo C₁₋₄; (cicloalquil C₃₋₈)carbonilalquilo C₁₋₄; fenilo sin sustituir; fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano y alquiloxi C₁₋₄; bencilo sin sustituir; bencilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano y alquiloxi C₁₋₄; tetrahidrofuranoilo sin sustituir; tetrahidrofuranoilmetilo; tetrahidropiranilo sin sustituir; tetrahidropiranilmetilo; piridinilmetilo; quinolinilmetilo; (NR¹⁰R¹¹)alquilo C₁₋₄; y NR¹⁰R¹¹;
25 R⁵ es hidrógeno o fluoro;
30 R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄, o tomados junto con el átomo de nitrógeno del anillo pueden formar un radical de fórmula (b-1''), (b-2'') o (b-3'')



(b-1'')



(b-2'')

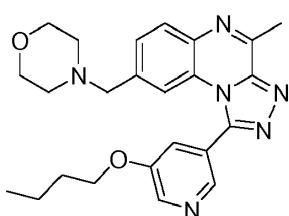


(b-3'')

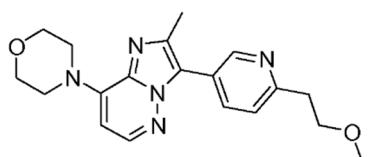
- 35 en la que cada R¹², R¹³ y R¹⁴ es independientemente alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄; R¹⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
cada q₁, q₂ y q₃ se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4;
s₁ se selecciona de 1, 2, 3 y 4;
cada s₂ y s₃ se selecciona independientemente de 1 y 2;
40 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en pacientes que padecen trastornos neurológicos o psiquiátricos, o endocrinopatías o metabolopatías.

7. El inhibidor de PDE2 para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el inhibidor de PDE2 es

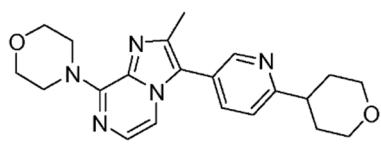
45



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,
y el uno o más inhibidores de PDE10 se seleccionan de MP-10, compuesto A o una sal o un solvato farmacéuticamente
aceptable del mismo y compuesto B

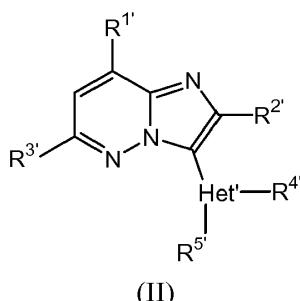


Compuesto A



Compuesto B.

10 8. Uno o más inhibidores de PDE10 seleccionados del grupo de MP-10, PQ-10, TP-10, papaverina,
un compuesto de fórmula (II)



15 o una forma estereoisomérica del mismo,
en la que

R^{1'} es piridinilo; piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o alquiloxi C₁₋₄; tetrahidropiranilo; o NR^{6a}R^{7a};

R^{2'} es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, cicloalquilo C₃₋₈ o alquiloxi C₁₋₄;

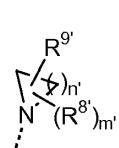
R^{3'} es hidrógeno, cloro, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o cicloalquilo C₃₋₈;

Het' es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, piridacinilo, pirrolílo, oxazolílo, tiazolílo, imidazolílo, pirazolílo, isotiazolílo, isoxazolílo, oxadiazolílo y triazolílo;

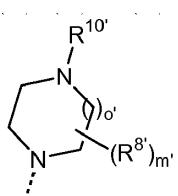
R^{4'} es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilalquilo C₀₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, difluorociclopripilmetilo, ciclopropildifluoroetilo, cicloalquilo C₃₋₈, alquiloxi C₁₋₄alquilo C₁₋₅, alquiloxi C₁₋₄, trifluorometilalquiloxi C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₈alquiloxi C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₈alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₆alquiloxi C₁₋₄, tetrahidropiranilo, piridinilmetilo, NR^{6a}R^{7a}alquilo C₁₋₄ o NR^{6a}R^{7a};

R^{5'} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

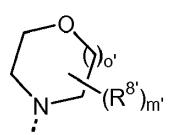
R^{6'}, R^{6a'}, R^{7'} y R^{7a'} cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o tomados junto con N pueden ser un radical de fórmula (a'), (b') o (c')



(a')



(b')



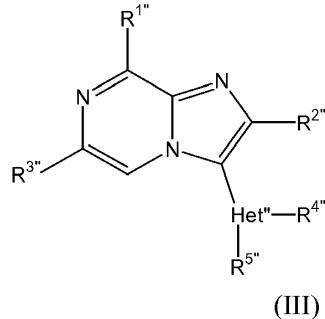
(c')

30

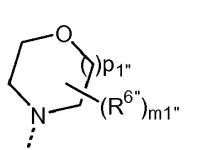
en la que

cada R^{8'}, si está presente, independientemente entre sí, es alquilo C₁₋₄;
 R^{9'} es hidrógeno o alquiloxi C₁₋₄;
 R^{10'} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 m' es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;
 5 n' es 2, 3, 4, 5 o 6;
 o' es 1 o 2; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y

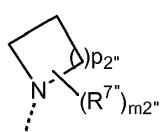
un compuesto de fórmula (III)



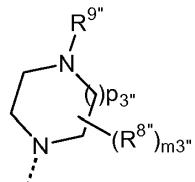
10 o una forma estereoisomérica del mismo,
 en la que
 R^{1''} se selecciona del grupo que consiste en un radical de fórmula (a-1''), (a-2'') y (a-3'');



15 (a-1'')



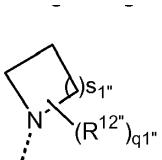
(a-2'')



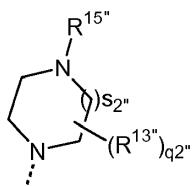
(a-3'');

en la que

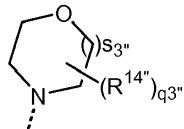
20 cada R^{6''}, R^{7''} y R^{8''} se selecciona independientemente del grupo que consiste en fluoro; alquilo C₁₋₄; alquiloxi C₁₋₄; y
 alquilo C₁₋₄ sustituido con 1, 2 o 3 átomos fluoro;
 R^{9''} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 cada m_{1''}, m_{2''} y m_{3''} se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4;
 p_{2''} se selecciona de 1, 2, 3 y 4;
 cada p_{1''} y p_{3''} se selecciona independientemente de 1 y 2;
 25 o R^{1''} se selecciona del grupo que consiste en piridinilo sin sustituir; piridinilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes
 seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo y alquiloxi C₁₋₄; y tetrahidropiranilo sin
 sustituir;
 R^{2''} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄; trifluorometilo; cicloalquilo C₃₋₈; alquiloxi C₁₋₄; y
 ciano;
 30 R^{3''} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₈; y alquilo C₁₋₄ sustituido con 1, 2
 o 3 átomos fluoro;
 Het'' es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo; pirimidinilo;
 piridacínolo; piracínolo; pirrolílo; oxazolílo; tiazolílo; imidazolílo; pirazolílo; isotiazolílo; isoxazolílo; oxadiazolílo y triazolílo;
 35 R^{4''} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con 1, 2 o 3 átomos fluoro;
 (difluorociclopropil)metilo; (ciclopropil)difluorometilo; hidroxialquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₈; (cicloalquil C₃₋₈)alquilo C₁₋₄;
 alquiloxi C₁₋₄alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₄; alquiloxi C₁₋₄ sustituido con 1, 2 o 3 átomos fluoro; (cicloalquil C₃₋₈)-alquiloxi C₁₋₄;
 (alquiloxi C₁₋₄alquil C₁₋₄)oxi; (alquil C₁₋₄)carbonilo; (alquil C₁₋₄)carbonilalquilo C₁₋₄; (cicloalquil C₃₋₈)carbonilo;
 (cicloalquil C₃₋₈)carbonilalquilo C₁₋₄; fenilo sin sustituir; fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo
 que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano y alquiloxi C₁₋₄; bencilo sin sustituir; bencilo
 40 sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo,
 trifluorometoxi, ciano y alquiloxi C₁₋₄; tetrahidrofuranoilo sin sustituir; tetrahidrofuranoilmethyl; tetrahidropiranilo sin
 sustituir; tetrahidropiranylmetilo; piridinilmethyl; quinolinilmethyl; (NR^{10''}R^{11''})alquilo C₁₋₄; y NR^{10''}R^{11''};
 R^{5''} es hidrógeno o fluoro;
 45 R^{10''} y R^{11''} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄, o tomados junto con el átomo de nitrógeno
 del anillo pueden formar un radical de fórmula (b-1''), (b-2'') o (b-3'')



(b-1'')



(b-2'')

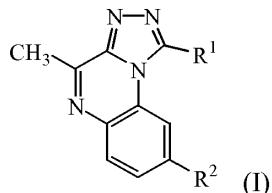


(b-3'')

en la que cada R¹²^{''}, R¹³^{''} y R¹⁴^{''} es independientemente alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄; R¹⁵^{''} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

- 5 cada q₁^{''}, q₂^{''} y q₃^{''} se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4;
S₁^{''} se selecciona de 1, 2, 3 y 4;
cada S₂^{''} y S₃^{''} se selecciona independientemente de 1 y 2;

- 10 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la potenciación del efecto terapéutico de un inhibidor de PDE2 seleccionado de un compuesto de fórmula (I)



- 15 o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo,
en la que

R¹ es fenilo o piridinilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, (cicloalquil C₃₋₆)alquiloxi C₁₋₃ y alquiloxi C₁₋₆; y
R² es -CH₂-NR³R⁴;

- 20 en la que

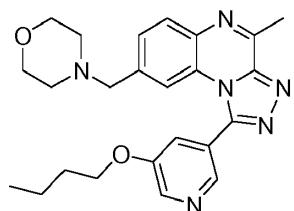
R³ es hidrógeno o metilo;

R⁴ es alquilo C₁₋₃; o

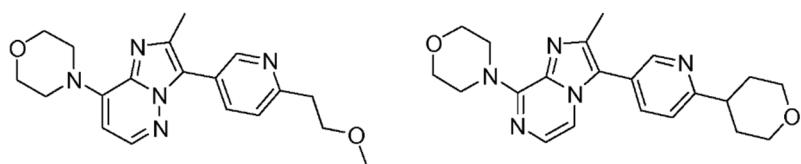
25 NR³R⁴ es morfolinilo;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,
en pacientes que padecen trastornos neurológicos o psiquiátricos, o endocrinopatías o metabolopatías.

- 30 9. El uno o más inhibidores de PDE10 para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el inhibidor de PDE2 es



- 35 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,
y el uno o más inhibidores de PDE10 se seleccionan de MP-10, compuesto A o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y compuesto B



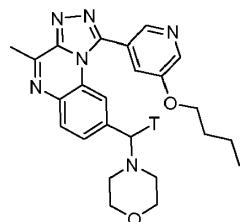
Compuesto A

Compuesto B.

10. Un proceso para preparar una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 3, que comprenden mezclar íntimamente dicho compuesto de fórmula (I) o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, dicho uno o más inhibidores de PDE10 y dicho vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 11. El producto para su uso como se define en la reivindicación 1 o 2, la composición como se define en la reivindicación 3 o 4, el inhibidor de PDE2 para su uso como se define en la reivindicación 6 o 7, el uno o más inhibidores de PDE10 para su uso como se define en la reivindicación 8 o 9, en el que los trastornos neurológicos o psiquiátricos, 10 o endocrinopatías o metabolopatías se seleccionan de trastornos y afecciones psicóticas; trastornos de ansiedad; trastornos del movimiento; drogradicción; trastornos del estado de ánimo; trastornos neurodegenerativos; trastornos o afecciones que comprenden como síntoma una deficiencia en la atención y/o las funciones intelectuales; dolor; trastorno autista; y trastornos metabólicos.

15 12. Uso de un compuesto de fórmula [³H]-B1a



20 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una solución estéril que comprende dicho compuesto de fórmula [³H]B-1a en un método de toma de imágenes de un tejido o células, *in vitro*.

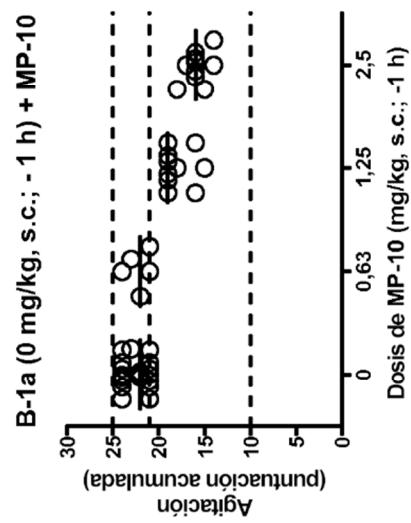
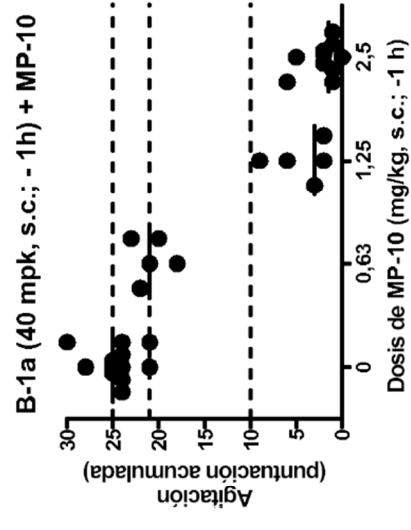
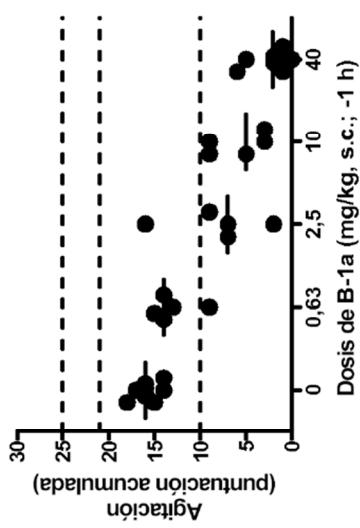
FIG 1a**FIG 1b****FIG 1c** B-1a + MP-10 (2,5 mg/kg, s.c.; - 1 h)

FIG 2

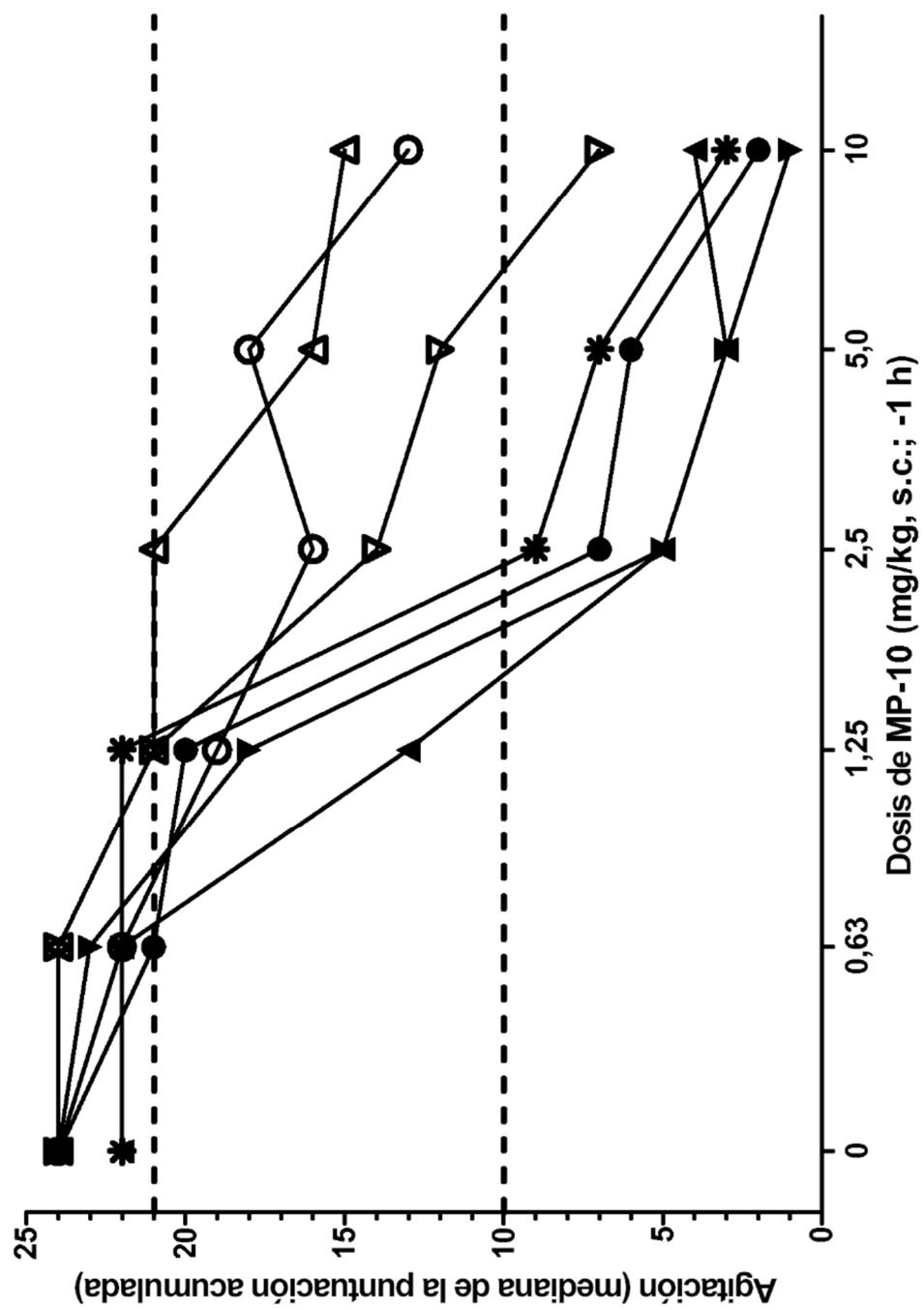


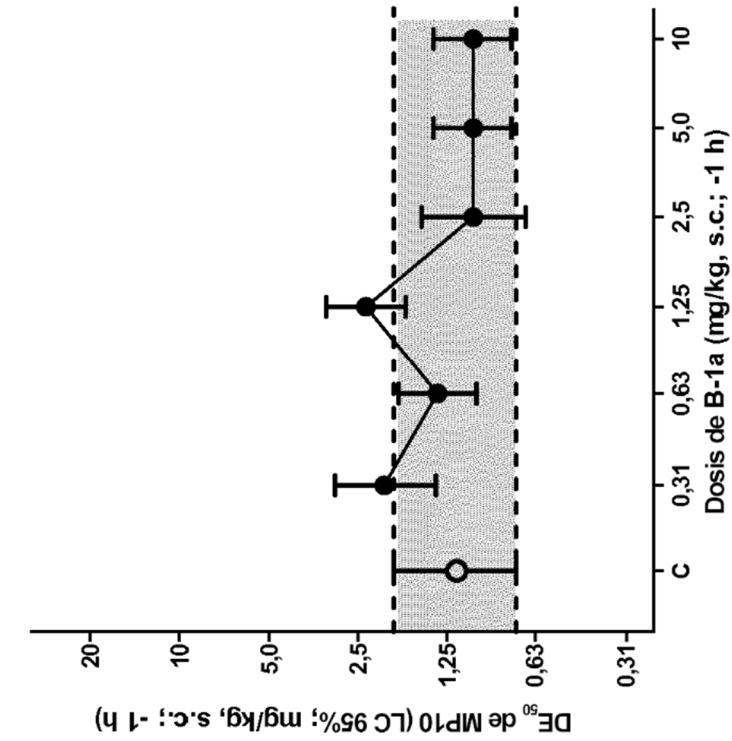
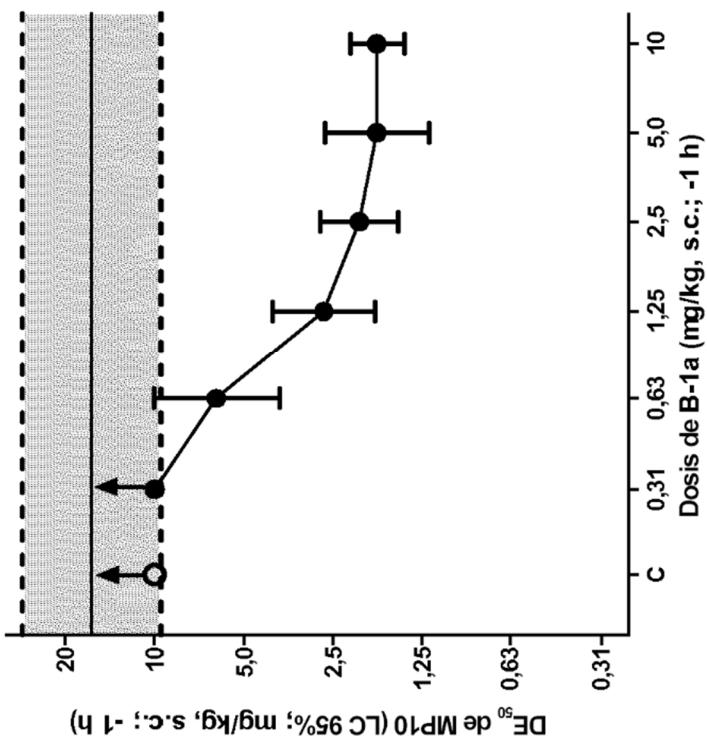
FIG 3a**FIG 3b**

FIG 4a

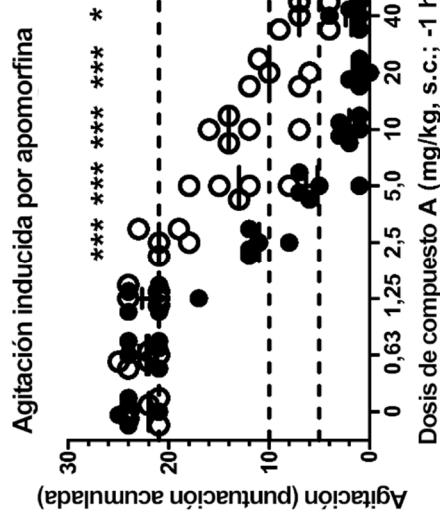
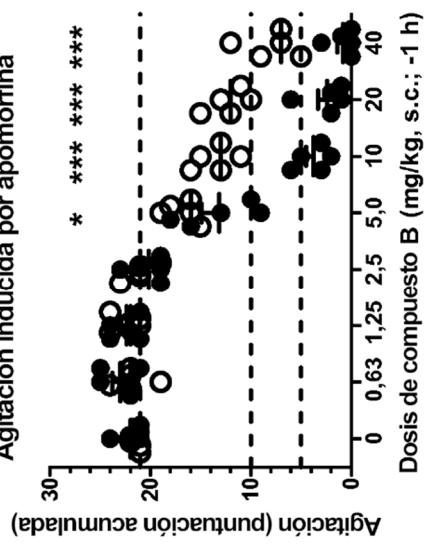


FIG 4b



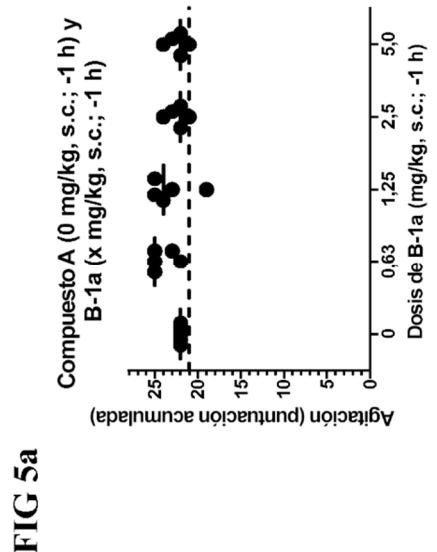
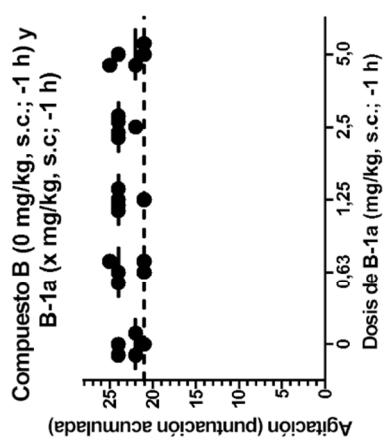
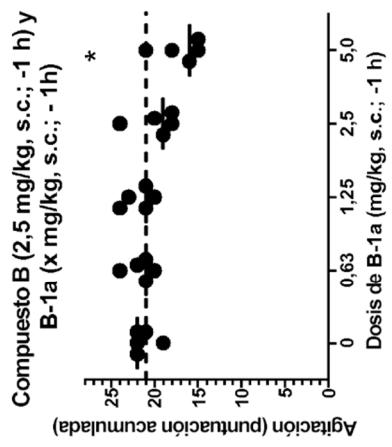
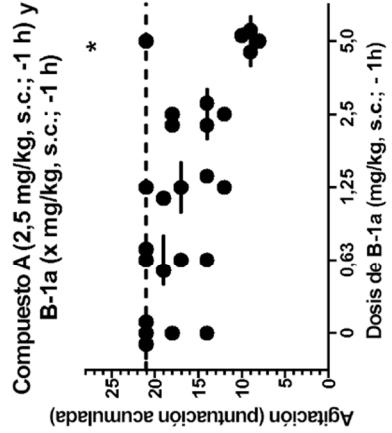
**FIG 5b****FIG 5b**

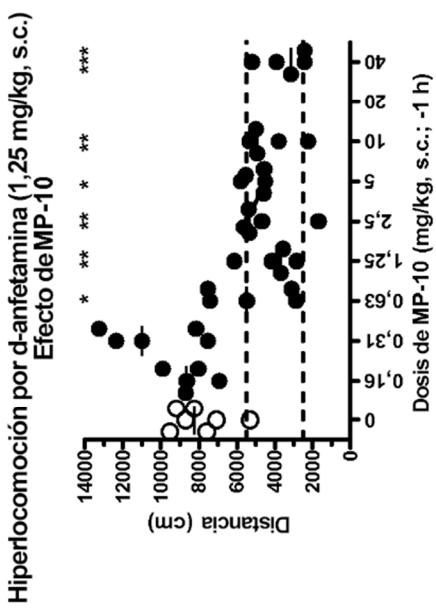
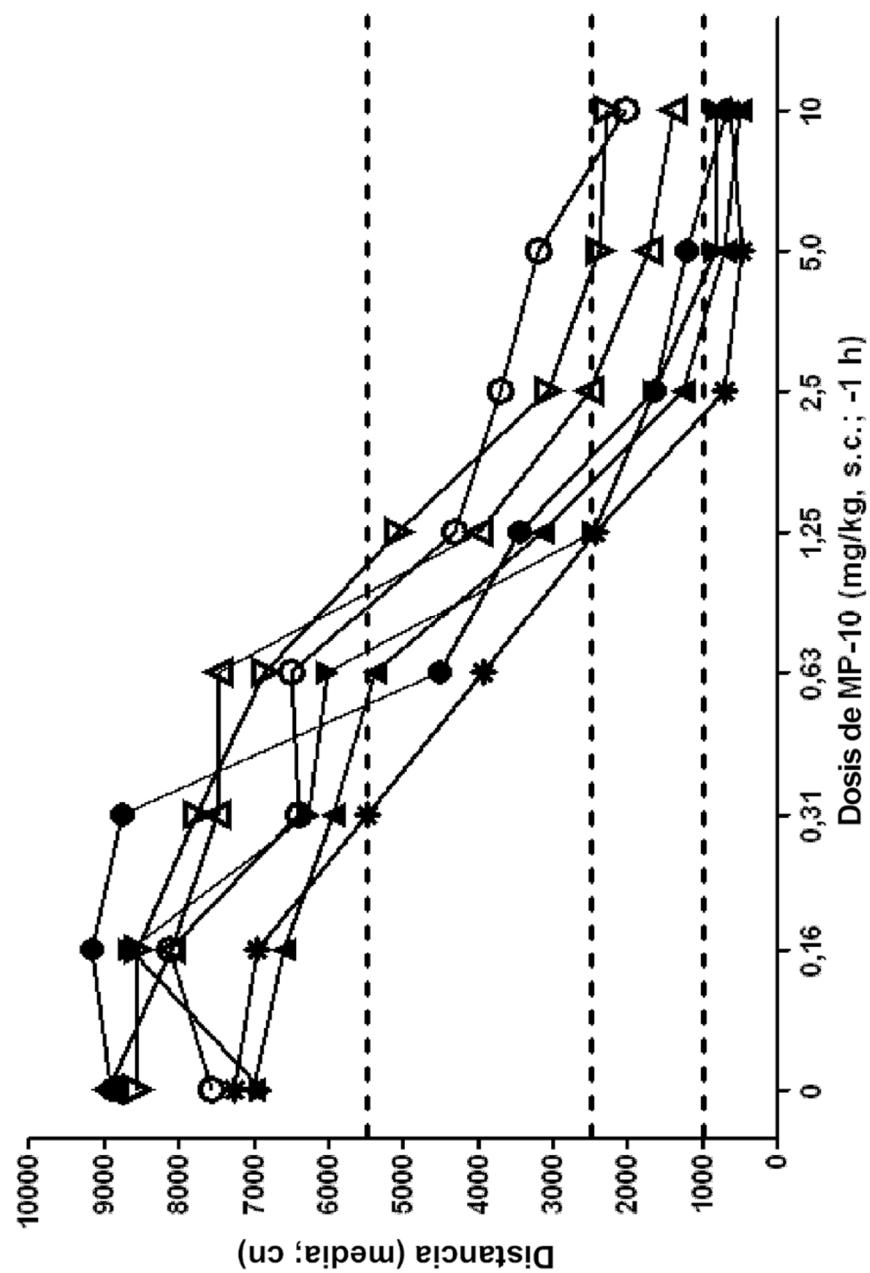
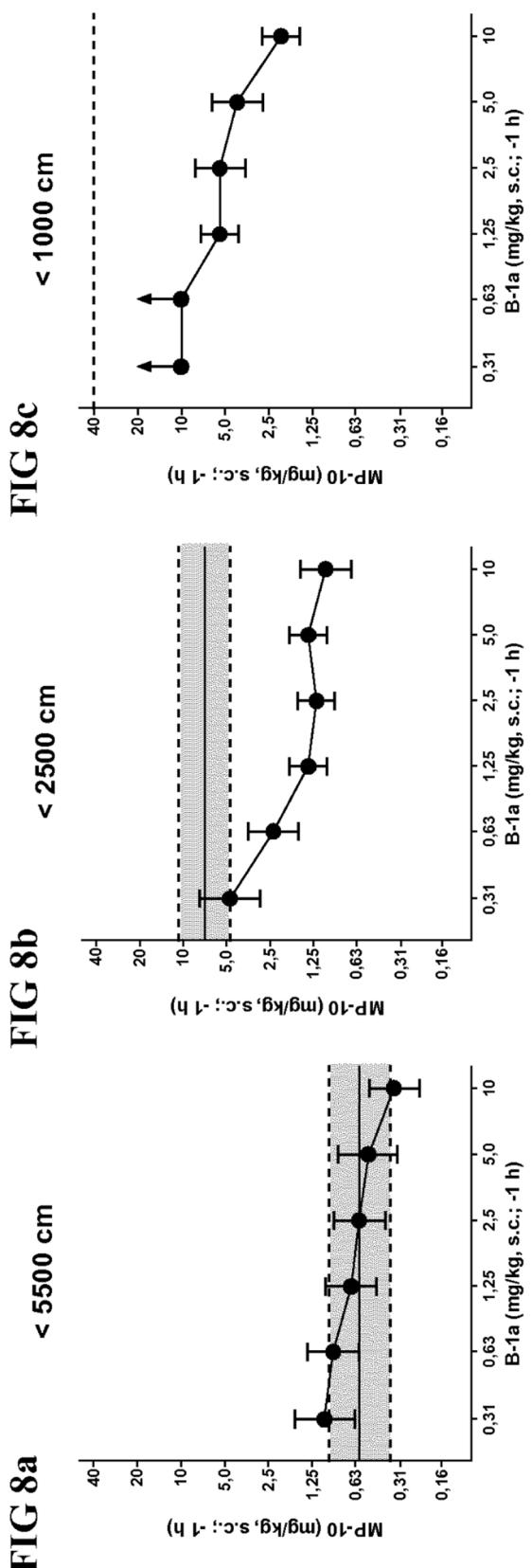
FIG 6a

FIG 7





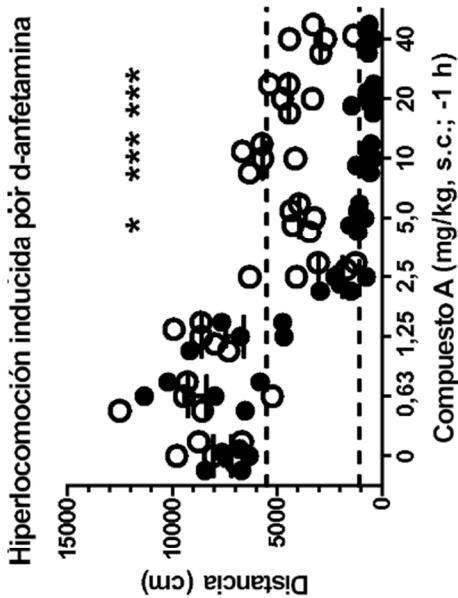


FIG 9a

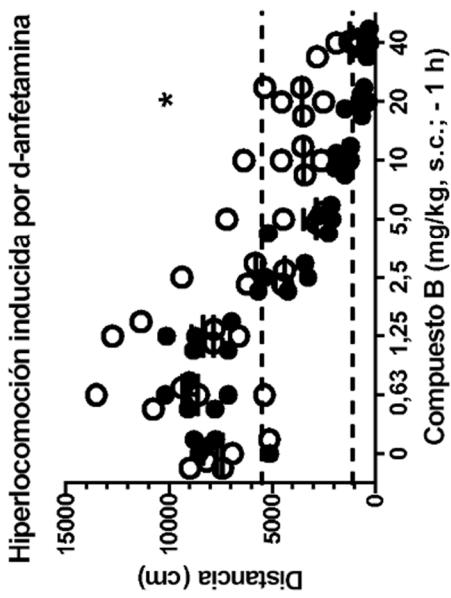


FIG 9b

