



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0711857-0 A2**

(22) Data de Depósito: 29/05/2007
(43) Data da Publicação: 13/12/2011
(RPI 2136)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 471/14
A61K 31/4985
A61P 25/18

(54) Título: 4-AMINO-PIRIDO[3,2-E]PIRAZINAS, USO DAS MESMAS COMO INIBIDORES DE FOSFODIESTRASE 10 E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DAS MESMAS

(30) Prioridade Unionista: 30/05/2006 US 60/809251

(73) Titular(es): Elbion GMBH

(72) Inventor(es): Antje Gasparic, Barbara Langen, Chris Rundfeldt, Hans Stange, Norbert Höfgen, Rudolf Schindler, Ute Egerland

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007004747 de 29/05/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/137819 de 06/12/2007

(57) Resumo: 4-AMINO-PIRIDO[3,2-E]PIRAZINAS, USO DAS MESMAS COMO INIBIDORES DE FOSFODIESTERASE 10 E PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DAS MESMAS. A presente invenção refere-se a 4-amino-pirido[3,2-e]pirazinas, a processos para a preparação das mesmas, a preparações farmacêuticas que compreendem estes compostos e ao uso farmacêutico destes compostos, que são inibidores da fosfodiesterase 10, como compostos ativos para o tratamento de doenças de mamíferos incluindo um ser humano que pode ser influenciado através do uso dos compostos de acordo com a invenção para inibir a atividade da fosfodiesterase 10 no sistema nervoso central. Mais particularmente, a invenção refere-se ao tratamento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos, por exemplo, psicose e distúrbios que compreendem déficits cognitivos como sintomas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"4-AMINO-PIRIDO[3,2-E]PIRAZINAS, USO DAS MESMAS COMO INIBIDORES DE FOSFODIESTERASE 10 E PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DAS MESMAS"**.

5 A presente invenção refere-se a 4-amino-pirido[3,2-e]pirazinas, a processos para a preparação das mesmas, a preparações farmacêuticas que compreendem estes compostos e ao uso farmacêutico destes compostos, que são inibidores de fosfodiesterase 10, como compostos ativos para o tratamento de doenças de mamíferos incluindo um ser humano que podem
10 ser influenciadas utilizando os compostos de acordo com a invenção para inibir a atividade da fosfodiesterase 10 no sistema nervoso central. Mais particularmente, a invenção refere-se ao tratamento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos, por exemplo, psicose e distúrbios que compreendem déficits cognitivos como sintomas.

15 Fundamento

Os distúrbios psicóticos, especialmente esquizofrenia, são distúrbios mentais graves que prejudicam extremamente a vida diária. Os sintomas de psicose podem ser divididos em duas frações. Na fase aguda, predominam alucinações e ilusões que são chamadas de os sintomas positivos. Quando a fase agitada diminui, os assim chamados sintomas negativos ficam óbvios. Estes incluem déficits cognitivos, fobia social, redução do
20 estado de alerta, indiferença e déficits no aprendizado verbal e na memória, na fluência verbal e na função motora.

Embora vários agentes antipsicóticos já estejam disponíveis, a
25 presente terapia de psicose não é satisfatória. Os agentes antipsicóticos clássicos, tal como haloperidol, com uma alta afinidade pelo receptor de dopamina D2, exibem efeitos colaterais extremos, tais como sintomas extrapiramidais (=EPS) e não melhoram os sintomas negativos da esquizofrenia de forma que não possibilitam que o paciente retorne à vida diária.

30 A clozapina que surgiu como um agente terapêutico comercial que melhora os sintomas positivos, negativos e cognitivos da esquizofrenia e desprovido de EPS exibe a agranulocitose como um efeito colateral letal

potencial principal (Capuano e outros, 2002). Além disso, há ainda uma grande quantidade de casos resistentes à terapia (Lindenmayer e outros, 2002).

5 Em conclusão, há ainda uma necessidade do desenvolvimento de novos agentes antipsicóticos que melhoram os sintomas positivos, negativos e cognitivos da psicose e que possuem um perfil melhor de efeitos colaterais.

O patomecanismo exato da psicose ainda não é conhecido. Foi mostrada uma disfunção de vários sistemas neurotransmissores. Os dois
10 sistemas neurotransmissores principais que estão envolvidos são o sistema dopaminérgico e o glutamatérgico:

Assim, os sintomas psicóticos agudos podem ser estimulados por fármacos dopaminérgicos (Capuano e outros, 2002) e os agentes antipsicóticos clássicos, como haloperidol, possuem uma alta afinidade pelo receptor de dopamina D2 (Nyberg e outros, 2002). Modelos de animais baseados em uma
15 hiperatividade do sistema neurotransmissor dopaminérgico (hiperatividade à anfetamina, comportamento de escalada induzido pela apomorfina) são utilizados para imitar os sintomas positivos da esquizofrenia.

Ainda, há uma evidência crescente de que o sistema neurotransmissor glutamatérgico desempenha uma função importante no desenvolvimento da esquizofrenia (Millan, 2005). Assim, os antagonistas de NMDA como fenciclidina e cetamina são capazes de estimular sintomas esquizofrênicos em seres humanos e roedores (Abi-Saab e outros, 1998; Lahti e
20 outros, 2001). A administração aguda de fenciclidina e MK-801 induz a hiperatividade, estereotipias e ataxia em ratos imitando os sintomas psicóticos. Além disso, em contraste aos modelos dopaminérgicos, os modelos de animais de psicose com base nos antagonistas de NMDA não somente imitam os sintomas positivos, mas também os sintomas negativos e cognitivos da psicose (Abi-Saab e outros, 1998; Jentsch e Roth, 1999). Assim, os antagonistas de NMDA, adicionalmente induzem déficits cognitivos e déficits de
25 interação social.

Onze famílias de fosfodiesterases foram identificadas em mamí-

feros até agora (Essayan, 2001). A função de PDEs na cascata de sinalização celular é de inativar os nucleotídeos cíclicos cAMP e/ou cGMP (Soderling e Beavo, 2000). Uma vez que cAMP e cGMP são mensageiros secundários importantes na cascata de sinalização de receptores PDEs acoplados à proteína G, estão envolvidos em uma faixa ampla de mecanismos fisiológicos que desempenham uma função na homeostase do organismo.

As famílias de PDE diferem em sua especificidade ao substrato em relação aos nucleotídeos cíclicos, em seu mecanismo de regulação e em sua sensibilidade a inibidores. Além disso, ficam diferencialmente localizadas no organismo, entre as células de um órgão ou até mesmo dentro das células. Estas diferenças levam a um envolvimento diferenciado das famílias de PDE nas várias funções fisiológicas.

A PDE10A é primariamente expressa no cérebro e ali no núcleo acumbente e no putâmen caudado. As áreas com expressão moderada são o tálamo, o hipocampo, o córtex frontal e o tubérculo olfatório (Menniti e outros, 2001). Todas estas áreas do cérebro são descritas como participando do patomecanismo da esquizofrenia (Lapiz e outros 2003) de forma que a localização da enzima indica uma função predominante no patomecanismo da psicose.

No estriado a PDE10A é predominantemente encontrada nos neurônios espinhosos médios e está primariamente associada com as membranas pós-sinápticas destes neurônios (Xie e outros, 2006). Através desta localização a PDE10A pode ter uma influência importante sobre a cascata de sinalização induzida pela entrada dopaminérgica e glutamatérgica nos neurônios espinhosos médios dois sistemas neurotransmissores desempenhando uma função predominante no patomecanismo da psicose.

A fosfodiesterase (PDE) 10A, em particular, hidrolisa tanto cAMP quanto cGMP possuindo uma afinidade maior por cAMP ($K_m = 0,05 \mu M$) que por cGMP ($K_M = 3 \mu M$) (Soderling e outros, 1999).

Os pacientes psicóticos mostraram ter uma disfunção dos níveis de cGMP e cAMP e seus substratos a jusante (Kaiya, 1992; Muly, 2002; Garver e outros, 1982). Adicionalmente, o tratamento com haloperidol foi

associado com maiores níveis de cAMP e cGMP em ratos e pacientes, respectivamente (Leveque e outros, 2000; Gattaz e outros, 1984). Uma vez que a PDE10 hidrolisa tanto cAMP quanto cGMP (Kotera e outros, 1999) uma inibição de PDE10A também induziria um aumento de cAMP e cGMP e assim possuiriam um efeito similar sobre os níveis de nucleotídeos cíclicos como o haloperidol.

O potencial antipsicótico de inibidores de PDE10A é adicionalmente sustentado por estudos de Kostowski e outros (1976) que mostraram que a papaverina, um inibidor de PDE10A seletivo moderado, reduz estereotipias induzidas pela apomorfina em ratos, um modelo de animal de psicose e aumenta a catalepsia induzida por haloperidol em ratos enquanto reduz concorrentemente a concentração de dopamina no cérebro do rato. Atividades que também são observadas com agentes antipsicóticos clássicos. Isto é adicionalmente sustentado por uma aplicação ao paciente que estabelece a papaverina como um inibidor de PDE10A para o tratamento da psicose (Pedido de Patente U.S. Nº 2003/0032579).

Em adição aos agentes antipsicóticos clássicos que melhoram principalmente os sintomas positivos da psicose, a PDE10A também carrega o potencial de melhorar os sintomas negativos e cognitivos da psicose.

Enfocando a entrada dopaminérgica nos neurônios espinhosos médios, os inibidores de PDE10A através da regulação para mais dos níveis de cAMP e cGMP atuam como agonistas D1 e antagonistas D2 porque a ativação do receptor D1 de dopamina acoplado à proteína Gs aumenta o cAMP intracelular, enquanto que a ativação do receptor D2 de dopamina acoplado à proteína Gi diminui os níveis de cAMP intracelulares através da inibição da atividade da adenilil ciclase (Mutschler e outros, 2001).

Os níveis de cAMP intracelular elevados mediados pela sinalização do receptor D1 parece modular uma série de processos neuronais responsáveis pela memória de trabalho no córtex pré-frontal (Sawaguchi, 2000) e é relatado que a ativação do receptor D1 pode melhorar os déficits de memória de trabalho em pacientes esquizofrênicos (Castner e outros, 2000). Assim, parece provável que um aumento adicional desta via também pode-

ria melhorar os sintomas cognitivos da esquizofrenia.

Uma indicação adicional de um efeito da inibição de PDE10A sobre os sintomas negativos da psicose é fornecida por Rodefer e outros (2005) que poderiam mostrar que a papaverina reverte os déficits **set-shifting** de atenção induzidos pela administração subcrônica de fenciclidina, um antagonista de NMDA, em ratos. Os déficits de atenção incluindo uma deficiência de **shifting** de atenção a novos estímulos pertencem aos sintomas negativos da esquizofrenia. No estudo os déficits de atenção foram induzidos através da administração de fenciclidina durante 7 dias seguida por um período de eliminação. O inibidor de PDE10A papaverina era capaz de reverter os déficits duradouros induzidos pelo tratamento subcrônico.

As imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas, sua síntese e alguns usos médicos são bem descritos em patentes e na literatura.

Os pedidos de patentes EP 0 400 583 e US 5.055.465 do Berlex Laboratories, Inc. divulgam um grupo de imidazoquinoxalinonas, seus análogos aza e um processo para a preparação dos mesmos. Foi observado que estes compostos possuem efeitos inodilatadores, vasodilatadores e venodilatadores. A atividade terapêutica se baseia na inibição da fosfodiesterase 3 (PDE3).

O EP 0 736 532 divulga pirido[3,2-e]pirazinonas e um processo para a preparação das mesmas. Estes compostos são descritos como possuindo propriedades antiasmáticas e antialérgicas. Os exemplos desta invenção são inibidores de PDE4 e de PDE5.

A WO 00/43392 divulga o uso de imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas que são inibidores de PDE3 e de PDE5 para a terapia de disfunção erétil, falência cardíaca, hipertonia pulmonar e doenças vasculares que são acompanhadas por suprimento sanguíneo insuficiente.

Um outro grupo de pirido[3,2-e]pirazinonas, divulgado na WO 01/68097 é constituído de inibidores de PDE5 e pode ser utilizado para o tratamento de disfunção erétil.

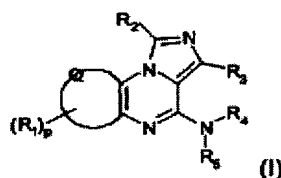
Métodos adicionais para a preparação de imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas são descritos também por D. Norris e outros (Te-

trahedron Letters 42 (2001), 4297-4299).

A WO 92/22552 refere-se a imidazo[1,5-a]quinoxalinas que são geralmente substituídas na posição 3 por um grupo de ácido carboxílico e derivados do mesmo. Estes compostos são descritos como sendo úteis como agentes ansiolíticos e sedativos/hipnóticos.

Em contraste, apenas um número limitado de imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinas e uso médico das mesmas já estão publicados.

A WO 99/45009 refere-se a um grupo de imidazopirazinas da fórmula (I)



Parte da definição de Q é que forma um anel heterocíclico de 6 membros que inclui piridina. Embora R_1 , R_2 e R_3 estejam representando uma grande variedade de substituintes, a definição do grupo $-NR_4R_5$ tem importância especial.

R_4 e R_5 são cada um independentemente hidrogênio, R_6 ou $-C(O)R_6$ ou o grupo NR_4R_5 todo forma um anel saturado ou insaturado de 3 até 8 membros.

R_6 é alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquenila, cicloalquenilalquila, arila, aralquila, heterociclo ou heterocicloalquila, dos quais cada um é não substituído ou substituído.

Os compostos são descritos como sendo inibidores de proteína tirosina quinases utilizadas no tratamento de distúrbios associados com proteína tirosina quinases tais como distúrbios imunológicos.

De forma interessante, para todos os exemplos listados na reivindicação 9 a estrutura do grupo NR_4R_5 é limitada de uma maneira que um de R_4 e R_5 é hidrogênio e para o outro um R_6 é fenila (não substituído ou substituído).

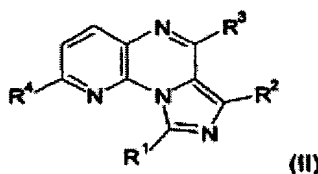
Esta seleção estrutural do grupo NR_4R_5 está alinhada com dados de SAR publicados provenientes da mesma companhia (P. Chen e ou-

tros, Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002), 1361-1364 e P. Chen e outros, Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002), 3153-3156).

Sumário da Invenção

Esta invenção refere-se a compostos da fórmula (II) e a sais, solvatos e pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

Compostos da fórmula (II)



em que R^1 e R^2 são independentemente selecionados de H, um radical cíclico,

C_{1-8} alquila ou C_{3-8} cicloalquila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, $O-C_{1-3}$ alquila, e/ou um radical cíclico,

C_{2-8} alquenila ou C_{3-8} cicloalquenila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, $O-C_{1-3}$ alquila e/ou um radical cíclico,

C_2-C_8 alquinila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, $O-C_{1-3}$ alquila e/ou um radical cíclico,

um heterociclo saturado, monoinsaturado ou poliinsaturado com 5 até 15 átomos de anel, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, amino, C_{1-3} alquilamino, di- C_{1-3} alquilamino, nitro, C_{1-3} alquila e/ou $O-C_{1-3}$ alquil e fenila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, amino, C_{1-3} alquilamino, di- C_{1-3} alquilamino, nitro, C_{1-3} alquila e/ou OC_{1-3} alquila e/ou um radical cíclico,

R^3 é NH_2 , NHR^5 ou NR^5R^6 ;

em que R^5 e R^6 são independentemente selecionados de

- um radical cíclico,
- C_{1-5} alquila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, $O-C_{1-3}$ alquila e/ou um radical cíclico,
- aril- C_{1-5} -alquila em que arila é fenila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, nitro, C_{1-3} alquila, OC_{1-3} alquila e/ou um radical cíclico,

- (C=O)-C₁₋₅ alquila opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico,
- NR⁵R⁶ junto forma um anel saturado ou insaturado de cinco, seis ou sete membros que pode conter até 3 heteroátomos, preferencialmente N incluindo N-óxido, S e O, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, C₁₋₃ alquila, O-C₁₋₃ alquila e/ou aril-C₁₋₅-alquila, em que arila é fenila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, nitro, C₁₋₃ alquila e/ou O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico e R⁴ é selecionado de
 - 10 H,
 - halo,
 - um radical cíclico,
 - R⁷,
 - OH ou OR⁷,
 - 15 NH(C=O)-C₁₋₃ alquila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico, em particular arila ou fenila ou NH₂, NHR⁷ ou NR⁷R⁸, em que R⁷ e R⁸ são independentemente selecionados de
 - Um radical cíclico,
 - 20 - C₁₋₆ alquila ou C₃₋₆ cicloalquila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico,
 - aril-C₁₋₅-alquila em que arila é fenila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, nitro, C₁₋₃ alquila, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico,
 - 25 - NR⁷R⁸ junto forma um anel saturado ou insaturado de cinco ou seis membros que pode conter até 3 heteroátomos, preferencialmente N incluindo N-óxido, S e O, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, C₁₋₃ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, O-C₁₋₃ alquila e/ou aril-C₁₋₅-alquila, em que arila é fenila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, amino, C₁₋₃ alquilamino, di-C₁₋₃ alquilamino, nitro, C₁₋₃ alquila, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico,
 - 30 ou sais e derivados farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

O termo "halo" refere-se a flúor, cloro, bromo ou iodo.

Os termos "alquila", "alquenila" e "alquinila" referem-se a radicais de cadeia retos ou ramificados com até 8 átomos de carbono preferencialmente até 6 átomos de carbono e mais preferencialmente até 5 átomos de carbono tais como metila, etila, vinila, etinila, propila, alila, propinila, butila, butenila, butinila etc. que podem ser opcionalmente substituídos como indicado anteriormente.

O termo "radical cíclico" refere-se a carbociclos ou carboheterociclos saturados, insaturados ou aromáticos, opcionalmente mono- ou polissubstituídos por halo, amino, C_{1-3} alquilamino, di- C_{1-3} alquilamino, nitro, C_{1-3} alquila, OH, O- C_{1-3} alquila e/ou um radical cíclico. O radical cíclico contém preferencialmente 3 até 20, em particular 4 até 10 átomos de C. Os carboheterociclos podem conter 1 até 6, em particular 1 até 3 heteroátomos, preferencialmente selecionados de O, N, S e/ou P. O radical cíclico pode ser ligado através de um átomo de C ou opcionalmente através de um grupo N, O, S, SO ou SO_2 . Um exemplo para um radical cíclico é fenila.

Uma modalidade preferida desta invenção refere-se a compostos da fórmula (II) em que R^1 é selecionado de

H,

C_{1-4} alquila, particularmente C_{2-4} alquila opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, C_{1-3} alquila e/ou um radical cíclico ou Fenila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, amino, C_{1-3} alquilamino, di- C_{1-3} alquilamino, nitro, C_{1-3} alquila, O- C_{1-3} alquila e/ou um radical cíclico.

São especialmente preferidos C_{2-4} -alquila ou fenila.

Uma outra modalidade preferida desta invenção refere-se a compostos da fórmula (II) em que R^2 é

H ou

C_{1-4} alquila opcionalmente halogenado, particularmente metila ou trifluorometila.

São especialmente preferidos hidrogênio ou um grupo metila.

Uma modalidade preferida adicional desta invenção refere-se a

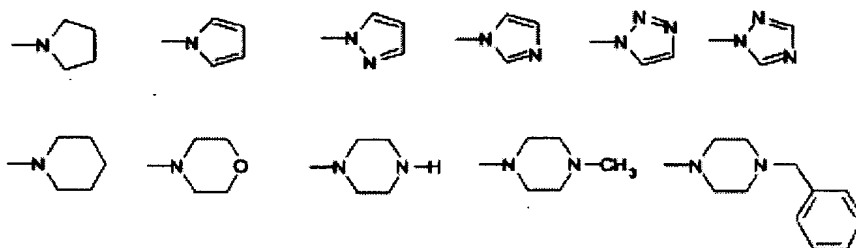
compostos da fórmula (II) em que R^3 é selecionado de NH_2 ,

NHC_{1-3} alquila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, $O-C_{1-3}$ alquila e/ou um radical cíclico ou

- 5 $NH(C=O)-C_{1-3}$ alquila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, $O-C_{1-3}$ alquila e/ou um radical cíclico ou

ciclopropila, ciclobutila, tetrahidropirrolila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, opcionalmente substituído por C_{1-3} alquila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH e/ou $O-C_{1-3}$ alquila ou arilalquila, em que arila é fenila, op-

- 10 cionalmente mono- ou polissubstituído por halo, amino, C_{1-3} alquilamino, di- C_{1-3} alquilamino, nitro, C_{1-3} alquila e/ou $O-C_{1-3}$ alquila e/ou um radical cíclico, por exemplo,



- 15 É especialmente preferido um de $-NH_2$, $-NH-C_{1-3}$ -alquila, $-NH-(C=O)-C_{1-3}$ -alquila ou -imidazolila.

Ainda uma modalidade preferida desta invenção refere-se a compostos da fórmula (II) em que R^4 é selecionado de

OH ou $O-C_{1-3}$ alquila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH,

- 20 $O-C_{1-3}$ alquila e/ou um radical cíclico,

NHC_{1-3} alquila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, $O-C_{1-3}$ alquila e/ou um radical cíclico ou

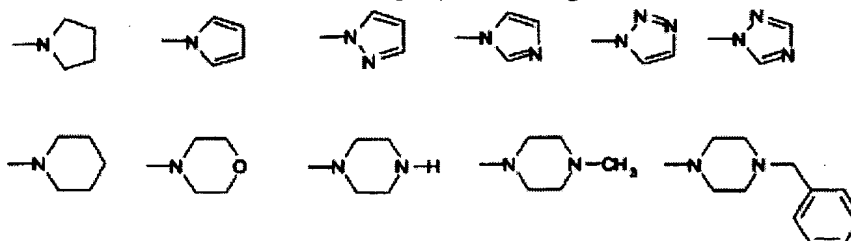
NH benzila, em que o grupo fenila é fenila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, amino, C_{1-3} alquilamino, di- C_{1-3} alquilamino, nitro,

- 25 C_{1-3} alquila, $O-C_{1-3}$ alquila e/ou um radical cíclico ou

ciclopropila, ciclobutila, tetrahidropirrolila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, opcio-

nalmente substituído por C₁₋₃ alquila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, C₁₋₅ alquila e/ou O-C₁₋₃ alquila ou arilalquila, em que arila é fenila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, amino, C₁₋₃ alquilamino, di-C₁₋₃ alquilamino, nitro, C₁₋₃ alquila, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico.

São especialmente preferidos um de hidrogênio, -O-C₁₋₃-alquila, -NH-C₁₋₃-alquila, -NH-benzila ou os grupos a seguir:



Os compostos da fórmula (II) são inibidores de fosfodiesterase 10 e assim possuem novas propriedades biológicas. Com base nestas propriedades, os usos terapêuticos dos compostos da fórmula (II) que são diferentes dos divulgados na WO 99/45009 fazem parte desta invenção.

Os exemplos de compostos específicos da fórmula (II) são os seguintes:

- 4-amino-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 15 4-amino-1-etil-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 4-amino-1-etil-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 4-amino-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 4-amino-1-etil-8-(2-etil-4-metil-imidazol-1-il)-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 20 4-amino-3-metil-1-propil-8-(2-propil-4-metil-imidazol-1-il)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 4-amino-1-hexil-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 4-amino-8-metóxi-3-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 25 4-amino-8-metóxi-3-metil-1-fenetil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 4-amino-8-metóxi-3-metil-1-fenil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 4-amino-1-(2-cloro-fenil)-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

- 4-amino-1-(4-fluoro-fenil)-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 4-amino-1-isopropil-8-metóxi-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 4-amino-8-metóxi-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 4-amino-8-metóxi-3-fenil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 5 4-(N-metil-amino)-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 4-(N-etil-amino)-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 4-(N-metil-amino)-1-etil-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 4-(N,N-dimetil-amino)-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-
- 10 e]pirazina
 4-(N-butil-amino)-1-etil-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 4-(N-benzil-amino)-1-etil-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 4-(N-ciclopentil-amino)-1-etil-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-
- 15 e]pirazina
 4-(N-ciclopentil-amino)-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 1-etil-8-metóxi-3-metil-4-morfolino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 4-azetidina-8-metóxi-3-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-
- 20 e]pirazina
 8-metóxi-3-metil-1-propil-4-pirrolidino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 8-metóxi-3-metil-4-piperidino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 1-etil-8-metóxi-3-metil-4-(4-fenilpiperazino)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-
- 25 e]pirazina
 8-metóxi-3-metil-1-propil-4-(pirazol-1-il)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 cloridrato de 8-metóxi-3-metil-1-propil-4-(pirazol-1-il)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-
- 30 e]pirazina
 8-metóxi-3-metil-1-propil-4-(1,2,4-triazol-1-il)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 8-metóxi-3-metil-4-(2-metil-imidazol-1-il)-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-

e]pirazina

4-(imidazol-1-il)-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina-8-ol

1-etil-4-(N-formil-amino)-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

4-(N-formil-amino)-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-

5 e]pirazina

4-(N-acetil-amino)-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-

e]pirazina

4-(N,N-diacetil-amino)-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-

e]pirazina

10 4-(N-acetil-amino)-1-etil-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

4-(N,N-diacetil-amino)-1-etil-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-

e]pirazina

4-(N-acetil-amino)-8-metóxi-3-metil-1-fenil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

8-metóxi-3-metil-4-(N-propionil-amino)-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-

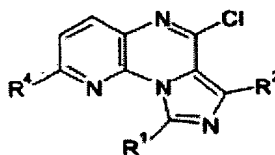
15 e]pirazina

4-(N-ciclopropilcarbóxi-amino)-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-

a]pirido[3,2-e]pirazina

e sais e derivados farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

Ainda, foi observado que os compostos da fórmula (IV)



20

em que X é Cl ou Br e R¹, R² e R⁴ são como definido anteriormente são inibidores potentes da fosfodiesterase 10.

Os compostos listados anteriormente e os sais, os solvatos e os pró-fármacos farmacêuticos dos mesmos são modalidades preferidas da presente invenção.

25

A invenção refere-se ainda a sais, solvatos e derivados fisiologicamente aceitáveis dos compostos de acordo com a fórmula (II) ou (IV). Os derivados dos compostos de acordo com a fórmula (II) ou (IV) são, por exemplo, amidas, ésteres e éteres. Ainda, o termo "derivado" abrange ainda

pró-fármacos e metabólitos dos compostos da fórmula (II) ou (IV).

Os sais fisiologicamente aceitáveis podem ser obtidos através da neutralização das bases com ácidos inorgânicos ou orgânicos ou através da neutralização dos ácidos com bases inorgânicas ou orgânicas. Os exemplos de ácidos inorgânicos adequados são ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico ou ácido bromídrico, enquanto que os exemplos de ácidos orgânicos são ácido carboxílico, sulfo ácido ou ácido sulfônico, tal como ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido malônico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tânico, ácido succínico, ácido algínico, ácido benzóico, ácido 2-fenoxibenzóico, ácido 2-acetoxibenzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido cítrico, ácido maléico, ácido salicílico, ácido 3-aminossalicílico, ácido ascórbico, ácido embônico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido oxálico, ácido glucônico, aminoácidos, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-metilbenzenossulfônico ou ácido naftaleno-2-sulfônico. Os exemplos de bases inorgânicas adequadas são hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e amônia, enquanto os exemplos de bases orgânicas adequadas são aminas, preferencialmente, entretanto, aminas terciárias, tais como trimetilamina, trietilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, quinolina, isoquinolina, α -picolina, β -picolina, γ -picolina, quinaldina e pirimidina.

Em adição, os sais fisiologicamente aceitáveis dos compostos de acordo com a fórmula (II) ou (IV) podem ser obtidos através da conversão de derivados que possuem grupos aminos terciários nos sais de amônio quaternário correspondentes de uma maneira conhecida *per se* utilizando agentes de quaternização. Os exemplos de agentes de quaternização adequados são halogenetos de alquila, tais como iodeto de metila, brometo de etila e cloreto de n-propila e também halogenetos de arilalquila, tal como cloreto de benzila ou brometo de 2-feniletila.

Além disso, no caso dos compostos da fórmula (II) ou (IV) que contêm um átomo de carbono assimétrico, a invenção refere-se à forma D, à forma L e a misturas de D,L e também, quando mais de um átomo de car-

bono assimétrico estiver presente, a formas diastereoméricas. Os compostos da fórmula (II) ou (IV) que contêm átomos de carbono assimétricos e, que como uma regra, acumulam-se na forma de racematos, podem ser separados nos isômeros opticamente ativos de uma maneira conhecida, por exemplo, utilizando um ácido opticamente ativo. Entretanto, é também possível utilizar uma substância de partida opticamente ativa desde o início, com um composto opticamente ativo ou diastereomérico correspondente que é então obtido na forma do produto final.

Foi observado que os compostos de acordo com a invenção possuem propriedades farmacologicamente importantes que podem ser utilizadas de forma terapêutica. Os compostos de acordo com a fórmula (II) ou (IV) podem ser utilizados, em combinação com cada outro em combinação com outros compostos ativos. Os compostos de acordo com a invenção são inibidores de fosfodiesterase 10. É, portanto, uma parte do ajunto de objetivo desta invenção que os compostos de acordo com a fórmula (II) ou (IV) e seus sais e também preparações farmacêuticas que compreendem estes compostos ou seus sais, podem ser utilizados para tratar ou prevenir distúrbios causados por, associados a e/ou acompanhados por hiperatividade e/ou distúrbios causados pela fosfodiesterase 10 em que a inibição da fosfodiesterase 10 é valiosa.

É uma modalidade desta invenção, que os compostos da fórmula (II) ou (IV) incluindo seus sais, solvatos e pró-fármacos e também composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade de um composto da fórmula (II) ou (IV) ou um de seus sais, solvatos ou pró-fármacos eficientes na inibição de PDE10 podem ser utilizados para o tratamento de distúrbios do sistema nervoso central de mamíferos que incluem um ser humano.

Mais particularmente, a invenção refere-se ao tratamento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos incluindo, mas não limitados a, (1) esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos; (2) distúrbios de humor [afetivos]; (3) distúrbios relacionados ao estresse neuróticos e somatoformes incluindo distúrbios de ansiedade; (4) distúrbios alimentares; disfunção sexual que compreende libido excessivo; (5) distúrbios de personalidade e compor-

tamento em adultos; (6) distúrbio geralmente primeiramente diagnosticado na infância e na adolescência; (7) retardo mental e (8) distúrbios de desenvolvimento psicológico; (9) distúrbios que compreendem o sintoma de deficiência cognitiva em um mamífero, incluindo um ser humano; (10) distúrbios de dissimulação.

(1) Os exemplos de esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos que podem ser tratados de acordo com a presente invenção incluem, mas não estão limitados à esquizofrenia contínua ou casual de tipos diferentes (por exemplo, distúrbios paranóicos, hebefrênicos, catatônicos, não diferenciados, residuais e esquizofreniformes); distúrbios esquizotípicos (tais como limítrofe, latente, pré-psicótico, prodromal, esquizofrenia pseudopsicopática pseudoneurótica e distúrbio de personalidade esquizotípico); distúrbios ilusórios persistentes; distúrbios psicóticos agudos, transitórios e persistentes; distúrbios ilusórios induzidos; distúrbios esquizoafetivos de tipo diferente (por exemplo, do tipo maníaco, depressivo ou misto); psicose puerperal e outra psicose e não orgânica não específica.

(2) Os exemplos de distúrbios de humor [afetivos] que podem ser tratados de acordo com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a episódios maníacos associados com distúrbio bipolar e episódios maníacos isolados, hipomania, mania com sintomas psicóticos; distúrbios afetivos bipolares (incluindo, por exemplo, distúrbios afetivos bipolares com episódios hipomaníacos e maníacos atuais com ou sem sintomas psicóticos); distúrbios depressivos, tal como um episódio isolado ou distúrbio depressivo maior recorrente, distúrbio depressivo com início pós-parto, distúrbios depressivos com sintomas psicóticos; distúrbios de humor persistentes [afetivos], tais como ciclotimia, distímia; distúrbio disfórico pré-menstrual.

(3) Os exemplos de distúrbios que pertencem aos distúrbios neuróticos, relacionados ao estresse e somatoformes que podem ser tratados de acordo com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a distúrbios de ansiedade fóbica, por exemplo, agorafobia e fobia social primariamente, mas não exclusivamente relacionado com psicose; outros distúrbios de ansiedade tais como distúrbios do pânico e distúrbios de ansiedade

gerais; distúrbio compulsivo obsessivo; reação a estresse grave e distúrbios de adaptação, tal como distúrbio pós-estresse traumático; distúrbios de dissociação e outros distúrbios neuróticos tal como a síndrome de despersonalização-desrealização.

5 (5) Os exemplos de distúrbios de personalidade e de comportamento em adultos que podem ser tratados de acordo com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a distúrbios de personalidade específicos do tipo paranóico, esquizóide, esquizotípico, anti-social, limítrofe, histriônico, narcisista, esquivo, dissocial, emocionalmente instável, anacástico, de
10 ansiedade e dependente; distúrbios de personalidade mistos; distúrbios de hábito e impulso (tais como ticotilomania, piromania, agressão não adaptativa); distúrbios de preferência sexual.

(6) Os exemplos de distúrbios geralmente primeiramente diagnosticados na infância e na adolescência que podem ser tratados de acordo
15 com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a distúrbios hipercinéticos, distúrbio de déficit de atenção/hiperatividade (AD/HD), distúrbios de conduta; distúrbios mistos de conduta e distúrbios emocionais; incontinência urinária não orgânica, encoprese não orgânica; distúrbio de movimento estereotipado; e outros distúrbios emocionais comportamentais especificados, tais como distúrbio de déficit de atenção sem hiperatividade,
20 masturbação excessiva, roer unhas, rinotilexomania e chupar o dedo polegar; distúrbios de desenvolvimento psicológico particularmente distúrbio esquizóide da infância e distúrbios de desenvolvimento pervasivo tais como episódios psicóticos associados com a síndrome de Asperger.

25 (8) Os exemplos de distúrbios de desenvolvimento psicológico incluem, mas não estão limitados a distúrbios de desenvolvimento de fala e linguagem, distúrbios de desenvolvimento de habilidade de estudo, tal como o distúrbio específico de habilidade para a aritmética, distúrbios de leitura e distúrbios de ortografia e outros distúrbios de aprendizado. Estes distúrbios
30 são predominantemente diagnosticados na infância e na adolescência.

(9) A expressão "deficiência cognitiva" como utilizada aqui em "distúrbio que compreende com um sintoma a deficiência cognitiva" refere-

se a um funcionamento subnormal ou a um funcionamento subótimo em um ou mais aspectos cognitivos tais como memória, intelecto, aprendizado e capacidade ou atenção lógica em um indivíduo particular em comparação com outros indivíduos dentro da mesma população de idade geral.

5 (10) Os exemplos de distúrbios que compreendem como um sintoma a deficiência cognitiva que podem ser tratados de acordo com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a déficits cognitivos primariamente, mas não exclusivamente relacionados à psicose; danos na memória associados com a idade, doença de Parkinson, doença de Alzhei-
10 mer, demência causada por vários enfartos, demência corporal de Lewis, derrame, demência frontotemporal, doença de Huntington com paralisia supranuclear progressiva e na doença causada pelo HIV, trauma cerebral e abuso de drogas; distúrbio cognitivo suave.

 (11) Adicionalmente, a invenção refere-se a distúrbios de movi-
15 mento com mau funcionamento de gânglios basais. Os exemplos de distúrbios de movimento com mau funcionamento de gânglios basais que podem ser tratados de acordo com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a subtipos diferentes de distonia, tais como distonias focais, distonias focais múltiplas ou segmentais, distonia de torção, discinesias hemisfé-
20 ricas, generalizadas e tardias (induzidas por fármacos psicofarmacológicos), acatisias, discinesias tais como doença de Huntington, doença de Parkinson, doença corporal de Lewis, síndrome das pernas inquietas, PLMS.

 (12) Além disso a invenção refere-se ao tratamento de distúrbios mentais orgânicos incluindo sintomáticos, especialmente de distúrbios ilusó-
25 rios orgânicos (similares à esquizofrenia), psicose pré-senil ou senil associada com demência, de psicose na epilepsia e na doença de Parkinson e de outra psicose orgânica e sintomática; delírio; psicose causada por infecção; distúrbios de personalidade e comportamentais causados por doença, danos e disfunção cerebral.

30 (13) A invenção refere-se ao tratamento de distúrbios mentais e comportamentais causados por compostos psicoativos, mais particularmente ao tratamento de distúrbios psicóticos e distúrbios psicóticos residuais e

com início tardio induzidos por álcool, opióides, canabinóides, cocaína, alucinógenos, outros estimulantes, incluindo cafeína, solventes voláteis e outros compostos psicoativos.

- 5 (14) A invenção refere-se ainda a uma melhora geral de aprendizado e capacidades de memória em um mamífero, incluindo um ser humano.

Uma dose eficiente dos compostos de acordo com a invenção ou de sais dos mesmos, é utilizada, em adição a carreadores, diluentes e/ou adjuvantes fisiologicamente aceitáveis para a produção de uma composição farmacêutica. A dose dos compostos ativos pode variar dependendo da rota
10 de administração, da idade e do peso do paciente, da natureza e da gravidade das doenças que serão tratadas e fatores similares. A dose diária pode ser fornecida na forma de uma dose única, que será administrada uma vez ou subdividida em duas ou mais doses diárias e é, como uma regra, de
15 0,001-2000 mg. É dada preferência particular à administração de doses diárias de 0,1-500 mg, por exemplo, 0,1-100 mg.

As formas de administração adequadas são preparações orais, parenterais, intravenosas, transdermais, tópicas, de inalação, intranasais e sublinguais. É dada preferência particular à utilização de preparações orais,
20 parenterais, por exemplo, intravenosas ou intramusculares, intranasais, por exemplo, em pó seco ou sublinguais dos compostos de acordo com a invenção. As formas de preparações galênicas costumeiras, tais como comprimidos, comprimidos revestidos com açúcar, cápsulas, pós que podem ser dispersos, granulados, soluções aquosas, soluções aquosas contendo álcool,
25 suspensões aquosas ou oleosas, xaropes, sucos ou gotas, são utilizadas.

As formas medicinais sólidas podem compreender componentes inertes e substâncias carreadoras, tais como carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, fosfato de sódio, lactose, amido, manitol, alginatos, gelatina, goma guar, estearato de magnésio, estearato de alumínio, metil celulose, talco,
30 ácidos silícicos altamente dispersos, óleo de silicone, ácidos graxos de peso molecular superior, (tal como ácido esteárico), gelatina, agar agar ou gorduras e óleos vegetais ou animais ou polímeros sólidos de alto peso molecular

(tal como polietileno glicol); as preparações que são adequadas para administração oral podem compreender agentes aromatizantes e/ou agentes adoçantes adicionais, se desejado.

5 As formas medicinais líquidas podem ser esterilizadas e/ou, quando apropriado, podem compreender substâncias auxiliares, tais como preservantes, estabilizantes, agentes umectantes, agentes de penetração, emulsificantes, agentes de espalhamento, solubilizantes, sais, açúcares ou álcoois de açúcares para a regulação da pressão osmótica ou para tampo-

10 namento e/ou reguladores de viscosidade. Os exemplos de tais aditivos são tampões tartarato e citrato, etanol e agentes seqüestrantes (tal como o ácido etilenodiaminatetraacético e seus sais não tóxicos). Os polímeros de alto peso molecular, tais como óxidos de polietileno líquidos, celulosas microcristalinas, carboximetil celulo-

15 ses, polivinilpirrolidonas, dextrans ou gelatina, são adequados para a regulação da viscosidade. Os exemplos de substâncias carreadoras sólidas são amido, lactose, manitol, metil celulose, talco, ácidos silícicos altamente dispersos, ácidos graxos de alto peso molecular (tal como ácido esteárico), ge-

20 latina, agar agar, fosfato de cálcio, estearato de magnésio, gorduras animais e vegetais e polímeros sólidos de alto peso molecular, tal como polietileno glicol.

As suspensões oleosas para aplicações parenterais ou tópicas podem ser óleos vegetais sintéticos ou semi-sintéticos, tais como ésteres de ácidos graxos líquidos que possuem em cada caso de 8 até 22 átomos de C nas cadeias de ácidos graxos, por exemplo, ácido palmítico, ácido láurico,

25 ácido tridecanóico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido mirístico, ácido behênico, ácido pentadecanóico, ácido linoléico, ácido eláidico, ácido brasídico, ácido erúico ou ácido oléico, que são esterificados com álcoois monohídricos até trihídricos que possuem de 1 até 6 átomos de C, tal como metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol ou seus isômeros,

30 glicol ou glicerol. Os exemplos de tais ésteres de ácidos graxos são miglióis, miristato de isopropila, palmitato de isopropila, estearato de isopropila, ácido PEG 6-cáprico, ésteres de ácido caprílico/cáprico de álcoois graxos satura-

dos, trioleatos de polioxietileno glicerol, oleato de etila, ésteres de ácidos graxos cerosos, tal como a gordura da glândula da cauda de pato artificial, éster isopropílico de ácido graxo de coco, oleato de oleíla, oleato de decila, lactato de etila, ftalato de dibutila, adipato de diisopropila, ésteres de ácidos graxos de poliol disponíveis comercialmente, *inter alia*. Os óleos de silicone de viscosidade diferente ou os álcoois graxos, tal como álcool isotridecílico, 2-octildodecanol, álcool cetilstearílico ou álcool oléico ou ácidos graxos, tal como ácido oléico, também são adequados. É, além disso, possível utilizar óleos vegetais, tal como óleo e mamona, óleo de amêndoa, azeite de oliva, 10 óleo de gergelim, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim ou óleo de soja.

Os solventes, os agentes de gelatinização e os agentes de solubilização adequados são água ou solventes miscíveis em água. Os exemplos de substâncias adequadas são álcoois, tal como etanol ou álcool isopropílico, álcool benzílico, 2-octildodecanol, polietileno glicóis, ftalatos, adipatos, propileno glicol, glicerol, di- ou tripropileno glicol, ceras, metil cellosolve, cellosolve, ésteres, morfollinas, dioxano, dimetil sulfóxido, dimetilformamida, tetrahydrofurano, ciclohexanona etc.

Os éteres de celulose que podem ser dissolvidos ou ser intumescidos em água ou em solventes orgânicos, tal como hidroxipropilmetil celulose, metil celulose ou etil celulose ou amidos solúveis, podem ser utilizados como agentes formadores de filmes.

As misturas de agentes de gelatinização e agentes formadores de filme também são perfeitamente possíveis. Neste caso, é feito uso, em particular, de macromoléculas iônicas tais como carboximetil celulose de sódio, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico e seus sais, amilopectina semiglicolato de sódio, ácido alginico ou alginato de propileno glicol como o sal de sódio, goma arábica, goma xantana, goma guar ou carragenana. Podem ser utilizados os seguintes como auxiliares adicionais de formulação: glicerol, parafina de viscosidade diferente, trietanolamina, colágeno, alantoína e ácido novantisólico. O uso de tensoativos, emulsificantes ou agentes umectantes, por exemplo, de lauril sulfato de Na, sulfatos de éter de álcool

graxo, di-Na-N-lauril- β -iminodipropionato, óleo de mamona polietoxilado ou monooleato de sorbitana, monoestearato de sorbitana, polisorbatos (por exemplo, Tween), álcool cetílico, leticina, monoestearato de glicerol, estearato de polioxietileno, éteres de alquilfenol poliglicol, cloreto de cetiltrimetilamônio
5 ou sais de monoetanolamina do ácido ortofosfórico de éter mono-/dialquilpoliglicol também podem ser necessários para a formulação. Os estabilizantes, tais como montmorilonitas ou ácidos silícicos coloidais, para estabilizar emulsões ou prevenir a quebra de substâncias ativas tais como antioxidantes, por exemplo, tocoferóis ou butilhidroxianisol ou preservantes,
10 tais como ésteres do ácido p-hidroxibenzóico, podem ser similarmente utilizados para a preparação das formulações desejadas.

As preparações para administração parenteral podem estar presentes em formas unitárias de doses separadas, tais como ampolas ou frascos. Preferencialmente, se faz uso de soluções do composto ativo, preferencialmente de solução aquosa e, em particular, soluções isotônicas e
15 também suspensões. Estas formas de injeção podem ser tornadas disponíveis na forma de preparações prontas para uso ou podem ser preparadas apenas diretamente antes do uso, através da mistura do composto ativo, por exemplo, do liofilizado, quando apropriado, contendo outras substâncias carreadoras sólidas, com o solvente ou o agente de suspensão desejado.
20

As preparações intranasais podem estar presentes na forma de soluções aquosas ou oleosas ou na forma de suspensões aquosas ou oleosas. Também podem estar presentes na forma de liofilizados que são preparados antes do uso utilizando o solvente ou o agente de suspensão adequado.
25

As preparações que podem ser inaladas podem estar presentes na forma de pós, soluções ou suspensões. Preferencialmente, as preparações que podem ser inaladas estão na forma de pós, por exemplo, na forma de uma mistura do ingrediente ativo com um auxiliador de formulação adequado tal como a lactose.
30

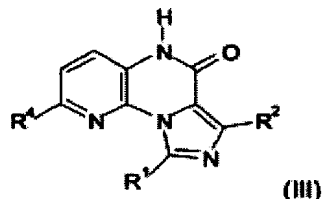
As preparações são produzidas, são tiradas alíquotas e são seladas sob as condições antimicrobianas e assépticas costumeiras.

Como indicado anteriormente, os compostos da invenção podem ser administrados na forma de uma terapia de combinação com agentes ativos adicionais, por exemplo, compostos terapeuticamente ativos úteis no tratamento de distúrbios do sistema nervoso central. Estes compostos
 5 adicionais podem ser inibidores de PDE10 ou compostos que possuem uma atividade que não se baseia na inibição de PDE10 tais como agentes moduladores do receptor D2 da dopamina ou agentes moduladores de NMDA.

Para uma terapia de combinação, os ingredientes ativos podem ser formulados na forma de composições que contêm vários ingredientes
 10 ativos em uma forma de dose única e/ou na forma de kits contendo ingredientes ativos individuais em formas de doses separadas. Os ingredientes ativos utilizados na terapia de combinação podem ser co-administrados ou administrados separadamente.

A invenção refere-se além disso a processos para a preparação
 15 dos compostos de acordo com a invenção.

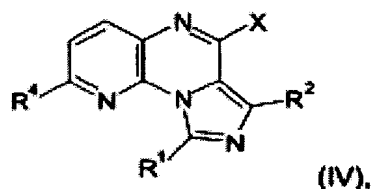
A síntese dos compostos da fórmula (II) começa partindo de imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas da fórmula (III),



em que R¹, R² e R⁴ são como descrito anteriormente.

A preparação dos compostos da fórmula (III) é bem descrita, por
 20 exemplo, na WO 00/43392, na WO 01/68097 e também por D. Norris e outros (Tetrahedron Letters 42 (2001), 4297-4299).

De acordo com procedimentos padronizados conhecidos partindo da literatura e já utilizados na WO 99/45009 os compostos da fórmula (III) são halogenados através do tratamento com reagentes de halogenação
 25 como POCl₃, PCl₃, PCl₅, SOCl₂, POBr₃, PBr₃ ou PBr₅, produzindo, por exemplo, 4-cloro ou 4-bromo-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinas da fórmula (IV),



em que X é Cl ou Br, particularmente Cl e R¹, R² e R⁴ são como definido anteriormente.

A seguir este átomo de cloro ou de bromo é substituído através do tratamento com amina formando os compostos da fórmula (II). Os compostos da fórmula (II) com R⁵ e ou R⁶ representando hidrogênio podem ser transformados em derivados N-acilados através da reação com um derivado de ácido carboxílico muito reativo. Os cloretos e anidrido de ácido carboxílico são utilizados preferencialmente.

Exemplos:

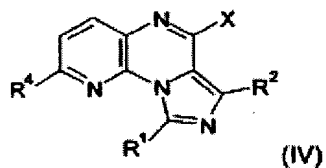
10 Intermediário A1: 4-cloro-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

16 g de 8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina-4-ona e 120 mL de POCl₃ são misturados e aquecidos até o refluxo durante 8 horas. Após o resfriamento à temperatura ambiente a mistura de reação é tratada com 1200 mL de gelo moído/água e agitada durante uma hora. O produto é extraído com 2 x 300 mL de diclorometano. A camada orgânica coletada é lavada com 2 x 300 mL de água e seca com Na₂SO₄. O solvente é removido sob pressão reduzida.

Rendimento: 14,5 g

20 p.f.: 121-123°C

Muitos outros intermediários A da fórmula (IV) podem ser preparados de acordo com este procedimento. Alguns exemplos são os seguintes:



Intermediário	X	R ¹	R ²	R ⁴	p.f.[°C]
A1	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-OCH ₃	121-123
A2	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OCH ₃	148-150
A3	-Cl	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	176-178
A4	-Cl	-C ₆ H ₁₁	-CH ₃	-OCH ₃	211-213
A5	-Cl	-C ₆ H ₁₃	-CH ₃	-OCH ₃	115-117
A6	-Cl	-C ₅ H ₁₁	-CH ₃	-OCH ₃	110,5-113
A7	-Cl	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	-CH ₃	-OCH ₃	149-153
A8	-Cl	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	-CH ₃	-OCH ₃	130
A9	-Cl	-C ₆ H ₅	-CH ₃	-OCH ₃	240-242
A10	-Cl	-C ₆ H ₄ (4-F)	-CH ₃	-OCH ₃	256-258
A11	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-H	117-120
A12	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-H	138-140
A13	-Cl	-C ₃ H ₇	-H	-OCH ₃	153-155
A14	-Cl	-CH(CH ₃) ₂	-H	-OCH ₃	162-164
A15	-Cl	-CH ₃	-H	-OCH ₃	225-228
A16	-Cl	-H	-H	-H	222-225
A17	-Cl	-H	-C ₆ H ₅	-OCH ₃	168-171
A18	-Cl	-H	-CH ₃	-OCH ₃	185-187
A19	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	99-101
A20	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-N(C ₂ H ₅) ₂	145-150
A21	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃		
A22	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃		283-285
A23	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃		138-141
A24	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃		134-136

Intermediário A 25: 4-cloro-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazin-8-ol

2 g de 4-cloro-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina foram suspensos em 50 mL de diclorometano. A 0-5°C 3 mL de bortribrometo foram adicionados em gotas, seguidos por agitação durante uma hora a 0-5°C, agitação durante 4 horas à temperatura ambiente e repouso durante a noite. A mistura de reação foi adicionada lentamente a uma solução de 10 g de carbonato de potássio em 100 mL de água. Após agitação e pH>7 constante (adição de solução de carbonato de potássio a 10%) o precipitado foi extraído por filtração e lavado com água.

rendimento: 1,87 g

p.f.: 227-234°C (EtOH)

Outros intermediários A da fórmula (IV) podem ser preparados de acordo com este procedimento. Os exemplos com X=Br foram obtidos com um período de aquecimento de 6 h até o refluxo. Alguns exemplos são os seguintes:

Intermediário	X	R ¹	R ²	R ⁴	p.f.[°C]
A25	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-OH	227-234
A26	-Br	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OH	> 360°C (x HBr)
A27	-Br	-C ₆ H ₁₁	-CH ₃	-OH	212-216

Intermediário A28: 4-cloro-8-difluorometóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

5,51 g (0,02 mol) de 4-cloro-3-metil-1-propil-9H-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazin-8-ol e 2 g (0,05 mol) de hidróxido de sódio foram dissolvidos em 20 mL de dimetilformamida. Após agitação durante 10 min, 2,53 mL (0,03 mol) de ácido clorodifluoroacético foram adicionados em gotas. A mistura foi aquecida 5 h à temperatura de banho de 150°C com agitação. Após o resfriamento o produto foi extraído com acetato de etila (200 mL, 300 mL), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 100 mL), a fase orgânica foi seca em sulfato de sódio, extraída por filtração e evaporada até a secura.

O resíduo obtido com 3 produtos alquilados foi separado através da cromatografia preparatória (sílica gel, diclorometano/metanol = 9/1, v/v).

rendimento: 1,21 g

p.f.: 95-98°C

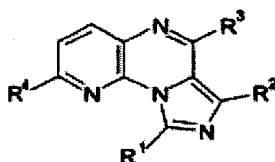
5 Exemplo 1: 4-amino-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

10 10 g do intermediário A1 e 200 mL de uma solução aquosa de NH₃ (32%) são misturados em uma autoclave e aquecidos até 130 °C durante 8 horas. A mistura de reação é diluída com 200 mL de água. O produto de reação precipitado é separado, lavado com água e dicloro metano e seco à pressão reduzida.

Rendimento: 8,5 g

p.f.: 219-221°C

15 Os exemplos a seguir são preparados utilizando a mesma rota de síntese e condições de reação que as descritas anteriormente para o exemplo 1:



Exemplo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Pf [°C]
1	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NH ₂	-OCH ₃	219-221
2	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-NH ₂	-OCH ₃	215-217
3	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-NH ₂	-H	190-191
4	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NH ₂	-H	163-165
5	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-NH ₂		277-281
6	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NH ₂		215-221
7	-C ₆ H ₁₃	-CH ₃	-NH ₂	-OCH ₃	167-169
8	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	-CH ₃	-NH ₂	-OCH ₃	273-276
9	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	-CH ₃	-NH ₂	-OCH ₃	198-200
10	-C ₆ H ₅	-CH ₃	-NH ₂	-OCH ₃	248-250
11	-C ₆ H ₄ (2-Cl)	-CH ₃	-NH ₂	-OCH ₃	248-250

Exemplo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Pf [°C]
12	-C ₆ H ₄ (4-F)	-CH ₃	-NH ₂	-OCH ₃	245-251
13	-CH(CH ₃) ₂	-H	-NH ₂	-OCH ₃	277-279
14	-H	-H	-NH ₂	-OCH ₃	239-241
15	-H	-C ₆ H ₅	-NH ₂	-OCH ₃	252-253
16	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NHCH ₃	-OCH ₃	111-113
17	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NHC ₂ H ₅	-OCH ₃	140-142
18	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-NHCH ₃	-OCH ₃	172-174
19	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	93-95
20	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-NHC ₄ H ₉	-OCH ₃	62-65
21	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-NHCH ₂ C ₆ H ₅	-OCH ₃	127-128
22	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	93-95
23	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	77-80
24	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	132-133
25	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	-CH ₃		-OCH ₃	150-152
26	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	71-74
27	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	127-129
28	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	224-227
29	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	125-126
30	-C ₃ H ₇	-CH ₃	x HCl	-OCH ₃	185-188
31	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	137-139
32	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	218-220
33	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	167-169
34	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	163-164
35	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OH	313-320

Exemplo 36: 1-etil-4-(N-formil-amino)-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

Uma mistura de 2,1 mL de ácido metano carboxílico e 5 mL de anidrido do ácido acético é agitada a 60-70 °C durante uma hora. À temperatura ambiente, é adicionado 1 g de 4-amino-1-etil-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina (exemplo 2). Após agitar durante 5 horas

a 30°C a mistura é neutralizada através da adição de solução de NaHCO₃. O produto bruto é coletado, lavado com água e seco a 40°C. Para a cromatografia em coluna para purificação final é utilizado (dicloro metano/metanol 3:1).

- 5 Rendimento: 0,6 g
p.f.: 206-208°C

Os exemplos a seguir são preparados utilizando a mesma rota de síntese e condições de reação que as descritas anteriormente para o Exemplo 26:

10

Exemplo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Pf [°C]
36	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-NHCH=O	-OCH ₃	206-208
37	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NHCH=O	-OCH ₃	205-207
38	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NH(C=O)CH ₃	-OCH ₃	210-213
39	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-N[(C=O)CH ₃] ₂	-OCH ₃	135-138
40	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-NH(C=O)CH ₃	-OCH ₃	199-202
41	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-N[(C=O)CH ₃] ₂	-OCH ₃	135-136
42	-C ₆ H ₅	-CH ₃	-NH(C=O)CH ₃	-OCH ₃	190-192
43	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NH(C=O)C ₂ H ₅	-OCH ₃	193-195
44	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	200-201

De forma surpreendente, os compostos da fórmula (II) são potentes inibidores da enzima PDE10. Uma substância é considerada com inibindo eficientemente PDE10 se tiver uma IC₅₀ menor que 10 µM, preferencialmente menor que 1 µM.

15 Preparação e Caracterização de PDE10

A atividade da isoenzima fosfodiesterase 10 (PDE10) foi determinada em preparações de estriado de rato, porco e porquinho da Índia, respectivamente. O estriado de ratos Wistar machos (180-200 g), de porcos híbridos machos (150 kg) e de porquinhos da Índia machos (CRL (HA), 500 g), respectivamente, foram coletados e congelados a -70°C.

Nas áreas cerebrais preparadas, segmentos gênicos contendo o domínio catalítico da PDE10 foram amplificados e seqüenciados. Então, o

RNA do estriado congelado dos animais diferentes foi isolado de acordo com as instruções do RNeasy kit (Qiagen; Hilden; Alemanha) e transcrito em cDNA utilizando o Oligo-Primer fornecido com o kit de síntese de cDNA de 1º filamento para RT-PCR (Roche; Mannheim; Alemanha). Este cDNA foi
5 utilizado como molde para a reação de PCR para amplificar o domínio catalítico da PDE10. Para a reação da PCR foi utilizada a Taq-Polimerase (Promega; Mannheim; Alemanha). Então foi possível clonar os produtos da amplificação diretamente através da clonagem TA no vetor pCR2.1 (Invitrogen; Karlsruhe; Alemanha). O vetor de clonagem foi transformado em *E. coli* (XL-
10 2), replicado dentro das células, preparado e foi incluída a sequência gênica determinada para o porco e o porquinho da Índia.

Os iniciadores a seguir foram utilizados para a reação da PCR:

P1: tgcattctacaggggttaccatggagaa (SEQ ID Nº:1)
P2: tatccctgcaggccttcagcagaggctct (SEQ ID Nº:2)
15 P3: ttacatggatatgcgacgggtaccttct (SEQ ID Nº:3)
P4: ctgtgaagaagaactatcggcgggttcctta (SEQ ID Nº:4)

Para o porco, a iniciação foi bem sucedida com P1 e P2. Foi identificada a sequência a seguir (SEQ ID Nº:5):

tgcattctacaggggttaccatggagaaagctgtcctaccacagcattgtaccgcggaagagtggaaggcc
tcatgcgcttcaaccttcccgctcgttgaaggagattgaattgtccacttcgacattggctctttgaaaa
catgtggccttggaatcttctataatggttcacgcttcgtgggaaggcctgtttgagcttgaaaagctgtgt
cgttttatcatgtctgtgaagaagaactatcgtcgggttccttaccacaactggaagcacgcggtcacggtg
gcacactgcatgtaagccatcctccagaacagccacgggctcttaccgacctcgagcgcaaaaggact
gctaatcgctgtgtgtgcccagacctggaccacaggggcttcagcaacagctacctgcagaaattcgac
caccctcggcgctcttactccacgcccacatggagcagcaccacttctccagaccgtgtccatcct
ccagttggaagggcacaacatcttctccacccctgagctccagtgagtagcagcagggtgcttgagatcatc
cgcaaagccatcattgccacagacctcgcttctgactttggaaacaggaaacagttggaggagatgtacc
agaccggatcgctaaaccttaataaccagtcacatagagaccggtcattggittgatgatgactgcctgt
gatctctgttcgtgacaaaactgtggccagtaacaaaactgacggcaaatgatatatatgcggaattctg
ggccgagggcgatgaggtgaagaagctgggaatacagcctattcccatgatggacagagacaagaa
ggacgaagtccacaaggccagctcggattctacaacgcggtagctalcccctgctacaccacctcac
ccagatcttcccgccacagagcctcttgaaggccctgcagggata

20 Para o porquinho da Índia, a iniciação foi bem sucedida com P4 e P2 assim como com P2 e P3.

Foi identificada a sequência a seguir (SEQ ID N°:6) com P4 e P2:

```
ctgtgaagaagaactatcgggcgggttccttaccacaactggaagcatgcagtcacgggtggcgcaactgcat
gtacgccatacttcaaaacaacaatggcctcttcacagaccttgagcgcaaggcctgctaattgcctgtct
gtgccatgacctggaccacaggggcttcaglaacagctacctgcagaaattcgaccacccccctggctgc
gtgtactccacctccaccatggagcaacaccacttctccagacgggtgcatctccagctggaaggac
acaacatcttctccacccctgagctccagcgagtagcagcgaggtgctggagatcatccgcaaagccaicac
cgccactgacctgcactgtactttgggaacaggaagcagttggaggagatgtaccagacagggctcgt
gaacctcaataaccagtcacctcgagaccgctcatcggtgatgatgactgcctgcgatctttgctctgtg
acgaaactatggccagttacaaaattgacagcaaatgatataatgcagagttctgggctgagggggatg
agatgaagaagttggggatacagcccatccctatgatggacagagacaagaaggatgaagtcctcaaa
ggacagcttggttctacaatgctgtggccatccctgctataaccacctgacgcagatcctccacccac
agagcctctgctgaaggcctgcagggata
```

5 Foi identificada a sequência a seguir (SEQ ID N°:7) com P2 e P3:

```
tagagcctctgctgaaggcctgcagggataacctcaatcagtgaggagaaggtaattcgaggggaagag
acagcaatgttgatttcaggccagcaactagcaaaagcacatcaggggaagccgaccaggaaggctc
gatgactgatcctgaggtgatgtctgcttagcaactgactcaacctgctctgtgactcgttcttttattttt
tttaacgggggtgaaaacctctctcagaagggtaccgtcgcatatccatgtgaa
```

Um alinhamento das sequências mostrou uma concordância quase completa entre o rato (número gênico publicado NM_022236 3437 pb; sequência codificadora: 281-2665; domínio catalítico 1634-2665) e o porquinho da Índia. Foram identificadas mais diferenças entre o rato e o porco. Para o alinhamento, foram utilizadas apenas áreas codificadoras. O alinhamento gênico é mostrado na Figura 3.

15 Isto resulta nas diferenças a seguir nas sequências de proteínas dentro do domínio catalítico, como mostrado em um alinhamento de proteínas (Figura 4).

Para o teste enzimático da atividade de PDE10, 0,5 g do estriado isolado e congelado foi homogeneizado em 10 mL de 50 mM tampão Tris/Mg a 4°C e centrifugado durante uma hora a 100000 g. O sobrenadante 20 é chamado de fração citosólica e foi removido e armazenado em gelo. A pelota foi ressuspensa no mesmo tampão, mas contendo 1% de Triton e

incubada durante 45 min a 4°C. Ambas as frações foram aplicadas independentemente em uma coluna Hi Trap™ QHP de 5 mL no Äkta-FPLC. Após a lavagem das colunas a proteína PDE ligada foi eluída com um gradiente crescente de cloreto de sódio (0 mM - 500 mM de cloreto de sódio) em 50 mM de tampão Tris/Mg a 4°C para a fração citosólica e na presença de 1% de Triton para a fração de membrana. As frações eluídas e coletadas foram testadas com 100nM de [³H]-cAMP para a atividade de PDE10 na presença e sem um inibidor de PDE específico em uma concentração, em que uma inibição de 100% era esperada. As frações com atividade de PDE10 foram agrupadas e congeladas em alíquotas até o uso a -20°C.

As frações agrupadas provenientes da FPLC foram caracterizadas por Western blot. Foi mostrado que as frações agrupadas contendo PDE10A incluem um grande número de outras proteínas celulares. No entanto, a PDE10 foi detectada de forma clara com anticorpos através de Western blot (Figura 1).

A proteína foi provada na preparação do estriado do rat, do pig e do porquinho da Índia. A parte principal da proteína foi observada na fração de membrana (Figura 2).

Inibição de PDE10

A atividade de PDE10 foi determinada em um procedimento de uma etapa em microplacas de titulação. A mistura de reação de 100 µL continha tampão 50 mM de Tris-HCl/5 mM de MgCl₂ (pH=7,4) (Sigma, Deisenhofen, Alemanha; Merck, Darmstadt, Alemanha) 0,1 µM de [³H]-cAMP (Amersham, Buckinghamshire, UK) e a enzima. A atividade não específica foi testada sem a enzima. A reação foi iniciada através da adição da solução do substrato e foi realizada a 37°C durante 30 minutos. A atividade enzimática foi interrompida através da adição de 25 µL de esferas YSi-SPA (Amersham-Pharmacia). Uma hora depois, a mistura foi medida em um contador de cintilação líquida para microplacas de titulação (Microbeta Trilux). Para pipetar a mistura de incubação é utilizado um robô Biomek (Fa. Beckman). Os valores de Km determinados para o substrato cAMP é de 78 nM para PDE10 do estriado de rato, 88 nM para estriado de porco e 66,7 nM para

- estriado de porquinho da Índia, respectivamente. O cGMP é o segundo substrato para PDE10, os valores de K_m são 1800 nM, 2200 nM e 1700 nM para a PDE10 destas espécies. Para o teste com cGMP, foram utilizados 500 nM deste substrato. A quantidade ótima de enzima neste ensaio foi determinada e otimizada para cada preparação de enzima e substrato separadamente antes do uso da enzima no teste do composto. Para a determinação dos valores de IC_{50} , foi utilizado o modelo de 2 parâmetros de Hill-plot. Os inibidores específicos de outros subtipos de PDE não inibem a preparação de PDE10 de forma significativa. A papaverina foi utilizada como o inibidor de PDE10 mais comum e inibe a PDE10 com valores de IC_{50} de 142 nM, 110 nM e 77 nM para a PDE10 do estriado de rato, de porco e de porquinho da Índia, respectivamente.

Exemplo	Inibição de PDE10 do rato IC_{50} [μM]
1	0,006
3	0,043
4	0,057
10	0,005
36	0,241
37	0,050
40	0,220
42	0,095
43	2,410
44	2,180

Exemplo	Inibição de PDE10 do porco IC_{50} [μM]
2	0,015
3	0,041
4	0,027
5	0,006
6	0,001

Exemplo	Inibição de PDE10 do porco IC ₅₀ [μM]
7	0,048
9	0,038
10	0,003
11	0,0005
12	0,006
26	0,137
27	0,302
29	0,199
30	0,155
31	0,009
33	0,025
34	0,395
35	0,086
36	0,080
37	0,029
42	0,041
43	0,896
44	0,671

Exemplo	Inibição de PDE10 do porquinho da Índia IC ₅₀ [μM]
3	0,037
11	0,001
31	0,011

Surpreendentemente, também os intermediários A da síntese dos compostos da fórmula II são inibidores potentes da enzima PDE10.

Intermediário	Inibição de PDE10 do rato IC ₅₀ [μM]
A1	0,008
A2	0,023
A11	0,171
A14	0,237

Intermediário	Inibição de PDE10 do porco IC ₅₀ [μM]
A1	0,004
A2	0,017
A4	0,002
A5	0,071
A6	0,056
A7	0,034
A9	0,004
A11	0,097
A12	0,038
A13	0,053
A14	0,128
A19	0,009
A20	0,011
A21	0,005
A22	0,052
A23	0,003
A24	0,002
A25	0,063
A26	0,046
A28	0,008

Os compostos da fórmula (II) exibem efeitos antipsicóticos significativos sobre a hiperatividade induzida por MK e função estereotipada, um modelo animal de psicose.

Procedimento de teste:

Fêmeas de rato Wistar (Crl: (WI) BR, Charles River, Sulzfeld, Alemanha) pesando 150 até 180 g foram utilizadas para a psicose induzida por MK-801. Os animais foram alojados sob condições padronizadas em grupos de cinco em um ciclo de luz/escuridão de 12 h (luz acesa às 0600 h) com acesso à vontade ao alimento (Pellets, ssniff M/R 15, Spezialdiät GmbH, Soest/Westfalen) e à água.

O MK-801 (dizocilpina, PM 337,37) foi obtido na Tocris, distribuído pela Biotrend Chemikalien GmbH, Köln, Alemanha.

10 Planejamento/dosagem de administração do fármaco:

substância	Dosagem [mg/kg]	pré-tratamento [min]	número de aplicação [n]	Rota de administração
MK-801	0,1	10	1	i.p.
Exemplo 1	10, 30	30	1	p.o.
Exemplo 11	0,5, 1, 0, 2, 5, 30 5, 0, 10	30	1	p.o.

Preparação dos compostos:

Os compostos foram suspensos de forma fresca em 0,5% de hidroxietilcelulose de forma que um volume de administração de 0,5 mL/100 g foi atingido para cada dose. A hidroxietilcelulose foi dissolvida em água destilada.

O MK-801 foi dissolvido em solução salina de forma que um volume de administração de 0,5 mL/100 g foi atingido. As suspensões e a solução foram colocadas em um agitador magnético antes e durante os procedimentos de dosagem.

20 O comportamento induzido pelo agonista de NMDA MK-801 é aceito de forma geral como um modelo de psicose em ratos. O MK-801 induz a função estereotipada e a hiperatividade em ratos após a administração intraperitoneal.

25 A atividade locomotora dos ratos foi registrada pelo MotiTest Apparatus (TSE, Bad Homburg, Alemanha). A área de teste consistia de uma arena quadrada (45 x 45 cm) com paredes protetoras de Plexiglass (20

cm de altura) onde os ratos podiam se mover livremente. Os movimentos horizontais foram registrados por 32 fotocélulas de infravermelho dispostas ao longo da parte inferior de cada parede da arena. A atividade [sec] foi medida pelo programa de computador "ActiMot" (TSE, Bad Homburg, Alemanha).

- 5 A função estereotipada foi registrada pelo pesquisador a cada cinco minutos durante uma hora (12 intervalos) de acordo com o método descrito por Andiné e outros (1999). Os escores dos 12 intervalos foram somados no final do experimento.

escore	função estereotipada
0	sem função estereotipada
1	função descontínua (intervalo livre > 5 s)
2	função contínua

- 10 No dia do experimento, as fêmeas de rato foram colocadas no laboratório e receberam o composto de teste ou o veículo no tempo apropriado antes do teste. 0,1 mg/kg de MK-801 foi administrado de forma intraperitoneal 10 minutos antes do teste.

- 15 No início do teste os ratos foram colocados no centro da arena quadrada do aparato MotiTest. O comportamento dos ratos foi registrado durante uma hora. Após cada corrida os animais foram removidos e as caixas foram vigorosamente limpas e secas.

Estatística

- 20 Os resultados foram analisados através da análise de variância de uma via (ANOVA). O teste de Tukey foi utilizado para a comparação individual. $P < 0,05$ foi considerado como significativo.

Resultados

- 25 Os resultados são mostrados na Figura 5. O MK-801 a 0,1 mg/kg i.p. foi administrado 10 min antes do teste. Os compostos dos Exemplos 1 e 11 foram administrados 30 min antes do teste nas doses descritas. A atividade e a função estereotipada foram registradas durante 1 h. Co = controle sem estímulo com MK-801, Cs = controle com estímulo com MK-801. Significativo ao controle estimulado com MK-801 (= Cs): * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$.

O composto do Exemplo 1 reverteu de forma significativa a hiperatividade e a função estereotipada induzida por MK-801 começando em 10 mg/kg p.o. O composto do Exemplo 11 reverteu de forma significativa a hiperatividade e a função estereotipada induzida por MK-801 começando em 0,5 mg/kg p.o. Os resultados fornecem evidência em relação ao potencial antipsicótico dos compostos.

Referências

- Abi-Saab WM, D'Souza DC, Moghaddam B e Krystal JH (1998). The NMDA antagonist model for schizophrenia: promise and pitfalls. *Pharmacopsychiatry* 31 Supl 2: 104-109.
- Capuano B, Crosby IT, Lloyd EJ (2002). Schizophrenia: genesis, receptorology and current therapeutics. *Curr Med Chem* 9: 521-548.
- Castner SA, Williams GV e Goldman-Rakic PS (2000). Reversal of antipsychotic-induced working memory deficits by short-term dopamine D1 receptor stimulation. *Science* 287: 2020-2022.
- Essayan DM (2001). Cyclic nucleotide phosphodiesterases. *J Allergy Clin Immunol* 108: 671-680.
- Garver DL, Johnson C, Kanter DR (1982). Schizophrenia and reduced cyclic AMP production: evidence for the role of receptor-linked events. *Life Sci* 31: 1987-1992.
- Gattaz WF, Cramer H, Beckmann H (1984). Haloperidol increases the cerebrospinal fluid concentrations of cyclic GMP in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 19: 1229-1235.
- Jentsch JD, Roth RH (1999). The neuropsychopharmacology of fenfluramine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 20: 201-225.
- Kaiya H (1992). Second messenger imbalance hypothesis of schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 46: 33-38.
- Kostowski W, Gajewska S, Bidzinski A, Hauptman M (1976). Papaverine, drug-induced stereotypy and catalepsy and biogenic amines in the brain of the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 5: 15-17.
- Kotera J, Fujishige K, Yuasa K, Omori K (1999). Characterization and phos-

- phorilation of PDE10A2, a novel alternative splice variant of human phosphodiesterase that hydrolyzes cAMP and cGMP. *Biochem Biophys Res Commun* 261: 551-557.
- Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA
5 (2001). Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology* 25: 455-467.
- Lapiz MD, Fulford A, Muchimapura S, Mason R, Parker T, Marsden CA
10 (2003). Influence of postweaning social isolation in the rat on brain development, conditioned behavior and neurotransmission. *Neurosci Behav Physiol* 33: 13-29.
- Leveque JC, Macias W, Rajadhyaksha A, Carlson RR, Barczak A, Kang S, Li XM, Coile JT, Huganir RL, Heckers S, Konradi C (2000). Intracellular modulation of NMDA receptor function by antipsychotic drugs. *J Neurosci* 20: 4011-4020.
- 15 Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Lieberman JA, Citrome L, Sheitman B, Chakos, M, McEvoy JP (2002). Olanzapine in refractory schizophrenia after failure of typical or atypical antipsychotic treatment: an open-label switch study. *J Clin Psychiatry* 63: 931-935.
- Menniti FS, Strick CA, Seger TF, Ryan AM (2001). Immunohistochemical
20 localisation of PDE10A in the rat brain. William Harvey Research Conference, Porto, December 6th – 8th.
- Millan MJ (2005). The neurobiology and control of anxious states. *Prog Neurobiol* 70: 83-244.
- Muly C (2002). Signal transduction abnormalities in schizophrenia: the cAMP
25 system. *Psychopharmacol Bull* 36: 92-105.
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M (2001). Mutschler Arzneimittelwirkungen. 8th ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Nyberg S, Olsson H, Nilsson U, Maehlum E, Halldin C, Farde L (2002).
30 striatal and extra-striatal D2 receptor occupancy during treatment with the atypical antipsychotic sertindole. *Psychopharmacology* 162: 37-41.
- Rodefer JS, Murphy ER, Baxter MG (2005). PDE10A inhibition reverses

subchronic PCP-induced deficits in attentional set-shifting in rats. *Eur J Neurosci* 21: 1070-1076.

Sawaguchi, T (2000). The role of D1-dopamine receptors in working memory-guided movements mediated by frontal cortical areas. *Parkinsonism Relat Disord* 7: 9-19.

Sonderling SH, Bayuga SJ, Beavo JA (1999). Isolation and characterization of a dual-substrate phosphodiesterase gene family: PDE10A., *Proc Natl Sci USA* 96(12):7071-7076.

Soderling, S.H. e Beavo, J.A. (2000). Regulation of cAMP and cGMP signaling: new phosphodiesterases and new functions. *Curr Opin Cell Biol* 12: 174-179.

Xie Z, Adamowicz WO, Eldred WD, Jakowski AB, Kleiman RJ, Morton DG, Stefenson DT, Strick CA, Williams RD, Menniti FS (2006). Cellular and sub-cellular localization of PDE10A, a striatum-enriched phosphodiesterase. *Neuroscience* 139: 597-607.

LISTAGEM DE SEQÜÊNCIA

<110> elbion AG

<120> 4-Amino-pirido[3,2-e]pirazinas, uso das mesmas como inibidores de fosfodiesterase 10 e processos para a preparação das mesmas

20 <130> 38036P WO

<140> PCT/EP 2007/004747

<141> 2007-05-29

<150> US 60/809251

<151> 2006-05-30

25 <160> 7

<170> Versão de Patente 3.3

<210> 1

<211> 26

<212> DNA

30 <213> Artificial

<220>

<223> Iniciador P1

<220>
 <221> Iniciador _bind
 <222> (1)..(26)
 <400> 1
 5 tgcattctaca gggttaccat ggagaa 26
 <210> 2
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial
 10 <220>
 <223> Iniciador P2
 <220>
 <221> Iniciador _bind
 <222> (1)..(29)
 15 <400> 2
 tatccctgca ggccttcagc agaggctct 29
 <210> 3
 <211> 28
 <212> DNA
 20 <213> Artificial
 <220>
 <223> Iniciador P3
 <220>
 <221> Iniciador _bind
 25 <222> (1)..(28)
 <400> 3
 ttcacatgga tatgacgacgg taccttct 28
 <210> 4
 <211> 31
 30 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220>

<223> Iniciador P4
 <220>
 <221> Iniciador _bind
 <222> (1)..(31)
 5 <400> 4
 ctgtgaagaa gaactatcgg cgggttcctt a 31
 <210> 5
 <211> 967
 <212> DNA
 10 <213> Sus scrofa
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(967)
 <223> pig: priming with P1 e P2
 15 <400> 5
 tgcattctaca ggggttaccat ggagaagctg tcctaccaca gcatttgtac cgcggaagag 60
 tggcaaggcc tcatgcgctt caaccttccc gtccgtcttt gcaaggagat tgaattgttc 120
 cacttcgaca ttggtccttt tgaaaacatg tggcctggaa tctttgtcta tatggttcat 180
 cgcttctgtg ggacggcctg ctttgagctt gaaaagctgt gtcgttttat catgtctgtg 240
 20 aagaagaact atcgtcgggt tccttaccac aactggaagc acgcggtcac ggtggcacac 300
 tgcattgtacg ccattctcca gaacagccac gggctcttca ccgacctga gcgcaaagga 360
 ctgctaattcg cgtgtctgtg ccacgacctg gaccacaggg gcttcagcaa cagctacctg 420
 cagaaattcg accaccccct ggccgctctc tactccacgc ccacctgga gcagcaccac 480
 ttctcccaga ccgtgtccat cctccagttg gaagggcaca acatcttctc caccctgagc 540
 25 tccagtgagt acgagcaggt gcttgagatc atccgcaaag ccatcattgc cacagacctc 600
 gctttgtact ttggaacag gaaacagttg gaggagatgt accagaccgg atcgctaaac 660
 cttaataacc agtcacatag agaccgcgtc attggtttga tgatgactgc ctgtgatctc 720
 tgttccgtga caaaactgtg gccagtaaca aaactgacgg caaatgatat atatgcggaa 780
 ttctgggccg agggcgatga ggtgaagaag ctgggaatac agcctattcc catgatggac 840
 30 agagacaaga aggacgaagt cccacaaggc cagctcggat tctacaacgc ggtagctatc 900
 ccctgctaca ccaccctcac ccagatcttc ccgcccacag agcctcttct gaaggcctgc 960
 agggata 967

```

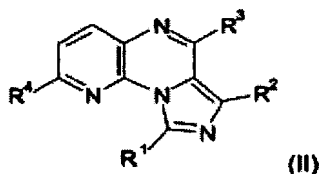
    <210> 6
    <211> 732
    <212> DNA
    <213> Sus sp.
5  <220>
    <221> misc_feature
    <222> (1)..(732)
    <223> guinea pig: priming with P4 e P2
    <400> 6
10 ctgtgaagaa gaactatcgg cgggttcctt accacaactg gaagcatgca gtcacggtgg      60
    cgcactgcat gtacgccata cttcaaaaca acaatggcct cttcacagac cttgagcgca      120
    aaggcctgct aattgcctgt ctgtgccatg acctggacca caggggcttc agtaacagct      180
    acctgcagaa attcgaccac cccctggctg cgttgtactc cacctccacc atggagcaac      240
    accacttctc ccagacggtg ttcacccctc agctggaagg acacaacatc ttctccaccc      300
15 tgagctccag cgagtacgag caggtgctgg agatcatccg caaagccatc atcgccactg      360
    acctgcgact gtactttggg aacaggaagc agttggagga gatgtaccag acagggctgc      420
    tgaacctcaa taaccagtcc catcgagacc gcgtcatcgg cttgatgatg actgcctgcg      480
    atctttgctc tgtgacgaaa ctatggccag ttacaaaatt gacagcaaat gatatatatg      540
    cagagttctg ggctgagggg gatgagatga agaagttggg gatacagccc atccctatga      600
20 tggacagaga caagaaggat gaagtccttc aaggacagct tggattctac aatgctgtgg      660
    ccatcccctg ctataccacc ctgacgcaga tcctcccacc cacagagcct ctgctgaagg      720
    cctgcagga ta                                                              732
    <210> 7
    <211> 266
25 <212> DNA
    <213> Sus sp.
    <220>
    <221> misc_feature
    <222> (1)..(266)
30 <223> guinea pig: priming with P2 e P3
    <400> 7
    tagagcctct gctgaaggcc tgcagggata acctcaatca gtgggagaag gtaattcgag      60

```

gggaagagac agcaatgtgg atttcaggcc cagcaactag caaaagcaca tcaggggaagc 120
cgaccaggaa ggtcgatgac tgatcctgag gtgatgtctg cctagcaact gactcaacct 180
gcttctgtga cttcgttctt tttattttta tttttttaac ggggtgaaaa cctctctcag 240
aaggtagcgt cgcataatcca tgtgaa 266

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos da fórmula (II)



em que R^1 e R^2 são independentemente selecionados de
H,

5 um radical cíclico,

C_{1-8} alquila ou C_{3-8} cicloalquila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, O- C_{1-3} alquila e/ou um radical cíclico,

C_{2-8} alquenila ou C_{3-8} cicloalquenila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, O- C_{1-3} alquila e/ou um radical cíclico,

10 C_{2-8} alquinila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, O- C_{1-3} -alquila e/ou um radical cíclico,

um heterociclo saturado, monoinsaturado ou poliinsaturado com 5 até 15 átomos de anel, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, amino, C_{1-3} alquilamino, di- C_{1-3} alquilamino, nitro, C_{1-3} alquila e/ou O- C_{1-3} alquila e

15 fenila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, amino, C_{1-3} alquilamino, di- C_{1-3} alquilamino, nitro, C_{1-3} alquila, O- C_{1-3} alquila e/ou um radical cíclico;

R^3 é NH_2 , NHR^5 ou NR^5R^6 ;

em que R^5 e R^6 são independentemente selecionados de

20 - um radical cíclico,

- C_{1-5} alquila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, O- C_{1-3} alquila e/ou um radical cíclico,

- aril- C_{1-5} -alquila em que arila é fenila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, nitro, C_{1-3} alquila e/ou O- C_{1-3} alquila,

25 - (C=O)- C_{1-5} alquila opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, O- C_{1-3} alquila e/ou um radical cíclico ou

- NR^5R^6 juntos formam um anel saturado ou insaturado de cinco ou seis membros que pode conter até 3 heteroátomos, preferencial-

- mente N incluindo N-óxido, S e O, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, C₁₋₃ alquila, O-C₁₋₃ alquila e/ou aril-C₁₋₅-alquila, em que arila é fenila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, amino, C₁₋₃ alquilamino, di-C₁₋₃ alquilamino, nitro, C₁₋₃ alquila, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico,
- 5 R⁴ é selecionado de
- H,
- halo,
- um radical cíclico,
- 10 R⁷,
- OH ou OR⁷,
- NH(C=O)-C₁₋₃ alquila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico ou NH₂, NHR⁷ ou NR⁷R⁸,
- 15 em que R⁷ e R⁸ são independentemente selecionados de
- um radical cíclico,
 - C₁₋₆ alquila ou C₃₋₆ cicloalquila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico,
 - aril-C₁₋₅-alquila em que arila é fenila, opcionalmente mono-
- 20 ou polissubstituído por halo, amino, C₁₋₃ alquilamino, di-C₁₋₃ alquilamino, nitro, C₁₋₃ alquila, OC₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico,
- NR⁷R⁸ juntos formam um anel saturado ou insaturado de cinco, seis ou sete membros que pode conter até 3 heteroátomos, preferencialmente N incluindo N-óxido, S e O, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, C₁₋₃ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, O-C₁₋₃ alquila e/ou aril-C₁₋₅-alquila,
- 25 em que arila é fenila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, amino, C₁₋₃ alquilamino, di-C₁₋₃ alquilamino, nitro, C₁₋₃ alquila, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico,
- ou sais e derivados farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.
- 30 2. Compostos da reivindicação 1, em que R¹ é selecionado de
- H,
- C₁₋₄ alquila, particularmente C₂₋₄ alquila opcionalmente mono- ou polissubsti-

tuído por halo, OH, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico, fenila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, amino, C₁₋₃ alquilamino, di-C₁₋₃ alquilamino, nitro, C₁₋₃ alquila, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico.

5 3. Compostos da reivindicação 1 ou 2, em que R² é selecionado de

H ou

C₁₋₄ alquila opcionalmente halogenado, particularmente metila ou trifluorometila.

10 4. Compostos de qualquer uma das reivindicações 1-3, em que R³ é selecionado de

NH₂,

NHC₁₋₃ alquila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH e/ou O-C₁₋₃ alquila ou

15 NH(C=O)-C₁₋₃ alquila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH e/ou O-C₁₋₃ alquila.

5. Compostos de qualquer uma das reivindicações 1-3, em que R³ é selecionado de ciclopropila, ciclobutila, tetrahidropirrolila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, opcionalmente substituído por C₁₋₃ alquila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH e/ou O-C₁₋₃ alquila ou arilalquila, em que arila é fenila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, amino, C₁₋₃ alquilamino, di-C₁₋₃ alquilamino, nitro, C₁₋₃ alquila, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico.

25 6. Compostos de qualquer uma das reivindicações 1-5, em que R⁴ é selecionado de

OH ou O-C₁₋₃ alquila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH e/ou O-C₁₋₃ alquila,

NHC₁₋₃ alquila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH e/ou

30 O-C₁₋₃ alquila ou

NH benzila, em que o grupo fenila é fenila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, amino, C₁₋₃ alquilamino, di-C₁₋₃ alquilamino, nitro, C₁₋₃

alquila, OC₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico.

7. Compostos de qualquer uma das reivindicações 1-5, em que R⁴ é selecionado de ciclopropila, ciclobutila, tetrahidropirrolila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, opcionalmente substituído por C₁₋₃ alquila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, OH e/ou O-C₁₋₃ alquila ou arilalquila, em que arila é fenila, opcionalmente mono- ou polissubstituído por halo, amino, C₁₋₃ alquilamino, di-C₁₋₃ alquilamino, nitro, C₁₋₃ alquila, O-C₁₋₃ alquila e/ou um radical cíclico.

8. Compostos de qualquer uma das reivindicações 1-7 selecionados de

- 4-amino-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 4-amino-1-etil-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 4-amino-1-etil-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 4-amino-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 4-amino-1-etil-8-(2-etil-4-metil-imidazol-1-il)-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 4-amino-3-metil-1-propil-8-(2-propil-4-metil-imidazol-1-il)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 4-amino-1-hexil-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 4-amino-8-metóxi-3-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 4-amino-8-metóxi-3-metil-1-fenetil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 4-amino-8-metóxi-3-metil-1-fenil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 4-amino-1-(2-cloro-fenil)-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 4-amino-1-(4-fluoro-fenil)-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 4-amino-1-isopropil-8-metóxi-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 4-amino-8-metóxi-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 4-amino-8-metóxi-3-fenil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 4-(N-metil-amino)-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
- 4-(N-etil-amino)-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

- 4-(N-metil-amino)-1-etil-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 4-(N,N-dimetil-amino)-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 4-(N-butil-amino)-1-etil-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 5 4-(N-benzil-amino)-1-etil-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 4-(N-ciclopentil-amino)-1-etil-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 4-(N-ciclopentil-amino)-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 10 1-etil-8-metóxi-3-metil-4-morfolino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 4-azetidina-8-metóxi-3-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 8-metóxi-3-metil-1-propil-4-pirrolidino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 8-metóxi-3-metil-4-piperidino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 15 1-etil-8-metóxi-3-metil-4-(4-fenilpiperazino)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 8-metóxi-3-metil-1-propil-4-(pirazol-1-il)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 cloridrato de 8-metóxi-3-metil-1-propil-4-(pirazol-1-il)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 20 4-(imidazol-1-il)-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 8-metóxi-3-metil-1-propil-4-(1,2,3-triazol-1-il)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 8-metóxi-3-metil-1-propil-4-(1,2,4-triazol-1-il)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 25 8-metóxi-3-metil-4-(2-metil-imidazol-1-il)-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 4-(imidazol-1-il)-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina-8-ol
 1-etil-4-(N-formil-amino)-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 4-(N-formil-amino)-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina
 30 4-(N-acetil-amino)-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

4-(N,N-diacetil-amino)-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

4-(N-acetil-amino)-1-etil-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

4-(N,N-diacetil-amino)-1-etil-8-metóxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

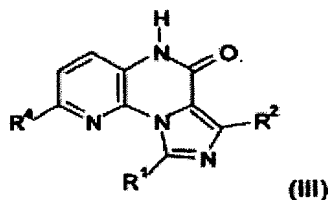
4-(N-acetil-amino)-8-metóxi-3-metil-1-fenil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

8-metóxi-3-metil-4-(N-propionil-amino)-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

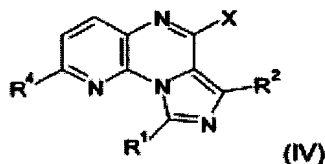
4-(N-ciclopropilcarbóxi-amino)-8-metóxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina

ou sais ou derivados farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

9. Processo para a preparação de compostos da fórmula (II) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, que compreende i a reação de um composto da fórmula (III)



em que R^1 , R^2 e R^4 são como descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, com um agente de halogenação, para a obtenção de um composto da fórmula (IV):



em que X é Cl ou BR,

ii a reação do composto da fórmula (IV) com uma amina HR^3 , em que R^3 é como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, para a obtenção do composto da fórmula (II) e

iii a reação opcional dos compostos da fórmula (II), em que R^5 e R^6 são H com um agente de acilação.

10. Processo da reivindicação 9, em que o agente de halogena-

ção é um agente de cloração ou de bromação, particularmente POCl_3 , PCl_3 , PCl_5 , SOCl_2 , POBr_3 , PBr_3 ou PBr_5 e/ou o agente de acilação é um cloreto de ácido carboxílico ou um anidrido de ácido carboxílico.

5 11. Composição farmacêutica que compreende como um agente ativo um composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 8 ou um composto da fórmula (IV), opcionalmente junto com carreadores, diluentes e/ou adjuvantes farmacêuticamente aceitáveis.

10 12. Uso dos compostos da fórmula (II) de qualquer uma das reivindicações 1 a 8 ou de um composto da fórmula (IV) para a produção de um medicamento para o tratamento ou para a prevenção de distúrbios causados por, associados a e/ou acompanhados pela hiperatividade causada pela fosfodiesterase 10 e/ou distúrbios em que a inibição da fosfodiesterase 10 é valiosa.

15 13. Uso dos compostos da fórmula (II) de qualquer uma das reivindicações 1 a 8 ou de um composto da fórmula (IV) para a produção de um medicamento para o tratamento ou para a prevenção de distúrbios do sistema nervoso central.

20 14. Uso da reivindicação 12 ou 13, em que os distúrbios são distúrbios neurológicos e psiquiátricos incluindo esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos; distúrbios de humor; distúrbios neuróticos, relacionados com estresse e somatoformes incluindo distúrbios de ansiedade; distúrbios alimentares; disfunção sexual compreendendo desejo sexual excessivo; distúrbios de personalidade e de comportamento em adultos; distúrbios geralmente diagnosticados primeiramente na infância e na adolescência; retardo
25 mental; distúrbios de desenvolvimento psicológico; e distúrbios que compreendem o sintoma de deficiência cognitiva em um mamífero, incluindo um ser humano; distúrbios dissimulados.

30 15. Uso da reivindicação 14, em que a esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos são contínuos ou são episódios de esquizofrenia de tipos diferentes (por exemplo, distúrbios paranóicos, hebefrênicos, catatônicos, não diferenciados, residuais e esquizofreniformes); distúrbios esquizotípicos (tais como limítrofe, latente, pré-psicótico, prodromal, esquizofrenia

pseudopsicopática pseudoneurótica e distúrbio de personalidade esquizotípico); distúrbios ilusórios persistentes; distúrbios psicóticos agudos, transitórios e persistentes; distúrbios ilusórios induzidos; distúrbios esquizoafetivos de tipo diferente (por exemplo, do tipo maníaco, depressivo ou misto); psicose puerperal e outra psicose e não orgânica não específica.

16. Uso da reivindicação 14, em que os distúrbios de humor [afetivos] são episódios maníacos associados com distúrbio bipolar e episódios maníacos isolados, hipomania, mania com sintomas psicóticos; distúrbios afetivos bipolares (incluindo, por exemplo, distúrbios afetivos bipolares com episódios hipomaníacos e maníacos atuais com ou sem sintomas psicóticos); distúrbios depressivos, tal como um episódio isolado ou distúrbio depressivo maior recorrente, distúrbio depressivo com início pós-parto, distúrbios depressivos com sintomas psicóticos; distúrbios de humor persistentes [afetivos], tais como ciclotimia, distímia; distúrbio disfórico pré-menstrual.

17. Uso da reivindicação 14, em que os distúrbios que pertencem aos distúrbios neuróticos, relacionados ao estresse e somatoformes são distúrbios de ansiedade fóbica, por exemplo, agorafobia e fobia social primariamente, mas não exclusivamente relacionados à psicose; outros distúrbios de ansiedade tais como distúrbios do pânico e distúrbios de ansiedade gerais; distúrbio compulsivo obsessivo; reação a estresse grave e distúrbios de adaptação, tal como distúrbio de estresse pós-traumático; distúrbios de dissociação e outros distúrbios neuróticos tal como a síndrome de despersonalização-desrealização.

18. Uso da reivindicação 14, em que os distúrbios de personalidade e de comportamento em adultos são distúrbios de personalidade específicos do tipo paranóico, esquizóide, esquizotípico, anti-social, limítrofe, histriônico, narcisista, esquivo, dissocial, emocionalmente instável, anacástico, de ansiedade e dependente; distúrbios de personalidade mistos; distúrbios de hábito e impulso (tais como ticotilomania, piromania, agressão não adaptativa); distúrbios de preferência sexual.

19. Uso da reivindicação 14, em que os distúrbios geralmente diagnosticados primeiramente na infância e na adolescência são distúrbios

hipercinéticos, distúrbio de déficit de atenção/hiperatividade (AD/HD), distúrbios de conduta; distúrbios mistos de conduta e distúrbios emocionais; incontinência urinária não orgânica, encoprese não orgânica; distúrbio de movimento estereotipado; e outros distúrbios emocionais comportamentais especificados, tais como distúrbio de déficit de atenção sem hiperatividade, masturbação excessiva, roer unhas, rinotilexomania e chupar o dedo polegar; distúrbios de desenvolvimento psicológico particularmente distúrbio esquizóide da infância e distúrbios de desenvolvimento pervasivo tais como episódios psicóticos associados com a síndrome de Asperger.

20. Uso da reivindicação 14, em que os distúrbios de desenvolvimento psicológico são distúrbios de desenvolvimento de fala e linguagem, distúrbios de desenvolvimento de habilidade de estudo, tal como o distúrbio específico de habilidade para a aritmética, distúrbios de leitura e distúrbios de ortografia e outros distúrbios de aprendizado, cujos distúrbios são predominantemente diagnosticados na infância e na adolescência.

21. Uso da reivindicação 14, em que os distúrbios que compreendem como um sintoma a deficiência cognitiva são déficits cognitivos primariamente, mas não exclusivamente relacionados à psicose; danos na memória associados com a idade, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, demência causada por vários enfartos, demência corporal de Lewis, derrame, demência frontotemporal, doença de Huntington com paralisia supranuclear progressiva e na doença causada pelo HIV, trauma cerebral e abuso de drogas e distúrbio cognitivo suave.

22. Uso da reivindicação 12 ou 13, em que os distúrbios são distúrbios de movimento com mau funcionamento de gânglios basais que são subtipos diferentes de distonia, tais como distonias focais, distonias focais múltiplas ou segmentais, distonia de torção, discinesias hemisféricas, generalizadas e tardias (induzidas por fármacos psicofarmacológicos), acatisias, discinesias tais como doença de Huntington, doença de Parkinson, doença corporal de Lewis, síndrome das pernas inquietas, PLMS.

23. Uso da reivindicação 12 ou 13, em que os distúrbios são orgânicos, incluindo distúrbios mentais sintomáticos, especialmente distúrbios

ilusórios orgânicos (similares à esquizofrenia), psicose pré-senil ou senil associada com demência, psicose na epilepsia e na doença de Parkinson e outra psicose orgânica e sintomática; delírio; psicose causada por infecção; distúrbios de personalidade e comportamentais causados por doença, danos e disfunção cerebral.

24. Uso da reivindicação 12 ou 13, em que os distúrbios são distúrbios mentais e comportamentais causados por compostos psicoativos, mais particularmente pelo tratamento de distúrbios psicóticos residuais e com início tardio induzidos por álcool, opióides, canabinóides, cocaína, alucinógenos, outros estimulantes, incluindo cafeína, solventes voláteis e outros compostos psicoativos.

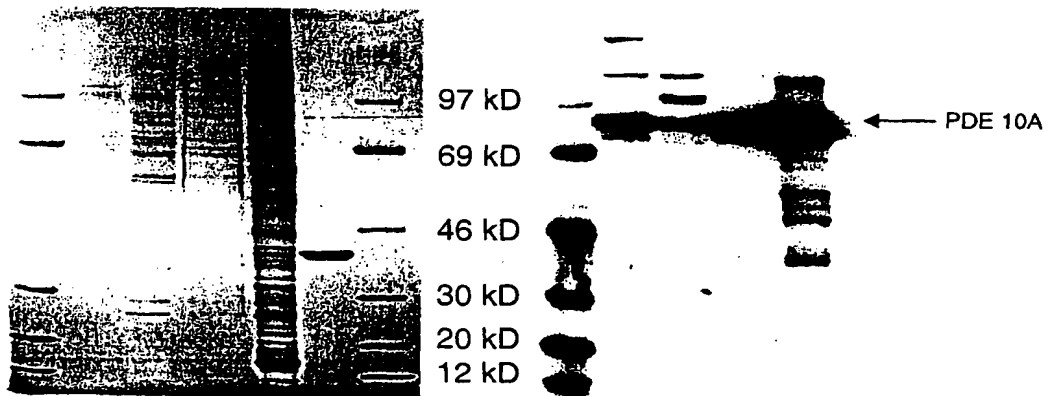
25. Uso da reivindicação 12 ou 13 para melhorar as capacidades de aprendizado e de memória em um mamífero, incluindo um ser humano.

26. Uso de qualquer uma das reivindicações 12 a 25, na medicina humana ou na medicina veterinária.

27. Composições farmacêuticas ou kits que compreendem pelo menos um composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 8 ou um composto da fórmula (IV) em combinação com pelo menos um composto farmacêuticamente ativo adicional.

28. Composições ou kits da reivindicação 27, em que o composto ativo adicional é um composto terapeuticamente ativo útil no tratamento de distúrbios do sistema nervoso central que não se baseia na inibição da PDE 10

Fig 1



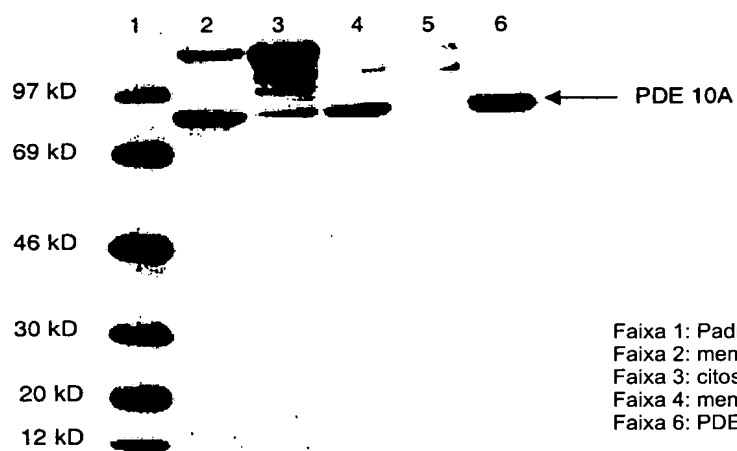
Coloração com prata

Faixa 1: Padrão de PM
Faixa 2: membrana de estriado de rato Agrupamento 6
Faixa 3: membrana de estriado de porco Agrupamento 5
Faixa 4: membrana de estriado de rato Agrupamento 7-10
Faixa 5: PDE10 recombinante/células SF21
Faixa 6: domínio catalítico de PDE10
Faixa 7: Padrão de PM

Western blot

Faixa 1: Padrão de PM
Faixa 2: membrana de estriado de rato Agrupamento 6
Faixa 3: membrana de estriado de porco Agrupamento 5
Faixa 4: membrana de estriado de rato Agrupamento 7-10
Faixa 5: PDE10 recombinante/células Sf21

Fig 2



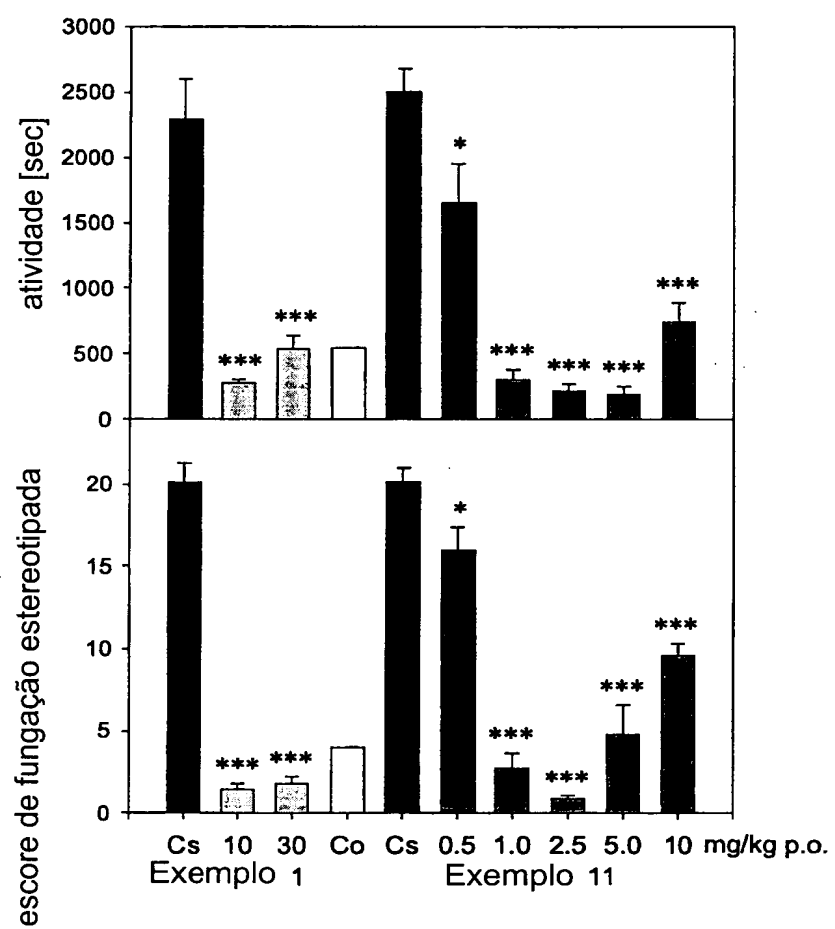
Faixa 1: Padrão de PM
Faixa 2: membrana de porquinho da Índia Agrupamento 14
Faixa 3: citosol de porquinho da Índia Agrupamento 14
Faixa 4: membrana de porco Agrupamento 15
Faixa 6: PDE10A recombinante/células Sf21

Fig 3/1

Página 1

Seção 1					
	(1) 1	10	20	30	40 56
Domínio catalítico de PDE10 de rato	(1)	-----	-----	-----	ACCTCTGA
P4-P3 de PDE10 de porquinho da Índia	(1)	-----	-----	-----	-----
P1-P2 de PDE10 de porco	(1)	TGCATCTACAGGGTTACCATGGAGAAGCTGTCCTACCACAGCATTGTGTACCGGGA			
Consenso	(1)				ACC C GA
Seção 2					
	(57) 57	70	80	90	100 112
Domínio catalítico de PDE10 de rato	(9)	GGAAATGGCAAGGCCTCATGCACTTCAACTTGCCAGCACGCATCTGCGGGACATCG			
P4-P3 de PDE10 de porquinho da Índia	(1)	-----	-----	-----	-----
P1-P2 de PDE10 de porco	(57)	AGAGTGGCAAGGCCTCATGCGCTTCAACCTTCCCGTCCGTCTTTGCAAGGAGATTG			
Consenso	(57)	GA TGGCAAGGCCTCATGC CTTCAAC T CC G CG T TGC GGA AT G			
Seção 3					
	(113) 113	120	130	140	150 168
Domínio catalítico de PDE10 de rato	(65)	AGCTATTCCACTTTGACATTGGTCCTTTTCGAGAAACATGTGGCCTGGGATCTTTGTG			
P4-P3 de PDE10 de porquinho da Índia	(1)	-----	-----	-----	-----
P1-P2 de PDE10 de porco	(113)	AATTGTTCCACTTCGACATTGGTCCTTTTGAAAACATGTGGCCTGGAATCTTTGTG			
Consenso	(113)	A T TTCCACTT GACATTGGTCCTTT GA AACATGTGGCCTGG ATCTTTGTG			
Seção 4					
	(169) 169	180	190	200	210 224
Domínio catalítico de PDE10 de rato	(121)	TACATGATCCATCGGTCTTGTGGGACATCCTGTTTTGAACCTTGAAAAATGTGCCG			
P4-P3 de PDE10 de porquinho da Índia	(1)	-----	-----	-----	-----
P1-P2 de PDE10 de porco	(169)	TATATGGTTTCATCGCTTCTGTGGGACGGCCTGCTTTGAGCTTGAAAACTGTGTG			
Consenso	(169)	TA ATG T CATCG T TGTGGGAC CCTG TTTGA CTTGAAAA TGTG CG			
Seção 5					
	(225) 225	230	240	250	260 270 280
Domínio catalítico de PDE10 de rato	(177)	TTTTATCATGTCTGTGAAGAAGAACTATAGGCGGGTTTCCTTACCACAACCTGGAAGC			
P4-P3 de PDE10 de porquinho da Índia	(1)	-----	-----	-----	-----
P1-P2 de PDE10 de porco	(225)	TTTTATCATGTCTGTGAAGAAGAACTATCGTCGGGTTTCCTTACCACAACCTGGAAGC			
Consenso	(225)	TTTTATCATGTCTGTGAAGAAGAACTATCGGCGGGTTTCCTTACCACAACCTGGAAGC			
Seção 6					
	(281) 281	290	300	310	320 336
Domínio catalítico de PDE10 de rato	(233)	ATGCAGTCACGGTGGCGCACTGCATGTACGCCATACTTCAAAACAACAATGGCCTC			
P4-P3 de PDE10 de porquinho da Índia	(46)	ATGCAGTCACGGTGGCGCACTGCATGTACGCCATACTTCAAAACAACAATGGCCTC			
P1-P2 de PDE10 de porco	(281)	ACGCGGTACGGTGGCGCACTGCATGTACGCCATCCTCCAGAACAGCCACGGGCTC			
Consenso	(281)	ATGCAGTCACGGTGGCGCACTGCATGTACGCCATACTTCAAAACAACAATGGCCTC			
Seção 7					
	(337) 337	350	360	370	380 392
Domínio catalítico de PDE10 de rato	(289)	TTCAACAGACCTTGAGCGCAAAGGCCTGCTAATTGCCTGTCTGTGCCATGACCTGGA			
P4-P3 de PDE10 de porquinho da Índia	(102)	TTCAACAGACCTTGAGCGCAAAGGCCTGCTAATTGCCTGTCTGTGCCATGACCTGGA			
P1-P2 de PDE10 de porco	(337)	TTCAACAGACCTTGAGCGCAAAGGACTGCTAATCGCGTGTCTGTGCCACGACCTGGA			
Consenso	(337)	TTCAACAGACCTTGAGCGCAAAGGCCTGCTAATTGCCTGTCTGTGCCATGACCTGGA			
Seção 8					
	(393) 393	400	410	420	430 448
Domínio catalítico de PDE10 de rato	(345)	CCACAGGGGCTTCAGTAACAGCTACCTGCAGAAATTTCGACCAACCCCTGGCTGCGT			
P4-P3 de PDE10 de porquinho da Índia	(158)	CCACAGGGGCTTCAGTAACAGCTACCTGCAGAAATTTCGACCAACCCCTGGCTGCGT			
P1-P2 de PDE10 de porco	(393)	CCACAGGGGCTTCAGCAACAGCTACCTGCAGAAATTTCGACCAACCCCTGGCTGCGT			
Consenso	(393)	CCACAGGGGCTTCAGTAACAGCTACCTGCAGAAATTTCGACCAACCCCTGGCTGCGT			

Fig 5



RESUMO

Patente de Invenção: "4-AMINO-PIRIDO[3,2-E]PIRAZINAS, USO DAS MESMAS COMO INIBIDORES DE FOSFODIESTERASE 10 E PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DAS MESMAS".

5 A presente invenção refere-se a 4-amino-pirido[3,2-e]pirazinas, a processos para a preparação das mesmas, a preparações farmacêuticas que compreendem estes compostos e ao uso farmacêutico destes compostos, que são inibidores da fosfodiesterase 10, como compostos ativos para o tratamento de doenças de mamíferos incluindo um ser humano que pode
10 ser influenciado através do uso dos compostos de acordo com a invenção para inibir a atividade da fosfodiesterase 10 no sistema nervoso central. Mais particularmente, a invenção refere-se ao tratamento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos, por exemplo, psicose e distúrbios que compreendem déficits cognitivos como sintomas.