



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

(21) **PI0707223-6 A2**

(22) Data de Depósito: 22/01/2007
(43) Data da Publicação: 26/04/2011
(RPI 2103)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 401/04
C07D 401/14
C07D 413/14
A61K 31/495
A61K 31/502

(54) Título: **COMPOSTOS DE DERIVADOS DE AMINOFTALAZINA**

(30) Prioridade Unionista: 27/01/2006 US 60/763,019

(73) Titular(es): Pfizer Products, Inc.

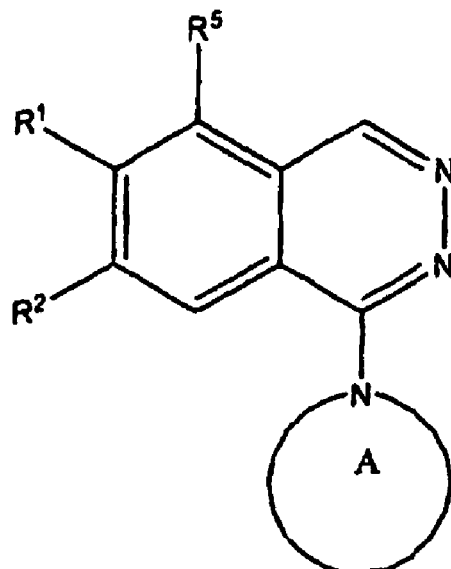
(72) Inventor(es): John Michael Humphrey

(74) Procurador(es): Nellie Anne Daniel-shores

(86) Pedido Internacional: PCT IB2007000197 de 22/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/085954 de 02/08/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTOS DE DERIVADOS DE AMINOFTALAZINA. A invenção diz respeito aos novos compostos de aminoftalazina que servem como inibidores efetivos da fosfodiesterase (PDE). A invenção também se refere aos compostos que são inibidores seletivos da PDE-10. A invenção adicionalmente refere-se aos intermediários para a preparação de tais compostos; às composições farmacêuticas que compreendem tais compostos; e ao uso de tais compostos nos métodos para tratar certos distúrbios do sistema nervoso central (SNC) ou outros. A invenção também se refere aos métodos para tratar os distúrbios neurodegenerativos e psiquiátricos, por exemplo, a psicose e os distúrbios compreendendo cognição deficiente como um sintoma. Os compostos reivindicados têm a seguinte estrutura: ou um sal farmacêuticamente aceitável deles, onde o anel A é um anel heterocíclico de 5 ou 6 elementos, substituído ou não.





"COMPOSTOS DE DERIVADOS DE AMINOFTALAZINA"

Campo da Invenção

A invenção diz respeito aos novos compostos de a-
minoftalazina que servem como inibidores efetivos da fosfo-
5 diesterase (PDE). A invenção também se refere aos compostos
que são inibidores seletivos da PDE-10. A invenção adicio-
nalmente refere-se aos intermediários para a preparação de
tais compostos; às composições farmacêuticas que compreendem
tais compostos; e ao uso de tais compostos nos métodos para
10 tratar certos distúrbios do sistema nervoso central (SNC) ou
outros. A invenção também se refere aos métodos para tratar
os distúrbios neurodegenerativos e psiquiátricos, por exem-
plo, a psicose e os distúrbios compreendendo cognição defi-
ciente como um sintoma.

15 Antecedentes da Invenção

As fosfodiesterases (PDEs) são uma classe de enzi-
mas intracelulares, envolvidas na hidrólise do monofosfato
de adenosina cíclico (cAMP) e do monofosfato de guanosina
cíclico (cGMP) para os seus respectivos monofosfatos de nu-
20 cleotídeos. Os nucleotídeos cíclicos cAMP e cGMP são sinte-
tizados pelas adenilil e guanilil ciclases, respectivamente,
e servem como mensageiros secundários em diversas vias celu-
lares.

O cAMP e o cGMP funcionam como mensageiros secun-
25 dários intracelulares que regulam um vasto grupo de proces-
sos intracelulares, particularmente nos neurônios do sistema
nervoso central. Nos neurônicos, isto inclui a ativação das
cinases dependentes de cAMP e cGMP e a fosforilação subse-

quente das proteínas envolvidas na regulação aguda da transmissão sináptica, bem como na diferenciação e sobrevivência neuronais. A complexidade da sinalização dos nucleotídeos cíclicos é indicada pela diversidade molecular das enzimas envolvidas na síntese e na degradação do cAMP e do cGMP. Existem pelo menos dez famílias de adenilil ciclases, duas de guanilil ciclases, e onze de fosfodiesterases. Além disso, os diferentes tipos de neurônios são sabidos expressarem as múltiplas isoenzimas de cada uma destas classes, e há boa evidência por compartimentalização e especificidade da função para diferentes isozimas dentro de um dado neurônio.

Um mecanismo principal para regular a sinalização do nucleotídeo cíclico é por catabolismo do nucleotídeo cíclico catalisado pela fosfodiesterase. Existem 11 famílias conhecidas de PDEs codificadas por 21 genes diferentes. Cada gene tipicamente produz múltiplas variantes de emendas que adicionalmente contribuem para a diversidade da enzima. As famílias de PDE são distinguidas funcionalmente com base na especificidade do substrato pelo nucleotídeo cíclico, no(s) mecanismo(s) de regulação, e na sensibilidade aos inibidores. Além disso, as PDEs são expressas diferencialmente por todo o organismo, incluindo no sistema nervoso central. Como um resultado destas atividades enzimáticas distintas, e da localização, diferentes isozimas de PDEs podem apresentar funções fisiológicas distintas. Além disso, os compostos que podem inibir seletivamente as famílias ou as isozimas de PDE distintas podem oferecer benefícios terapêuticos particulares, menos efeitos colaterais, ou ambos.

A PDE10 é identificada como uma família única com base na sequência de aminoácidos primária e na atividade enzimática distinta. O exame da homologia dos bancos de dados de EST revelou a PDE10A de camundongo como o primeiro membro da família PDE10 de PDEs (Fujishige e col., J. Biol. Chem. 274:18438-18445, 1999; Loughney, K. e col., Gene 234:109-117, 1999). O homólogo de murino também foi clonado (Soderling, S. e col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:7071-7076, 1999) e as variantes de emendas N terminais dos genes tanto de ratos quanto humanos foram identificadas (Kotera, J. e col., Biochem. Biophys. Res. Comm. 261:551-557, 1999; Fujishige, K. e col., Eur. J. Biochem. 266:1118-1127, 1999). Há um alto grau de homologia através das espécies. A PDE10A1 de camundongo é uma proteína de 779 aminoácidos que hidrolisa tanto o cAMP quanto o cGMP para AMP e GMP, respectivamente. A afinidade da PDE10 pelo cAMP ($K_m = 0,05 \mu M$) é maior do que pelo cGMP ($K_m = 3 \mu M$). Entretanto, a $V_{m\acute{a}x}$ aproximadamente 5 vezes maior pelo cGMP sobre o cAMP resultou na sugestão que a PDE10 é uma GMPase única inibida pelo cAMP (Fujishige e col., J. Biol. Chem. 274:18438-18445, 1999).

A PDE10 também está localizada de modo único nos mamíferos em relação às outras famílias de PDEs. O mRNA para a PDE10 é altamente expresso somente nos testículos e no cérebro (Fujishige, K. e col., Eur J Biochem. 266:1118-1127, 1999; Soderling, S. e col., Proc. Natl. Acad. Sci. 96:7071-7076, 1999; Loughney, K. e col., Gene 234:109-117, 1999). Estes estudos iniciais indicaram que dentro do cérebro a expressão da PDE10 é mais alta no estriado (núcleo caudado e

putâmen), no n. acumbente, e no tubérculo olfatório. Mais recentemente, uma análise detalhada foi feita do padrão de expressão no cérebro de roedor do mRNA para PDE10 (Seeger, T.F. e col., Abst. Soc. Neurosci. 26:345.10, 2000) e da
5 proteína de PDE10 (Menniti, F.S., Stick, C.A., Seeger, T.F., e Ryan, A.M., Immunohistochemical localization of PDE10 in the rat brain. William Harvey Research Conference 'Phosphodiesterase in Health and Disease', Porto, Portugal, 5-7 de dez. de 2001).

10 A Publicação de Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº 2003/0032579 divulga um método para tratar certos distúrbios neurológicos e psiquiátricos com o inibidor seletivo da PDE10 papaverina. Em particular, o método refere-se aos distúrbios psicóticos, tais como a esquizofrenia, os
15 distúrbios delirantes e a psicose induzida por drogas; aos distúrbios de ansiedade, tais como o distúrbio do pânico e obsessivo-compulsivo; e aos distúrbios de movimento, incluindo a doença de Parkinson e a doença de Huntington.

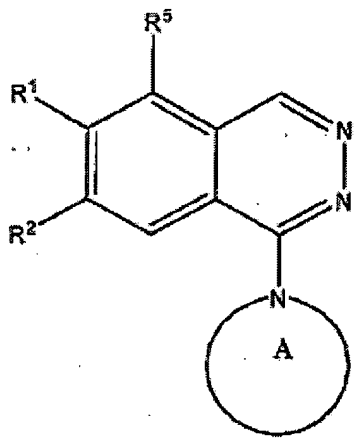
Em sua função como mensageiros secundários nos eventos de sinalização intracelular, o cAMP e o cGMP afetam
20 um amplo grupo de processos, incluindo a neurotransmissão e a ativação da enzima. Os níveis intracelulares destas substâncias químicas são largamente mantidos por duas classes de enzimas em resposta a outros estímulos celulares. As primeiras destas enzimas, as adenilil e guanilil ciclases, catalisam a formação de cAMP e cGMP, desse modo elevando a sua
25 concentração e ativando certos eventos de sinalização. A segunda classe de enzimas, as fosfodiesterases (PDE's), ca-

talisa a degradação do cAMP e do cGMP, o que resulta na terminação do sinal.

O aumento do sinal via elevação da concentração de nucleotídeo cíclico pode ser induzido através do emprego de inibidores da PDE. A presente invenção descreve o uso de tais inibidores da PDE como terapias para a prevenção ou o tratamento de doenças ligadas aos processos de sinalização de células anormais, e refere-se aos compostos descritos abaixo.

Resumo da Invenção

A invenção refere-se aos compostos tendo a seguinte fórmula, indicada neste documento como fórmula I:



ou um sal farmacêuticamente aceitável deles,

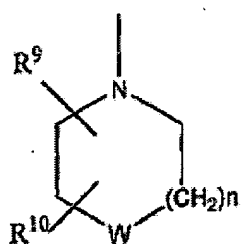
onde o anel A é um anel heterocíclico de 5 ou 6 elementos substituído por pelo menos um R⁶ e pelo menos um R⁷,

onde R¹, R² e R⁵ são, cada um, independentemente H, halogênio, -CN, -COOH, -COOR³, -CONR³R⁴, -COR²⁰, -NR³R⁴, -NHCOR²⁰, -OH, arila de C₆-C₁₀, heteroarila de 5-10 elementos, alquila de C₁-C₆, haloalquila de C₁-C₆, alquenila de C₂-C₆,

alquinila de C₂-C₆, alcóxi de C₁-C₆, alquenilóxi de C₂-C₆ ou
 cicloalquila de C₃-C₈; ou, quando R¹, R² e R⁵ forem indepen-
 dentemente alcóxi de C₁-C₆, alquenilóxi de C₂-C₆, alquila de
 C₁-C₆, alquenila de C₂-C₆ ou alquinila de C₂-C₆, R¹ e R² ou R¹
 5 e R⁵ podem opcionalmente ser unidos para formar um anel de 5
 a 8 elementos;

onde R³ e R⁴ são, cada um, independentemente H, al-
 quila de C₁-C₆ heteroarila de 5-10 elementos ou arila de C₆-
 C₁₀, onde a dita heteroarila ou arila pode ser opcionalmente
 10 substituída com um ou mais grupos alquila de C₁-C₆ ou halo;

onde cada R⁶ é independentemente H, halogênio, -
 COOR³, -CONR³R⁴, -COR²⁰, -NR³R⁴, -OH, hidroxialquila de C₁-C₆ -
 HNCOOR³, -CN, -HNCONHR⁴, alquila de C₁-C₆, alcóxi de C₁-C₆,
 arila de C₆-C₁₀, -O-alquileno de C₁-C₆-heteroarila de 5-8 e-
 15 lementos, -O-alquileno de C₁-C₆-arila de C₆-C₁₀, -alquileno
 de C₁-C₆-O-heteroarila de 5-8 elementos, -alquileno de C₁-C₆-
 O-arila de C₆-C₁₀ ou



onde n é 0 ou 1;

20 W é carbono, oxigênio ou NR⁸, onde R⁸ é hidrogênio
 ou alquila de C₁-C₆, e quando W for carbono, ele pode ser
 opcionalmente substituído por halogênio, -CN, -COOH, -COOR³,
 -CONR³R⁴, -COR²⁰, -NR³R⁴, -NHCOR²⁰, -OH, arila de C₆-C₁₀, hete-
 roarila de 5-10 elementos, alquila de C₁-C₆, haloalquila de
 25 C₁-C₆, alquenila de C₂-C₆, alquinila de C₂-C₆, alquilóxi de

C_1-C_6 , alquênílóxi de C_2-C_6 ou cicloalquila de C_3-C_8 ; e onde a dita alquila, arila ou heteroarila de R^6 pode ser opcionalmente substituída por alquila de C_1-C_8 , cicloalquila de C_3-C_8 , alcóxi de C_1-C_8 , halogênio, $-OH$, e haloalquila de C_1-C_8 ;

5 onde R^9 e R^{10} são independentemente hidrogênio ou alquila de C_1-C_8 ;

 ou R^9 e R^{10} podem opcionalmente combinar-se para formar um anel cíclico;

 onde cada R^7 é independentemente R^{11} , $-R^{18}-R^{11}$ ou -
10 OR^{11} ;

 onde R^{11} é hidrogênio, fenila, naftila, ou um anel de heteroarila de 5 a 6 elementos, opcionalmente fundido a um grupo benzo ou anel de heteroarila, contendo de um a quatro heteroátomos selecionados a partir de oxigênio, nitrogênio e enxofre, com a condição que o dito anel de heteroarila não possa conter dois átomos de oxigênio adjacentes ou dois átomos de enxofre adjacentes, e onde cada da fenila, naftila, heteroarila ou anéis de heteroarila benzo-fundidos precedentes pode opcionalmente ser substituído com de um a três
15 substituintes independentemente selecionados a partir de alquila de C_1-C_8 , cicloalquila de C_3-C_8 , alcóxi de C_1-C_8 , halogênio, $-CN$, $-OH$, arila de C_6-C_{10} , heteroarila de 5-10 elementos, haloalquila de C_1-C_8 , hidroxialquila de C_1-C_8 , alcóxi de C_1-C_8 -alquila de C_1-C_8 , hidroxícicloalquila de C_3-C_8 , cicloal-
20 cóxi de C_3-C_8 , alcóxi de C_1-C_8 -cicloalquila de C_3-C_8 , heterocicloalquila de C_3-C_8 , hidroxietercicloalquila de C_3-C_8 , e alcóxi de C_1-C_8 -heterocicloalquila, onde cada porção de cicloalquila ou heterocicloalquila pode ser independentemente
25

substituída com de um a três halogênios, grupos alquila de C_1-C_6 ou benzila; ou

quando R^{11} for anel de fenila, naftila, ou heteroarila, cada anel pode ser opcionalmente substituído com um a
 5 três substituintes independentemente selecionados a partir de (a) lactona formada a partir de $-(CH_2)_tOH$ com um orto $-COOH$, onde t é um, dois ou três; (b) $-CONR^{14}R^{15}$ ou $-alquileo$ de $C_0-C_6-NR^{14}R^{15}$, onde R^{14} e R^{15} são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, alquila de C_1-C_8 e
 10 benzila, ou R^{14} e R^{15} , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de heteroalquila de 5-7 elementos que pode conter de zero a três heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio, enxofre e oxigênio, além do nitrogênio do grupo $-CONR^{14}R^{15}$, onde quando quaisquer dos ditos heteroátomos for o nitrogênio, ele pode ser opcionalmen-
 15 te substituído com alquila de C_1-C_8 ou benzila, com a condição que o dito anel não possa conter dois átomos de oxigênio adjacentes ou dois átomos de enxofre adjacentes; (c) $-(CH_2)_vNCOR^{16}R^{17}$, onde v é zero, um, dois ou três, e $-COR^{16}$ e
 20 R^{17} considerados juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados podem formar um anel de lactam de 4 a 6 elementos; ou

quando R^{11} for heteroarila, ele pode ser opcionalmente fundido ao anel A e opcionalmente substituído com $-NR^{12}R^{13}$;
 25

onde R^{12} , R^{13} , R^{16} e R^{17} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila de C_1-C_6 , e arila de C_6-C_{10} ;

onde R^{18} é $-alquileo$ de C_1-C_3 ou $-N(R_{19})-$; onde o

dito alquileno pode ser opcionalmente substituído por alquila de C₁-C₈, cicloalquila de C₃-C₈, alcóxi de C₁-C₈, halogênio, -OH, ou haloalquila de C₁-C₈;

R¹⁹ é hidrogênio ou alquila de C₁-C₆; e

5 onde cada R²⁰ é independentemente alquila de C₁-C₈, cicloalquila de C₃-C₈, alcóxi de C₁-C₈, haloalquila de C₁-C₈, hidroxialquila de C₁-C₈, alcóxi de C₁-C₈-alquila de C₁-C₈, hidroxicicloalquila de C₃-C₈, cicloalcóxi de C₃-C₈, alcóxi de C₁-C₈-cicloalquila de C₃-C₈, heterocicloalquila de C₃-C₈, ari-
10 la de C₆-C₁₀ ou heteroarila de 5-10 elementos.

Descrição Detalhada da Invenção

Os compostos da Fórmula I podem ter centros ópticos e, portanto, podem ocorrer em diferentes configurações enantioméricas e diastereoisoméricas. A presente invenção
15 inclui todos os enantiômeros, diastereoisômeros, e outros estereoisômeros de tais compostos da Fórmula I, bem como os compostos racêmicos e as misturas racêmicas e outras misturas de seus estereoisômeros.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos
20 de Fórmula I incluem os seus sais de adição de ácidos e de bases.

Os sais de adição de ácidos adequados são formados a partir de ácidos que formam sais não tóxicos. Os exemplos incluem, porém não estão limitados aos sais de acetato, adi-
25 pato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bissulfato/sulfato, borato, cansilato, citrato, ciclamato, adisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gliconato, glicuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, cloridrato/cloreto,

bromidrato/brometo, iodidrato/iodeto, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mandelatos mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogeno fosfato/diidrogeno
5 fosfato, piroglutamato, salicilato, sacarato, estearato, succinato, sulfonato, estanato, tartarato, tosilato, trifluoracetato e xinofoato.

Os sais de base adequados são formados a partir de bases que formam sais não tóxicos. Os exemplos incluem, porém não estão limitados aos sais de alumínio, arginina, ben-
10 zatina, cálcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnésio, meglumina, olamina, potássio, sódio, trometamina e zinco.

Os hemissais de ácidos e bases podem também ser
15 formados, por exemplo, os sais de hemissulfato e hemicálcio.

Quanto a uma revisão sobre os sais adequados, ver o Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, por Stahl e Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos
20 de Fórmula I podem ser preparados por um ou mais de três métodos:

(i) por reação do composto de Fórmula I com o ácido ou a base desejada;

(ii) por remoção de um grupo protetor instável a
25 ácido ou base de um precursor adequado do composto de Fórmula I ou por abertura de anel de um precursor cíclico adequado, por exemplo, uma lactona ou lactam, usando o ácido ou a base desejada; ou

(iii) por conversão de um sal do composto de Fórmula I em um outro por reação com um ácido ou uma base apropriada ou por meio de uma coluna de troca iônica adequada.

Todas as três reações são tipicamente efetuadas em
5 solução. O sal resultante pode precipitar e ser coletado por filtração ou pode ser recuperado por evaporação do solvente. O grau de ionização no sal resultante pode variar de completamente ionizado até quase não ionizado.

Os compostos da invenção podem existir em uma variedade de estados sólidos, variando de inteiramente amorfos
10 até inteiramente cristalinos. O termo 'amorfo' refere-se a um estado no qual o material não tem uma ordem longa de variação no nível molecular e, dependendo da temperatura, pode exibir as propriedades físicas de um sólido ou de um líquido.
15 Tipicamente, tais materiais não dão padrões diferentes de difração de raios X e, embora exibindo as propriedades de um sólido, são mais formalmente descritos como um líquido. Com o aquecimento, ocorre uma mudança de propriedades de sólido para líquido, que é caracterizada por uma mudança de estado,
20 tipicamente segunda ordem ('transição vítrea'). O termo 'cristalino' refere-se a uma fase sólida na qual o material tem uma estrutura interna de ordem regular no nível molecular e dá um padrão diferente de difração de raios X com picos definidos. Tais materiais, quando aquecidos suficientemente,
25 também exibirão as propriedades de um líquido, porém a mudança de sólido para líquido é caracterizada por uma mudança de fase, tipicamente primeira ordem ('ponto de fusão').

Os compostos da invenção podem também existir nas

formas não solvatadas e solvatadas. O termo 'solvato' é usado neste documento para descrever um complexo molecular compreendendo o composto da invenção e uma ou mais moléculas de solventes farmacêuticamente aceitáveis, por exemplo, o etanol. O termo 'hidrato' é empregado quando o dito solvente for a água.

O sistema de classificação atualmente aceito para os hidratos orgânicos é um que define os hidratos de locais isolados, canais, ou coordenados ao íon de metal - ver Polymorphism in Pharmaceutical Solids, por K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Os hidratos de locais isolados são uns nos quais as moléculas de água estão isoladas do contato direto uma com a outra por moléculas orgânicas intermediárias. Nos hidratos de canais, as moléculas de água estão situadas em canais de estrutura molecular, onde elas estão próximas a outras moléculas de água. Nos hidratos coordenados ao íon de metal, as moléculas de água estão ligadas ao íon de metal.

Quando o solvente ou a água estiver firmemente ligada, o complexo terá uma estequiometria bem definida, independente da umidade. Quando, entretanto, o solvente ou a água estiver fracamente ligada, como nos solvatos de canais e compostos higroscópicos, o teor de água/solvente será dependente das condições de umidade e secagem. Em tais casos, a não estequiometria será a regra.

Os compostos da invenção podem também existir em um estado mesomórfico (mesofase ou cristal líquido), quando submetidos a condições adequadas. O estado mesomórfico é

intermediário entre o estado cristalino verdadeiro e o estado líquido verdadeiro (fundido ou solução). O mesomorfismo que surge como o resultado de uma mudança na temperatura é descrito como 'termotrópico' e aquele resultante da adição de um segundo componente, tal como a água ou um outro solvente, é descrito como 'liotrópico'. Os compostos que têm o potencial de formar mesofases liotrópicas são descritos como 'anfifílicos' e consistem em moléculas que possuem um grupo de extremidade polar iônico (tal como $\text{-COO}^-\text{Na}^+$, $\text{-COO}^-\text{K}^+$, ou $\text{-SO}_3^-\text{Na}^+$) ou não-iônico (tal como $\text{-N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$). Quanto a mais informação, ver Crystals and the Polarizing Microscope, por N. H. Hartshorne e A. Stuart, 4ª Edição (Edward Arnold, 1970).

A seguir, todas as referências aos compostos de Fórmula I incluem as referências aos seus sais, solvatos, complexos de múltiplos componentes e cristais líquidos e aos solvatos, complexos de múltiplos componentes e cristais líquidos dos seus sais.

Os compostos da invenção incluem os compostos de Fórmula I como antes definidos, incluindo todos os seus polimorfos e constituições físicas de cristais, os seus pró-medicamentos e isômeros (incluindo os isômeros ópticos, geométricos e tautoméricos) como a seguir definidos e os compostos isotopicamente marcados de Fórmula I.

Em uma modalidade da presente invenção, o anel A é piperidina ou pirrolidina.

Em uma outra modalidade da presente invenção, R^1 e R^2 são, cada um, independentemente alcóxi de $\text{C}_1\text{-C}_4$ ou metóxi.

Em uma outra modalidade da presente invenção, R^7 é R^{11} e R^{11} é fenila opcionalmente substituída por alcóxi de C_1-C_6 , alquila de C_1-C_5 , $-CN$, $-OH$, fenila ou alcóxi de C_1-C_6 substituído com 1 a 3 halogênios.

5 Em uma outra modalidade da presente invenção, R_7 é $-OR^{11}$ e R^{11} é naftila ou naftila substituída por alcóxi de C_1-C_6 ou alquila de C_1-C_6 .

Em uma outra modalidade da presente invenção, R^7 é $-OR^{11}$ e R^{11} é heteroarila de 5 ou 6 elementos.

10 Em uma outra modalidade da presente invenção, onde R^6 é alquilóxi de C_1-C_6 ou $-OH$.

Em uma outra modalidade da presente invenção, R^6 é $-NR^3R^4$, e R^3 e R^4 são, cada um, independentemente alquila de C_1-C_3 .

15 Em uma outra modalidade da presente invenção, onde R^1 e R^2 são, cada um, independentemente alcóxi de C_1-C_6 , R^7 é R^{11} e R^{11} é fenila ou fenila substituída e R^6 é alcóxi de C_1-C_6 ou $-OH$.

20 Em uma outra modalidade, R^6 e R^7 não podem, ambos, ser hidrogênio.

Conforme indicado, os assim chamados 'pró-medicamentos' dos compostos de Fórmula I estão também dentro do escopo da invenção. Assim, certos derivados dos compostos de Fórmula I, os quais podem ter pouca ou nenhuma atividade farmacológica por si só, podem, quando administrados no, ou ao, corpo, ser convertidos nos compostos de Fórmula I tendo a atividade desejada, por exemplo, através de clivagem hidrolítica. Tais derivados são referidos como 'pró-

25

medicamentos'. Informação adicional sobre o uso de pró-medicamentos pode ser encontrada em Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi e W. Stella) e Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Os pró-medicamentos de acordo com a invenção podem, por exemplo, ser produzidos por substituição das funcionalidades apropriadas, presentes nos compostos de Fórmula I, por certas porções, conhecidas para aqueles versados na técnica como 'pró-porções', conforme descrito, por exemplo, em Design of Prodrugs por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Alguns exemplos dos pró-medicamentos de acordo com a invenção incluem, porém não estão limitados a,

(i) onde o composto de Fórmula I contiver uma funcionalidade ácido carboxílico ($-\text{COOH}$), um éster dele, por exemplo, um composto onde o hidrogênio da funcionalidade ácido carboxílico do composto de Fórmula (I) for substituído por alquila de $\text{C}_1\text{-C}_8$;

(ii) onde o composto de Fórmula I contiver uma funcionalidade álcool ($-\text{OH}$), um éter dele, por exemplo, um composto onde o hidrogênio da funcionalidade álcool do composto de Fórmula I é substituído por alcanoiloximetila de $\text{C}_1\text{-C}_6$; e

(iii) onde o composto de Fórmula I contiver uma funcionalidade amino primário ou secundário ($-\text{NH}_2$ ou $-\text{NHR}$, onde $\text{R} \neq \text{H}$), uma amida dele, por exemplo, um composto onde, conforme possa ser o caso, um ou ambos os hidrogênios da

funcionalidade amino do composto de Fórmula I são substituídos por alcanoíla de C₁-C₁₀.

Os exemplos adicionais de grupos de substituição de acordo com os exemplos precedentes e os exemplos de outros tipos de pró-medicamentos podem ser encontrados nas referências antes mencionadas.

Além disso, certos compostos de Fórmula I podem, eles próprios, atuar como pró-medicamentos de outros compostos de Fórmula I.

Também estão incluídos no escopo da invenção os metabólitos dos compostos de Fórmula I, ou seja, os compostos formados *in vivo* com a administração do fármaco. Alguns exemplos de metabólitos de acordo com a invenção incluem, porém não estão limitados a,

(i) onde o composto de Fórmula I contiver um grupo metila, um derivado de hidroximetila dele ($-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$);

(ii) onde o composto de Fórmula I contiver um grupo alcóxi, um derivado de hidróxi dele ($-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$);

(iii) onde o composto de Fórmula I contiver um grupo amino terciário, um derivado de amino secundário dele ($-\text{NR}^1\text{R}^2 \rightarrow -\text{NHR}^1$ ou $-\text{NHR}^2$);

(iv) onde o composto de Fórmula I contiver um grupo amino secundário, um derivado primário dele ($-\text{NHR}^1 \rightarrow -\text{NH}_2$);

(v) onde o composto de Fórmula I contiver uma porção fenila, um derivado de fenol dele ($-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$); e

(vi) onde o composto de Fórmula I contiver um grupo amida, um derivado de ácido carboxílico dele ($-\text{CONH}_2 \rightarrow \text{COOH}$);

Os compostos de Fórmula I contendo um ou mais átomos de carbono assimétricos podem existir como dois ou mais estereoisômeros. Onde um composto de Fórmula I contiver um grupo alquenila ou alquenileno, os isômeros geométricos *cis/trans* (ou *Z/E*) são possíveis. Onde os isômeros estruturais forem interconvertíveis via uma barreira de energia baixa, o isomerismo tautomérico ('tautomerismo') pode ocorrer. Este pode tomar a forma de tautomerismo de próton nos compostos de Fórmula I contendo, por exemplo, um grupo imino, ceto, ou oxima, ou o assim chamado tautomerismo de valência nos compostos que contêm uma porção aromática. Segue-se que um único composto pode exibir mais do que um tipo de isomerismo.

Estão incluídos no escopo da presente invenção todos os estereoisômeros, isômeros geométricos e formas tautoméricas dos compostos de Fórmula I, incluindo os compostos que exibem mais do que um tipo de isomerismo, e as misturas de um ou mais deles. Também estão incluídos os sais de adição de ácidos ou de bases onde o contra-íon for opticamente ativo, por exemplo, o *D*-lactato ou a *L*-lisina, ou racêmico, por exemplo, o *DL*-tartarato ou a *DL*-arginina.

Os isômeros *cis/trans* podem ser separados por técnicas convencionais, bastante conhecidas para aqueles versados na técnica, por exemplo, cromatografia e cristalização fracionária.

As técnicas convencionais para a preparação/o isolamento dos enantiômeros individuais incluem a síntese quiral a partir de um precursor opticamente puro, adequado, ou

a resolução do racemato (ou do racemato de um sal ou derivado) usando, por exemplo, a cromatografia líquida de alta pressão quiral (HPLC).

Alternativamente, o racemato (ou um precursor racêmico) pode ser reagido com um composto opticamente ativo, adequado, por exemplo, um álcool, ou, no caso onde o composto de Fórmula I contém uma porção ácida ou básica, uma base ou um ácido, tal como a 1-feniletilamina ou o ácido tartárico. A mistura diastereoisomérica resultante pode ser separada por cromatografia e/ou cristalização fracionária e um ou ambos os diastereoisômeros convertidos no(s) enantiômero(s) puro(s) correspondente(s) por meios bastante conhecidos para uma pessoa versada.

Os compostos quirais da invenção (e os seus precursores quirais) podem ser obtidos na forma enantiomericamente enriquecida usando a cromatografia, tipicamente a HPLC, sobre uma resina assimétrica, com uma fase móvel consistindo em um hidrocarboneto, tipicamente o heptano ou o hexano, contendo de 0 a 50% em volume de isopropanol, tipicamente de 2% a 20%, e de 0 a 5% em volume de uma alquilamina, tipicamente 0,1% de dietilamina. A concentração do eluato proporciona a mistura enriquecida.

Quando qualquer racemato cristalizar-se, são possíveis cristais de dois tipos diferentes. O primeiro tipo é o composto racêmico (racemato verdadeiro) referido acima, onde uma forma homogênea do cristal é produzida contendo ambos os enantiômeros em quantidades equimolares. O segundo tipo é a mistura ou conglomerado racêmico, onde duas formas

de cristal são produzidas em quantidades equimolares, cada uma compreendendo um único enantiômero.

Embora ambas as formas de cristal presentes em uma mistura racêmica tenham propriedades físicas idênticas, elas
5 podem ter propriedades físicas diferentes comparadas ao racemato verdadeiro. As misturas racêmicas podem ser separadas por práticas convencionais, conhecidas para aqueles versados na técnica - ver, por exemplo, Stereochemistry of Organic Compounds, por E. L. Eliet e S. H. Wilen (Wiley, 1994).

10 A presente invenção inclui todos os compostos de Fórmula I isotopicamente marcados, farmaceuticamente aceitáveis, onde um ou mais átomos são substituídos por átomos tendo o mesmo número atômico, porém uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou do número de
15 massa que predomina na natureza.

Os exemplos de isótopos adequados para a inclusão nos compostos da invenção incluem, porém não estão limitados aos isótopos de hidrogênio, tais como ^2H and ^3H , carbono, tais como ^{11}C , ^{13}C e ^{14}C , cloro, tais como ^{36}Cl , flúor, tais
20 como ^{18}F , iodo, tais como ^{123}I e ^{125}I , nitrogênio, tais como ^{13}N e ^{15}N , oxigênio, tais como ^{15}O , ^{17}O e ^{18}O , fósforo, tais como ^{32}P , e enxofre, tais como ^{35}S .

Certos compostos de Fórmula I isotopicamente marcados, por exemplo, aqueles que incorporam um isótopo radioativo, são úteis em estudos de distribuição de fármaco e/ou
25 de substrato para o tecido. Os isótopos radioativos trítio, ^3H , e carbono-14, i.e., ^{14}C , são particularmente úteis para este propósito, em vista de sua facilidade de incorporação e

meios de detecção disponíveis.

A substituição com isótopos mais pesados, tais como o deutério, i.e., ^2H , pode proporcionar certas vantagens terapêuticas que resultam da maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia-vida *in vivo* aumentada ou exigências redu-
zidas de dosagens, e, portanto, pode ser preferida em algumas circunstâncias.

A substituição com isótopos emissores de pósitrons, tais como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O e ^{13}N , pode ser útil em estudos de Topografia de Emissão de Pósitrons (PET) para examinar a ocupação do receptor de substrato.

Os compostos de Fórmula I isotopicamente marcados podem, em geral, ser preparados por práticas convencionais, conhecidas para aqueles versados na técnica, ou por processos análogos àqueles descritos nos Exemplos que acompanham e nas Preparações, usando um reagente isotopicamente marcado, apropriado, no lugar do reagente não marcado, anteriormente empregado.

Os solvatos farmacêuticamente aceitáveis, de acordo com a invenção, incluem aqueles onde o solvente de cristalização pode ser isotopicamente substituído, p.ex., D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Esta invenção também diz respeito a uma composição farmacêutica para o tratamento de certos distúrbios e condições psíquicas, tais como a esquizofrenia, os distúrbios delirantes e a psicose induzida por droga; dos distúrbios de ansiedade, tais como o distúrbio do pânico e obsessivo-compulsivo; e dos distúrbios de movimento, incluindo a doen-

ça de Parkinson e a doença de Huntington, compreendendo uma quantidade de um composto de fórmula I, efetiva na inibição da PDE 19,

Em uma outra modalidade, esta invenção refere-se a
5 uma composição farmacêutica para o tratamento de distúrbios e condições psicóticas, tais como a esquizofrenia, os distúrbios delirantes e a psicose induzida por droga; distúrbios de ansiedade, tais como o distúrbio do pânico e obsessivo-compulsivo; e distúrbios de movimento, incluindo a do-
10 ença de Parkinson e a doença de Huntington, compreendendo uma quantidade de um composto de fórmula I, efetiva no tratamento do dito distúrbio ou condição.

Os exemplos de distúrbios psicóticos que podem ser tratados de acordo com a presente invenção incluem, porém
15 não estão limitados à esquizofrenia, por exemplo, do tipo paranóico, desorganizado, catatônico, indiferenciado, ou residual; distúrbio esquizofreniforme; distúrbio esquizoafetivo, por exemplo, do tipo delirante ou do tipo depressivo; distúrbio delirante; distúrbio psicótico induzido por substância, por exemplo, psicose induzida por álcool, anfetamina,
20 cannabis, cocaína, alucinógenos, inalantes, opióides, ou fenciclidina; distúrbio de personalidade do tipo paranóico; e distúrbio de personalidade do tipo esquizóide.

Os exemplos de distúrbios de movimento que podem
25 ser tratados de acordo com a presente invenção incluem, porém não estão limitados à doença de Huntington e discinesia associada com terapia de agonista de dopamina, doença de Parkinson, síndrome das pernas inquietas, e tremor essencial.

Os outros distúrbios que podem ser tratados de acordo com a presente invenção são os distúrbios obsessivos/compulsivos, a síndrome de Tourette e outros distúrbios de cacoetes.

5 Em uma outra modalidade, esta invenção refere-se a um método para tratar um distúrbio ou condição de ansiedade em um mamífero, método este que compreende administrar ao dito mamífero uma quantidade de um composto de fórmula I, efetiva na inibição da PDE 10.

10 Esta invenção também proporciona um método para tratar um distúrbio ou condição de ansiedade em um mamífero, método este que compreende administrar ao dito mamífero uma quantidade de um composto de fórmula I, efetiva no tratamento do dito distúrbio ou condição.

15 Os exemplos de distúrbios de ansiedade que podem ser tratados de acordo com a presente invenção incluem, porém não estão limitados ao, distúrbio do pânico, agorafobia; fobia específica; fobia social; distúrbio obsessivo-compulsivo; distúrbio do estresse pós-traumático; distúrbio
20 do estresse agudo; e distúrbio de ansiedade generalizada.

 Esta invenção adicionalmente proporciona um método de tratar uma dependência por droga, por exemplo, uma dependência por álcool, anfetamina, cocaína, ou opiato, em um mamífero, incluindo um ser humano, método este que compreende
25 administrar ao dito mamífero uma quantidade de um composto de fórmula I efetiva no tratamento da dependência por droga.

 Esta invenção também proporciona um método para tratar uma dependência por droga, por exemplo, uma dependên-

cia por álcool, anfetamina, cocaína, ou opiato, em um mamífero, incluindo um ser humano, método este que compreende administrar ao dito mamífero uma quantidade de um composto de fórmula I efetiva na inibição de PDE10.

5 Uma "dependência por droga", conforme usada aqui, significa um desejo anormal por uma droga e é geralmente caracterizada por distúrbios motivacionais, tais como uma compulsão por tomar a droga desejada e episódios de desejo intenso pela droga.

10 A invenção adicionalmente proporciona um método de tratar um distúrbio que compreende, como um sintoma, uma deficiência na atenção e/ou na cognição em um mamífero, incluindo um ser humano, método este que compreende administrar ao dito mamífero uma quantidade de um composto de fórmula I
15 efetiva no tratamento do dito distúrbio.

 Esta invenção também proporciona um método de tratar um distúrbio ou condição que compreende, como um sintoma, uma deficiência na atenção e/ou na cognição em um mamífero, incluindo um ser humano, método este que compreende adminis-
20 trar ao dito mamífero uma quantidade de um composto de fórmula I efetiva na inibição da PDE10.

 Esta invenção também proporciona um método de tratar um distúrbio ou condição que compreende, como um sintoma, uma deficiência na atenção e/ou na cognição em um mamífero,
25 incluindo um ser humano, método este que compreende administrar ao dito mamífero uma quantidade de um composto de fórmula I efetiva no tratamento do dito distúrbio ou condição.

 A expressão "deficiência na atenção e/ou na cogni-

ção", conforme usada neste documento em "distúrbio que compreende, como um sintoma, uma deficiência na atenção e/ou na cognição", refere-se a um funcionamento subnormal em um ou mais aspectos cognitivos, tais como a memória, o intelecto, ou a capacidade de aprendizado e lógica, em um indivíduo particular em relação aos outros indivíduos dentro da mesma população de idade geral. A "deficiência na atenção e/ou na cognição" também se refere a uma redução em qualquer funcionamento do indivíduo particular em um ou mais aspectos cognitivos, por exemplo, conforme ocorre no declínio cognitivo relacionado à idade.

Os exemplos de distúrbios que compreendem, como um sintoma, uma deficiência na atenção e/ou na cognição, que podem ser tratados de acordo com a presente invenção, são a demência, por exemplo, a doença de Alzheimer, a demência de múltiplos infartos, a demência alcoólica ou outra demência relacionada a drogas, a demência associada com tumores intracranianos ou trauma cerebral, a demência associada com a doença de Huntington ou a doença de Parkinson, ou a demência relacionada à AIDS; o delírio; o distúrbio amnésico; o distúrbio do estresse pós-traumático; o retardo mental; um distúrbio de aprendizado, por exemplo, o distúrbio de leitura, o distúrbio de matemática, ou um distúrbio de expressão escrita; o distúrbio de déficit de atenção/hiperatividade; e o declínio cognitivo relacionado à idade.

Esta invenção também proporciona um método de tratar um distúrbio de humor ou episódio de humor em um mamífero, incluindo um ser humano, compreendendo administrar ao

dito mamífero uma quantidade de um composto de fórmula I, efetiva no tratamento do dito distúrbio ou episódio.

Esta invenção também proporciona um método de tratar um distúrbio de humor ou episódio de humor em um mamífero, incluindo um ser humano, compreendendo administrar ao
5 dito mamífero uma quantidade de um composto de fórmula I, efetiva na inibição da PDE10.

Os exemplos de distúrbios de humor e episódios de humor, que podem ser tratados de acordo com a invenção, incluem, porém não estão limitados ao episódio depressivo maior do tipo brando, moderado ou grave, um episódio de humor maníaco ou misto, um episódio de humor hipomaniaco; um episódio depressivo com características atípicas; um episódio depressivo com características melancólicas; um episódio depressivo com características catatônicas; um episódio de humor com início pós-parto; depressão pós-acidente vascular cerebral; distúrbio depressivo maior; distúrbio distímico; distúrbio depressivo menor; distúrbio disfórico pré-menstrual; distúrbio depressivo pós-psicótico de esquizofrenia; um distúrbio depressivo maior sobreposto a um distúrbio psicótico, tal como o distúrbio delirante ou esquizofrenia; um distúrbio bipolar, por exemplo, o distúrbio bipolar I, o distúrbio bipolar II, e o distúrbio ciclotímico.
10
15
20

Esta invenção adicionalmente proporciona um método
25 de tratar um distúrbio ou condição neurodegenerativa em um mamífero, incluindo um ser humano, método este que compreende administrar ao dito mamífero uma quantidade de um composto de fórmula I, efetiva no tratamento do dito distúrbio ou

condição.

Esta invenção adicionalmente proporciona um método de tratar um distúrbio ou condição neurodegenerativa em um mamífero, incluindo um ser humano, método este que compreende administrar ao dito mamífero uma quantidade de um composto de fórmula I, efetiva na inibição da PDE10.

Conforme usado neste documento, e a não ser que de outro modo indicado, um "distúrbio ou condição neurodegenerativa" refere-se a um distúrbio ou condição que é causada pela disfunção e/ou morte dos neurônios no sistema nervoso central. O tratamento destes distúrbios e condições pode ser facilitado por administração de um agente que previna a disfunção ou a morte dos neurônios em risco nestes distúrbios ou condições e/ou aumente a função dos neurônios danificados ou saudáveis em um modo tal para compensar a perda de função causada pela disfunção ou morte dos neurônios em risco. O termo "agente neurotrófico", conforme usado neste documento, refere-se a uma substância ou agente que tem alguma ou todas estas propriedades.

Os exemplos de distúrbios e condições neurodegenerativos que podem ser tratados de acordo com a presente invenção incluem, porém não estão limitados à doença de Parkinson; doença de Huntington; demência, por exemplo, doença de Alzheimer, demência de múltiplos infartos, demência relacionada à AIDS, e Demência frontotemporal, neurodegeneração associada com trauma cerebral; neurodegeneração associada com acidente vascular cerebral, neurodegeneração associada com infarto cerebral; neurodegeneração induzida por hipogli-

cemia; neurodegeneração associada com ataque epilético; neurodegeneração associada com envenenamento por neurotoxina; e atrofia de múltiplos sistemas.

Em uma modalidade da presente invenção, o distúrbio ou a condição neurodegenerativa compreende a neurodegeneração dos neurônios espinhosos médios do estriado em um mamífero, incluindo um ser humano.

Em uma modalidade adicional da presente invenção, o distúrbio ou a condição neurodegenerativa é a doença de Huntington.

Em uma outra modalidade, esta invenção proporciona uma composição farmacêutica para tratar distúrbios psicóticos, distúrbios delirantes e psicose induzida por drogas; distúrbios de ansiedade, distúrbios de movimento, distúrbios de humor, distúrbios neurodegenerativos e dependência por drogas, compreendendo uma quantidade de um composto de fórmula I, efetiva no tratamento do dito distúrbio ou condição.

Em uma outra modalidade, esta invenção proporciona um método de tratar um distúrbio selecionado a partir de distúrbios psicóticos, distúrbios delirantes e psicose induzida por drogas; distúrbios de ansiedade, distúrbios de movimento, distúrbios de humor, e distúrbios neurodegenerativos, método este que compreende administrar uma quantidade de um composto da reivindicação 1, efetiva no tratamento do dito distúrbio.

Em uma outra modalidade, esta invenção proporciona um método de tratar os distúrbios acima mencionados, onde os distúrbios são selecionados a partir do grupo que consiste

em: demência, doença de Alzheimer, demência de múltiplos infartos, demência alcoólica ou outra demência relacionada a drogas, demência associada com tumores intracranianos ou trauma cerebral, demência associada com a doença de Huntington ou a doença de Parkinson, ou demência relacionada à AIDS; delírio; distúrbio amnésico; distúrbio do estresse pós-traumático; retardo mental; um distúrbio de aprendizado, por exemplo, distúrbio de leitura, distúrbio de matemática, ou um distúrbio de expressão escrita; distúrbio de déficit de atenção/hiperatividade; declínio cognitivo relacionado à idade, episódio depressivo maior do tipo brando, moderado ou grave; um episódio de humor maníaco ou misto; um episódio de humor hipomaníaco; um episódio depressivo com características atípicas; um episódio depressivo com características melancólicas; um episódio depressivo com características catatônicas; um episódio de humor com início pós-parto; depressão pós-acidente vascular cerebral; distúrbio depressivo maior; distúrbio distímico; distúrbio depressivo menor; distúrbio disfórico pré-menstrual; distúrbio depressivo pós-psicótico de esquizofrenia; um distúrbio depressivo maior sobreposto a um distúrbio psicótico compreendendo o distúrbio delirante ou a esquizofrenia; um distúrbio bipolar compreendendo o distúrbio bipolar I, o distúrbio bipolar II, e o distúrbio ciclotímico, doença de Parkinson; doença de Huntington; demência, doença de Alzheimer, demência de múltiplos infartos, demência relacionada à AIDS, Demência frontotemporal, neurodegeneração associada com trauma cerebral; neurodegeneração associada com acidente vascular cerebral,

neurodegeneração associada com infarto cerebral; neurodegeneração induzida por hipoglicemia; neurodegeneração associada com ataque epilético; neurodegeneração associada com envenenamento por neurotoxina; e atrofia de múltiplos sistemas, do tipo paranóico, desorganizado, catatônico, indiferenciado, 5 ou residual; distúrbio esquizofreniforme; distúrbio esquizoafetivo do tipo delirante ou do tipo depressivo; distúrbio delirante; distúrbio psicótico induzido por substância, psicose induzida por álcool, anfetamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, inalantes, opióides, ou fenciclidina; distúrbio 10 de personalidade do tipo paranóico; e distúrbio de personalidade do tipo esquizóide.

O termo "arila", conforme usado neste documento, a não ser que de outro modo indicado, inclui um radical orgânico derivado de um hidrocarboneto aromático univalente e 15 inclui, porém não está limitado à fenila, naftila e indenila.

O termo "alquila", conforme usado neste documento, a não ser que de outro modo indicado, inclui os radicais de hidrocarbonetos monovalentes saturados tendo porções retas ou ramificadas. Os exemplos de grupos alquila incluem, porém não estão limitados à metila, etila, propila, isopropila, 20 e *t*-butila.

O termo "alquenila", conforme usado neste documento, a não ser que de outro modo indicado, inclui as porções de alquila tendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono, onde a alquila é conforme definida acima. Os exemplos de alquenila incluem, porém não estão limitados à etenila e propenila. 25

O termo "alquinila", conforme usado neste documento, a não ser que de outro modo indicado, inclui as porções de alquila tendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono, onde a alquila é conforme definida acima. Os exemplos de grupos alquinila incluem, porém não estão limitados à etinila e 2-propinila.

O termo "cicloalquila", conforme usado neste documento, a não ser que de outro modo indicado, inclui os grupos alquila compreendendo porções de alquila cíclicas saturadas não-aromáticas, onde a alquila é como definida acima. Os exemplos de cicloalquila incluem, porém não estão limitados à ciclopropila, ciclopropiletila, ciclopropilmetila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, e cicloeptila.

A não ser que de outro modo indicado, conforme usados neste documento, os termos "heterocíclico" e "heterocicloalquila" referem-se aos grupos cíclicos não aromáticos contendo um ou mais heteroátomos, preferivelmente de um a quatro heteroátomos, cada um selecionado a partir de O, S e N. Os grupos "heterobicicloalquila" são grupos cíclicos de dois anéis, não aromáticos, onde os ditos anéis compartilham um ou dois átomos, e onde pelo menos um dos anéis contém um heteroátomo (O, S, ou N). Os grupos heterobicicloalquila, para os propósitos da presente invenção, e a não ser que de outro modo indicado, incluem os grupos espiro e os grupos de anéis fundidos. Os grupos "heterotricicloalquila" são grupos cíclicos de três anéis, não aromáticos, onde os ditos anéis são fundidos um ao outro ou formam um grupo espiro (em outras palavras, pelo menos dois dos ditos anéis comparti-

lham um ou dois átomos e o terceiro anel compartilha um ou dois átomos com pelo menos um dos ditos dois anéis). Os grupos heterotricicloalquila dos compostos da presente invenção podem incluir um ou mais heteroátomos de O, S e/ou N.

5 Em uma modalidade, cada anel na heterobicicloalquila ou na heterotricicloalquila contém até quatro heteroátomos (i.e., de zero a quatro heteroátomos, desde que pelo menos um anel contenha pelo menos um heteroátomo). Os grupos heterocicloalquila, heterobicicloalquila e heterotricicloalquila da

10 presente invenção podem também incluir sistemas de anéis substituídos com uma ou mais porções oxo. Os grupos heterocíclicos, incluindo os grupos heterobicíclicos e heterotricíclicos, podem compreender ligações duplas ou triplas, p.ex., heterocicloalquenila, heterobicicloalquenila, e heterotricicloalquenila. Os exemplos de grupos heterocíclicos

15 não aromáticos são aziridinila, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, azepinila, piperazinila, 1,2,3,6-tetraidropiridinila, oxiranila, oxetanila, tetraidrofuranila, tetraidrotienila, tetraidropiranila, tetraidrotiopiranila, morfolino, tiomorfolino, tioxanila, pirrolinila, indolinila,

20 2H-piranila, 4H-piranila, dioxanila, 1,3-dioxolanila, pirazolinila, diidropiranila, diidrotienila, diidrofuranila, pirazolidinila, imidazolinila, imidazolidinila, 3-azabicciclo[3.1.0]hexanila, 3-azabicciclo[4.1.0]heptanila,

25 quinolizininila, quinuclidinila, 1,4-dioxaspiro[4.5]decila, 1,4-dioxaspiro[4.4]nonila, 1,4-dioxaspiro[4.3]octila, e 1,4-dioxaspiro[4.2]heptila.

A "heteroarila", conforme usada neste documento,

refere-se aos grupos aromáticos contendo um ou mais heteroátomos (O, S, ou N), preferivelmente de um a quatro heteroátomos. Um grupo multicíclico contendo um ou mais heteroátomos, onde pelo menos um anel do grupo é aromático, é um grupo "heteroarila". Os grupos heteroarila desta invenção podem também incluir os sistemas de anéis substituídos com uma ou mais porções oxo. Os exemplos de grupos heteroarila são piridinila, piridazinila, imidazolila, pirimidinila, pirazolila, triazolila, pirazinila, quinolila, isoquinolila, tetrazolila, furila, tienila, isoxazolila, tiazolila, oxazolila, isotiazolila, pirrolila, indolila, benzimidazolila, benzofuranila, cinolinila, indazolila, indolizinila, ftalazinila, triazinila, isoindolila, purinila, oxadiazolila, tiadiazolila, furazanila, benzofurazanila, benzotiofenila, benzotriazolila, benzotiazolila, benzoxazolila, quinazolinila, quinoxalinila, naftiridinila, diidroquinolila, tetraidroquinolila, diidroisoquinolila, tetraidroisoquinolila, benzofurila, fuopiridinila, pirolopirimidinila, e azaindolila.

O "halogênio" e o "halo", conforme usados neste documento, incluem o cloro, o bromo, o flúor e o iodo.

A "haloalquila", conforme usada neste documento, inclui os grupos alquila onde um ou mais dos átomos de hidrogênio são substituídos por halogênios. Os exemplos de haloalquila incluem, porém não estão limitados a $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CF}_3$ e $-\text{CH}_2\text{CF}_3$.

A não ser que de outro modo indicado, o termo "um ou mais" substituintes, ou "pelo menos um" substituinte, conforme usado neste documento, refere-se a de um até o nú-

mero máximo de substituintes possíveis com base no número de locais de ligação disponíveis.

O "envenenamento por neurotoxina" refere-se ao envenenamento causado por uma neurotoxina. Uma neurotoxina é qualquer substância química ou substância que possa causar morte neural e, assim, dano neurológico. Um exemplo de uma neurotoxina é o álcool que, quando abusado por uma mulher grávida, pode resultar em envenenamento por álcool e dano neurológico conhecido como Síndrome do Álcool Fetal em um recém-nascido. Os outros exemplos de neurotoxinas incluem, porém não estão limitados ao ácido caínico, ácido domóico, e ácido acromélico; certos pesticidas, tais como o DDT; certos inseticidas, tais como os organofosfatos; solventes orgânicos voláteis, tais como os hexacarbonetos (p.ex., o tolueno); metais pesados (p.ex., chumbo, mercúrio, arsênico, e fosforoso); alumínio; certas substâncias químicas usadas como armas, tais como o Agente Laranja e o Gás Nervoso; e agentes antineoplásticos neurotóxicos.

Conforme usado aqui, o termo "inibidor seletivo da PDE10" refere-se a uma substância, por exemplo, uma molécula orgânica, que inibe efetivamente uma enzima da família PDE10 em maior proporção do que as enzimas das famílias de PDE 1-9 ou família de PDE11. Em uma modalidade, um inibidor seletivo da PDE10 é uma substância, por exemplo, uma molécula orgânica, tendo uma IC_{50} para a inibição da PDE10 que é menor do que a, ou cerca da metade da, IC_{50} que a substância tem para a inibição de qualquer outra enzima PDE. Em outras palavras, a substância inibe a atividade da PDE10 no mesmo

grau em uma concentração de cerca de um décimo ou menos do que a concentração requerida para qualquer outra enzima PDE.

Em geral, uma substância é considerada inibir efetivamente a atividade da PDE10 se ela tiver uma IC_{50} de menos do que, ou cerca de, 10 μM , preferivelmente menos do que, ou cerca de, 0,1 μM .

Um "inibidor seletivo da PDE10" pode ser identificado, por exemplo, comparando a capacidade de uma substância de inibir a atividade da PDE10 com a sua capacidade de inibir as enzimas PDE das outras famílias de PDE. Por exemplo, uma substância pode ser avaliada quanto à sua capacidade de inibir a atividade da PDE10, bem como de PDE1, PDE2, PDE3, PDE4, PDE5, PDE6, PDE7, PDE8, PDE9, PDE11, incluindo os subtipos.

O termo "tratar", como em "um método de tratar um distúrbio", refere-se a reverter, aliviar, ou inibir o progresso do distúrbio ao qual tal termo se aplica, ou um ou mais sintomas do distúrbio. Conforme usado neste documento, o termo também inclui, dependendo da condição do paciente, prevenir o distúrbio, incluindo prevenir o início do distúrbio ou de quaisquer sintomas associados com ele, bem como reduzir a gravidade do distúrbio ou quaisquer de seus sintomas, antes do início. O "tratamento", conforme usado neste documento, refere-se também à prevenção de uma recorrência de um distúrbio.

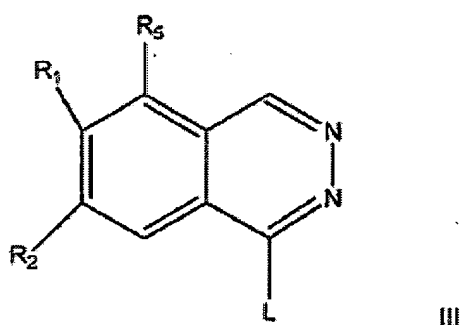
Por exemplo, "tratar a esquizofrenia, ou o distúrbio esquizofreniforme ou esquizoafetivo", conforme usado neste documento, também inclui tratar um ou mais sintomas

(positivos, negativos, e outras características associadas) dos ditos distúrbios, por exemplo, tratar os delírios e/ou a alucinação associados com eles. Os outros exemplos de sintomas de esquizofrenia e distúrbios esquizofreniformes e es-

5 quizoafetivos incluem a fala desorganizada, o nivelamento afetivo, a alogia, a anedonia, o afeto inadequado, o humor disfórico (na forma de, por exemplo, depressão, ansiedade ou raiva), e algumas indicações de disfunção cognitiva.

Em uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a um processo para preparar um composto de fórmula I

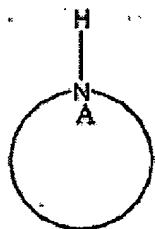
10 compreendendo reagir um composto de fórmula III



onde R_1 , R_2 e R_5 são como definidos antes acima;

e L é um grupo abandonador adequado; com um com-

15 posto de fórmula II



Os exemplos de grupos abandonadores incluem, porém não estão limitados ao cloro, bromo, iodo, p-toluenossulfonato, sulfato de alquila de C_1 - C_6 e sulfonato

de alcano de C₁-C₆, particularmente o trifluormetanossulfonato.

Em uma modalidade preferida, o grupo abandonador L é o cloro.

5 Os métodos adequados para produzir os compostos da presente invenção podem ser encontrados na Patente U.S. Nº 4.370.328, na GB 2.000.136 e nos Nºs de Séries dos Estados Unidos 11/257.179 e 11/178.104, aqui incorporados por referência em sua totalidade.

10 O composto da invenção pode ser administrado sozinho ou em combinação com veículos farmacêuticamente aceitáveis, em doses individuais ou múltiplas. Os veículos farmacêuticos adequados incluem os diluentes ou as cargas sólidas inertes, as soluções aquosas estéreis e os diversos solven-
15 tes orgânicos. As composições farmacêuticas formadas desse modo podem então ser prontamente administradas em uma variedade de formas de dosagens, tais como comprimidos, pós, pastilhas, preparações líquidas, xaropes, soluções injetáveis e similares. Estas composições farmacêuticas podem opcional-
20 mente conter ingredientes adicionais, tais como aromatizantes, aglutinantes, excipientes e similares. Assim, o composto da invenção pode ser formulado para administração oral, bucal, intranasal, parenteral (p.ex., intravenosa, intramuscular ou subcutânea), transdérmica (p.ex., emplastro) ou re-
25 tal, ou em uma forma adequada para a administração por inalação ou insuflação.

Para a administração oral, as composições farmacêuticas podem tomar a forma de, por exemplo, comprimidos ou

cápsulas preparadas por meios convencionais com excipientes farmacologicamente aceitáveis, tais como agentes aglutinantes (p.ex., amido de milho pré-gelatinizado, polivinilpirrolidona ou hidroxipropil metilcelulose); cargas (p.ex., lactose, 5 celulose microcristalina ou fosfato de cálcio); lubrificantes (p.ex., estearato de magnésio, talco ou sílica); desintegrantes (p.ex., amido de batata ou amido glicolato de sódio); ou agentes molhantes (p.ex., lauril sulfato de sódio). Os comprimidos podem ser revestidos por métodos bastante conhecidos na técnica. As preparações líquidas para a administração oral podem tomar a forma de, por exemplo, soluções, xaropes ou suspensões, ou elas podem ser apresentadas como um produto seco para a constituição com água ou outro veículo adequado, antes do uso. Tais preparações líquidas podem 10 ser preparadas por meios convencionais com aditivos farmacologicamente aceitáveis, tais como agentes de suspensão (p.ex., xarope de sorbitol, metil celulose ou gorduras comestíveis hidrogenadas); agentes emulsificantes (p.ex., lecitina ou acácia); veículos não aquosos (p.ex., óleo de amêndoa, ésteres oleosos ou álcool etílico); e conservantes 20 (p.ex., p-hidroxibenzoatos de metila ou propila ou ácido sórbico).

Para a administração bucal, a composição pode tomar a forma de comprimidos ou pastilhas formuladas no modo 25 convencional.

Os compostos da invenção podem ser formulados para a administração parenteral por injeção, incluindo a utilização de técnicas convencionais de cateterização ou infusão.

As formulações para a injeção podem ser apresentadas na forma de dosagem de unidade, p.ex., em ampolas ou em recipientes de múltiplas doses, com um conservante adicionado. Elas podem tomar tais formas como suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter agentes de formulação, tais como agentes de suspensão, estabilização e/ou dispersão. Alternativamente, o ingrediente ativo pode estar na forma de pó para a reconstituição com um veículo adequado, p.ex., a água sem pirogênio estéril, antes do uso.

Quando for requerida uma solução de produto, ela pode ser preparada por dissolução do complexo de inclusão isolado em água (ou outro meio aquoso), em uma quantidade suficiente para gerar uma solução da resistência requerida para a administração oral ou parenteral aos pacientes. Os compostos podem ser formulados para as formas de dosagens de dispersão rápida (fddf), que são projetadas para liberar o ingrediente ativo na cavidade oral. Estas têm sido frequentemente formuladas usando matrizes à base de gelatina rapidamente solúveis. Estas formas de dosagens são bastante conhecidas e podem ser usadas para distribuir uma ampla faixa de fármacos. As formas de dosagens de dispersão mais rápida utilizam a gelatina como um veículo ou agente formador de estrutura. Tipicamente, a gelatina é usada para dar resistência suficiente à forma de dosagem, para impedir a ruptura durante a remoção do acondicionamento, porém uma vez colocada na boca, a gelatina permite a dissolução imediata da forma de dosagem. Alternativamente, diversos amidos são usados para o mesmo efeito.

Os compostos da invenção podem também ser formulados em composições retais, tais como os supositórios ou os enemas de retenção, p.ex., contendo bases de supositórios convencionais, tais como a manteiga de cacau ou outros glicerídeos.

Para a administração intranasal ou a administração por inalação, o composto da invenção é convenientemente distribuído na forma de uma solução ou suspensão a partir de um recipiente de spray de bomba que é comprimido ou bombeado pelo paciente ou como uma apresentação de spray de aerossol a partir de um recipiente pressurizado ou um nebulizador, com o uso de um propulsor adequado, p.ex., o diclorodifluorometano, o triclorofluormetano, o diclorotetrafluoretano, o dióxido de carbono ou outro gás adequado. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser determinada proporcionando uma válvula para distribuir uma dose medida. O recipiente pressurizado ou o nebulizador pode conter uma solução ou suspensão do composto ativo. As cápsulas e os cartuchos (feitos, p.ex., a partir de gelatina) para uso em um inalador ou insuflador podem ser formulados contendo uma mistura em pó de um composto da invenção e uma base de pó adequada, tal como a lactose ou o amido.

As formulações de aerossol para o tratamento das condições referidas acima (p.ex., a enxaqueca) no ser humano adulto médio são preferivelmente arranjadas de modo que cada dose medida ou "jato" de aerossol contenha cerca de 20 mg a cerca de 1000 mg do composto da invenção. A dose diária global com um aerossol estará dentro da faixa de cerca de

100 mg a cerca de 10 mg. A administração pode ser diversas vezes diariamente, p.ex., 2, 3, 4 ou 8 vezes, dando, por exemplo, 1, 2 ou 3 doses cada vez.

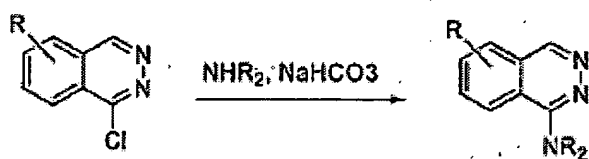
Uma dose diária proposta do composto da invenção, para a administração oral, parenteral, retal ou bucal ao ser humano adulto médio, para o tratamento das condições referidas acima, é de cerca de 0,01 mg a cerca de 2000 mg, preferivelmente de cerca de 0,1 mg a cerca de 200 mg do ingrediente ativo de fórmula I por dose de unidade, que poderia ser administrada, por exemplo, 1 a 4 vezes por dia.

Os métodos de ensaio estão disponíveis para o exame de uma substância quanto à inibição da hidrólise do nucleotídeo cíclico pela PDE 10 e pelas PDEs de outras famílias de genes. A concentração de substrato de nucleotídeo cíclico usada no ensaio é 1/3 da concentração de K_m , permitindo comparações dos valores de IC_{50} através das diferentes enzimas. A atividade da PDE é medida usando um método à base de Ensaio de Proximidade de Cintilação (SPA), conforme anteriormente descrito (Fawcett e col., 2000). O efeito dos inibidores da PDE é determinado testando-se uma quantidade fixa de enzima (PDEs 1-11) na presença de concentrações variadas de substância e pouco teor de substrato, tal que a IC_{50} aproxime-se do K_i (cGMP ou cAMP em uma razão de 3:1 não marcado para marcado com $[^3H]$ em uma concentração de 1/3 de K_m). O volume final do ensaio é constituído para 100 μl com tampão de ensaio [Tris-HCl a 20 mM pH 7,4, $MgCl_2$ a 5 mM, 1 mg/ml de soro albumina bovina]. As reações são iniciadas com enzima, incubadas por 30-60 min a 30°C para dar <30% de

renovação de substrato e terminadas com 60 μ l de glóbulos de silicato de ítrio SPA (Amersham) (contendo 3 mM do nucleotídeo cíclico não marcado respectivo para as PDEs 9 e 11). As placas são vedadas novamente e agitadas por 20 min, após o
 5 que os glóbulos são deixados decantar por 30 minutos, no escuro, e então contados sobre uma leitora de placas TopCount (Packard, Meriden, CT). As unidades de radioatividade podem ser convertidas em porcentagem de atividade de um controle não inibido (100%), plotadas contra a concentração de inibi-
 10 dor e os valores de IC_{50} do inibidor podem ser obtidos usando a extensão do Microsoft Excel "Fit Curve".

Os Exemplos a seguir ilustram a presente invenção. É para ser entendido, entretanto, que a invenção, como inteiramente descrita neste documento e como citada nas reivindicações, não é pretendida ser limitada pelos detalhes
 15 dos Exemplos a seguir.

EXEMPLOS



Procedimento geral para a preparação dos derivados
 20 de 4-aminofthalazina:

A uma solução a 0,2 M de 4-cloro-6,7-dimetoxifthalazina (preparada conforme descrito na Patente dos Estados Unidos Nº 4.370.328) em tetraidrofurano é adicionado um volume igual de bicarbonato de sódio aquoso saturado. À mistura agitada é adicionado o componente de amina
 25 NHR_2 (aminas preparadas como nas Publicações dos Estados U-

nidos N^{os} 2006-0183763A1 (USSN 11/257179) e 2006-0019975A1 (USSN 11/178104), incorporadas neste documento por referência em sua totalidade) e a mistura resultante é aquecida até um refluxo suave por 1-24 horas. A mistura é esfriada para a temperatura ambiente e dividida entre a água e o acetato de etila. A porção orgânica é lavada com salmoura, secada com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para produzir o produto bruto sem base. O material é purificado por cromatografia sobre sílica gel, ou via formação de um sal de cloridrato e recristalização.

Os seguintes Exemplos proféticos podem ser preparados pelo Procedimento Geral descrito acima:

5-(4-metoxifenil)-1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-ol;

4,5,6,7-tetraidro-5-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-N-feniltiazolo[5,4-c]piridin-2-amina;

1-(4-((piridin-4-il)metóxi)piperidin-1-il)-6,7-dimetoxiftalazina;

1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-4-fenilpiperidin-4-ol;

4-benzil-1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-ol;

[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il](fenil)metanona;

1-[4-(1H-123-benzotriazol-1-il)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[4-(3-metilfenóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[4-(2-metilfenóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)ftalazina;

5 1-(4-benzilpiperidin-1-il)-6,7-dimetoxiftalazina;

1-[4-(benzilóxi)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-4-fenilpiperidina-4-carbonitrila

10 1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-4-(3-fluorfenil)piperidin-4-ol

6,7-dimetóxi-1-(4-fenoxipiperidin-1-il)ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[4-(2-metoxifenóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

15 6,7-dimetóxi-1-(3-fenilpiperidin-1-il)ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-(3-fenoxipiperidin-1-il)ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[3-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]ftalazina;

20 1-[4-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

1-[3-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

2-{{1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il}óxi}benzonitrila

25 1-[4-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[4-(3-metoxifenóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[4-(4-metoxifenóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

1-[4-(2-fluorfenil)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

5 6,7-dimetóxi-1-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[3-(4-metilfenóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

10 1-[4-(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[3-(3-metilfenóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[3-(2-metoxifenóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

15 6,7-dimetóxi-1-[3-(4-metoxifenóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]ftalazina;

20 6,7-dimetóxi-1-[3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]ftalazina;

1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-4-(4-fluorfenil)piperidin-4-ol;

6,7-dimetóxi-1-[3-(3-metoxifenil)piperidin-1-il]ftalazina;

25 1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-3-(2,4-dimetilfenil)piperidin-3-ol;

1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-3-(2-etilfenil)piperidin-3-ol;

1-[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-4-fenilpiperidin-4-il]etanona;

1-[4-(13-benzoxazol-2-il)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

5 1-[3-(benzilóxi)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

1-[3-(13-benzoxazol-2-il)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

10 [1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-il](piridin-3-il)metanona;

[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-il](1-metil-1H-imidazol-2-il) metanona;

[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il](fenil)metanol;

15 [1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il](piridin-2-il)metanol;

[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il](piridin-3-il)metanol;

20 [1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il](1-metil-1H-imidazol-2-il)metanol;

6,7-dimetóxi-1-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il]ftalazina;

1'-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-34-diidro-2H-espiro[isoquinolina-14'-piperidina]

25 3-[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]fenol;

1-[3-(3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

1-[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]-6,7-
dimetoxiftalazina;

6,7-dimetóxi-1-(4-piridin-4-ilpiperidin-1-
il)ftalazina;

5 1-{3-[(2-fluorfenóxi)metil]piperidin-1-il}-6,7-
dimetoxiftalazina;

[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-
il](fenil)metanona;

[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-
10 il](piridin-2-il)metanona;

6,7-dimetóxi-1-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-
il)piperidin-1-il]ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[4-(1H-pirazol-5-il)piperidin-1-
il]ftalazina;

15 [4-benzil-1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-
4-il]metanol;

6,7-dimetóxi-1-[4-(2-metilfenil)piperidin-1-
il]ftalazina;

1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-4-(4-
20 metilfenil)piperidin-4-ol;

6,7-dimetóxi-1-[3-(fenoximetil)piperidin-1-
il]ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-(3-[(2-metilpiridin-3-
il)óxi]metil)piperidin-1-il)ftalazina;

25 6,7-dimetóxi-1-(3-[(6-metilpiridin-3-
il)óxi]metil)piperidin-1-il)ftalazina;

3-[[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-
il]metóxi]piridin-2-amina

1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]piperidin-3-ol;

6,7-dimetóxi-1-{4-[5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidin-1-il}ftalazina;

5 1-[4-(5-isobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

1-[3-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

6,7-dimetóxi-1-{3-[5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidin-1-il}ftalazina;

1-{5-[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N,N-dimetilmetanamina

6,7-dimetóxi-1-{4-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]piperidin-1-il}ftalazina;

15 6,7-dimetóxi-1-[4-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-1-il]ftalazina;

1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-3-(1H-pirazol-1-ilmetil)piperidin-3-ol;

6,7-dimetóxi-1-[4-(2-metilpirimidin-4-il)piperidin-1-il]ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[3-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il]ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[3-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-1-il]ftalazina;

25 (3-{[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-il]metil}fenil)metanol;

6,7-dimetóxi-1-{3-[2-(metoximetil)pirimidin-4-il]piperidin-1-il}ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-(3-pirimidin-4-ilpiperidin-1-il)ftalazina;

4-[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]-N-etilpirimidin-2-amina

5 6,7-dimetóxi-1-(4-pirimidin-4-ilpiperidin-1-il)ftalazina;

1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-4-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]piperidin-4-ol;

10 6,7-dimetóxi-1-(4-[1,2,4]triazolo[15-a]pirimidin-7-ilpiperidin-1-il)ftalazina;

1-[4-(2-ciclopropilpirimidin-4-il)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

1-[4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

15 6,7-dimetóxi-1-[4-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-1-il]ftalazina;

3-[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]benzamida

20 4-[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]benzamida

6,7-dimetóxi-1-(4-pirimidin-2-ilpiperidin-1-il)ftalazina;

1-[3-(3-clorobenzil)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

25 6,7-dimetóxi-1-[3-(pirimidin-5-ilmetil)piperidin-1-il]ftalazina;

4-[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]-N,N-dimetilpirimidin-2-amina

6,7-dimetóxi-1-[4-(pirimidin-5-ilmetil)piperidin-1-il]ftalazina;

1-[3-(1H-benzimidazol-2-il)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

5 1-[4-(4-fluorbenzil)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[3-(3-metilfenil)piperidin-1-il]ftalazina;

10 1-[4-(2-fluorbenzil)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

6,7-dimetóxi-1-{3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]piperidin-1-il}ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[4-(1H-pirazol-1-ilmetil)piperidin-1-il]ftalazina;

15 1-[4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

1-[3-(5-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

20 1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-4-(2-flúor-5-metilfenil)piperidin-4-ol;

1-[4-(2-fluorfenóxi)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

1-{3-[(4-fluorfenóxi)metil]piperidin-1-il}-6,7-dimetoxiftalazina;

25 6,7-dimetóxi-1-[4-(piridin-2-ilmetóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-{4-[5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piperidin-1-il} ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[4-(3-metoxifenil)piperidin-1-il]ftalazina;

1-[4-(3,5-difluorfenil)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

5 1-[4-(3-fluorfenóxi)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

1-[4-(4-fluorfenóxi)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

10 4-[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]benzonitrila

1'-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)espiro[cromeno-2,4'-piperidina]

1-[3-(1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

15 1'-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-34-diidroespiro[isocromeno-1,4'-piperidina]

N-[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]pirimidin-2-amina

20 N-[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]piridin-2-amina

N-benzil-1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-N-metilpiperidin-4-amina

6,7-dimetóxi-1-[4-(4-metilbenzil)piperidin-1-il]ftalazina;

25 1-[4-(4-clorofenil)-4-metilpiperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

1'-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)espiro[indol-34'-piperidin]-2(1H)-ona;

4-fenil-1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-ol;

4-benzil-1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-ol;

5 fenil[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]metanona;

1-[4-(1H-123-benzotriazol-1-il)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

10 5,6,7-trimetóxi-1-[4-(3-metilfenóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[4-(2-metilfenóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)ftalazina;

15 1-(4-benzilpiperidin-1-il)-5,6,7-trimetoxiftalazina;

1-[4-(benzilóxi)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

20 4-fenil-1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidina-4-carbonitrila

4-(3-fluorfenil)-1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-ol;

5,6,7-trimetóxi-1-(4-fenoxipiperidin-1-il)ftalazina;

25 5,6,7-trimetóxi-1-[4-(2-metoxifenóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-(3-fenilpiperidin-1-il)ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-(3-fenoxipiperidin-1-il)ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[3-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]ftalazina;

5 1-[4-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-
5,6,7-trimetoxiftalazina;

1-[3-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-
5,6,7-trimetoxiftalazina;

2-{[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-
10 il]óxi}benzonitrila

1-[4-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il]-
5,6,7-trimetoxiftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[4-(3-metoxifenóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

15 5,6,7-trimetóxi-1-[4-(4-metoxifenóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

1-[4-(2-fluorfenil)piperidin-1-il]-5,6,7-
trimetoxiftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-
20 il)piperidin-1-il]ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[3-(4-metilfenóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

1-[4-(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

25 5,6,7-trimetóxi-1-[3-(3-metilfenóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[3-(2-metoxifenóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[3-(4-metoxifenóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]ftalazina;

5 5,6,7-trimetóxi-1-[3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]ftalazina;

4-(4-fluorfenil)-1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-ol;

10 5,6,7-trimetóxi-1-[3-(3-metoxifenil)piperidin-1-il]ftalazina;

3-(24-dimetilfenil)-1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-ol;

3-(2-etilfenil)-1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-ol;

15 1-[4-fenil-1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]etanona;

1-[4-(13-benzoxazol-2-il)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

20 1-[3-(benzilóxi)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

1-[3-(13-benzoxazol-2-il)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

piridin-3-il[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-il]metanona;

25 (1-metil-1H-imidazol-2-il)[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-il] metanona;

fenil[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]metanol;

piridin-2-il[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]metanol;

piridin-3-il[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]metanol;

5 (1-metil-1H-imidazol-2-il)[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]metanol;

5,6,7-trimetóxi-1-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il]ftalazina;

1'-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)-34-diidro-2H-
10 espiro[isoquinolina-14'-piperidina];

3-[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]fenol;

1-[3-(3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

15 1-[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-(4-piridin-4-ilpiperidin-1-il)ftalazina;

1-{3-[(2-fluorfenóxi)metil]piperidin-1-il}-5,6,7-
20 trimetoxiftalazina;

fenil[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-il]metanona;

piridin-2-il[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-il]metanona;

25 5,6,7-trimetóxi-1-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il]ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[4-(1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]ftalazina;

4-benzil-1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]metanol;

5,6,7-trimetóxi-1-[4-(2-metilfenil)piperidin-1-il]ftalazina;

5 4-(4-metilfenil)-1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-ol;

5,6,7-trimetóxi-1-[3-(fenoximetil)piperidin-1-il]ftalazina;

10 5,6,7-trimetóxi-1-(3-{[(2-metilpiridin-3-il)óxi]metil}piperidin-1-il)ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-(3-{[(6-metilpiridin-3-il)óxi]metil}piperidin-1-il)ftalazina;

3-{[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-il]metóxi}piridin-2-amina;

15 3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-ol;

5,6,7-trimetóxi-1-{4-[5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidin-1-il}ftalazina;

20 1-[4-(5-isobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

1-[3-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-{3-[5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidin-1-il}ftalazina;

25 N,N-dimetil-1-{5-[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metanamina

5,6,7-trimetóxi-1-{4-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]piperidin-1-il}ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[4-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-1-il]ftalazina;

3-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-ol;

5 5,6,7-trimetóxi-1-[4-(2-metilpirimidin-4-il)piperidin-1-il]ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[3-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il]ftalazina;

10 5,6,7-trimetóxi-1-[3-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-1-il]ftalazina;

(3-{[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-il]metil}fenil)metanol;

5,6,7-trimetóxi-1-{3-[2-(metoximetil)pirimidin-4-il]piperidin-1-il}ftalazina;

15 5,6,7-trimetóxi-1-(3-pirimidin-4-ilpiperidin-1-il)ftalazina;

N-etil-4-[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]pirimidin-2-amina

20 5,6,7-trimetóxi-1-(4-pirimidin-4-ilpiperidin-1-il)ftalazina;

4-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-ol;

5,6,7-trimetóxi-1-(4-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilpiperidin-1-il)ftalazina;

25 1-[4-(2-ciclopropilpirimidin-4-il)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

1-[4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[4-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-1-il]ftalazina;

3-[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]benzamida;

5 4-[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]benzamida;

5,6,7-trimetóxi-1-(4-pirimidin-2-ilpiperidin-1-il)ftalazina;

10 1-[3-(3-clorobenzil)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[3-(pirimidin-5-ilmetil)piperidin-1-il]ftalazina;

N,N-dimetil-4-[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]pirimidin-2-amina

15 5,6,7-trimetóxi-1-[4-(pirimidin-5-ilmetil)piperidin-1-il]ftalazina;

1-[3-(1H-benzimidazol-2-il)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

20 1-[4-(4-fluorbenzil)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[3-(3-metilfenil)piperidin-1-il]ftalazina;

1-[4-(2-fluorbenzil)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

25 5,6,7-trimetóxi-1-{3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]piperidin-1-il}ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[4-(1H-pirazol-1-ilmetil)piperidin-1-il]ftalazina;

1-[4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

1-[3-(5-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

5 4-(2-flúor-5-metilfenil)-1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-ol;

1-[4-(2-fluorfenóxi)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

10 1-{3-[(4-fluorfenóxi)metil]piperidin-1-il}-5,6,7-trimetoxiftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[4-(piridin-2-ilmetóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-{4-[5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piperidin-1-il} ftalazina;

15 5,6,7-trimetóxi-1-[4-(3-metoxifenil)piperidin-1-il]ftalazina;

1-[4-(3,5-difluorfenil)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

20 1-[4-(3-fluorfenóxi)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

1-[4-(4-fluorfenóxi)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

4-[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]benzonitrila

25 1'-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)espiro[cromeno-24'-piperidina]

1-[3-(1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

1'-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)-34-
diidroespiro[isocromeno-14'-piperidina]

N-[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-
il]pirimidin-2-amina

5 N-[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-
il]piridin-2-amina

N-benzil-N-metil-1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-
il)piperidin-4-amina

5,6,7-trimetóxi-1-[4-(4-metilbenzil)piperidin-1-
10 il]ftalazina;

1-[4-(4-clorofenil)-4-metilpiperidin-1-il]-5,6,7-
trimetoxiftalazina; e

1'-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)espiro[indol-34'-
piperidin]-2(1H)-ona;

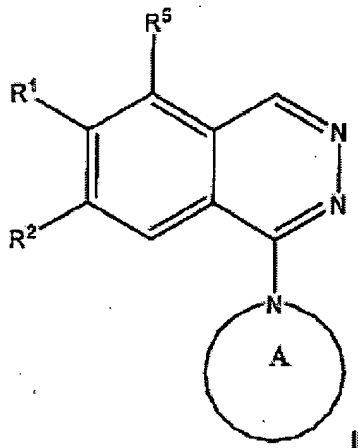
15 e seus sais farmacêuticos.

A invenção descrita e reivindicada neste documento
não é para ser limitada no escopo pelas modalidades especí-
ficas aqui divulgadas, visto que estas modalidades são pre-
tendidas como ilustrações de diversos aspectos da invenção.

20 Quaisquer modalidades equivalentes são pretendidas estarem
dentro do escopo desta invenção. De fato, as diversas modi-
ficações da invenção, além daquelas mostradas e descritas
neste documento, tornar-se-ão aparentes para aqueles versa-
dos na técnica a partir da descrição precedente. Tais modi-
25 ficções são também pretendidas incidirem no escopo das rei-
vindicações em anexo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CARACTERIZADO** por ser da fórmula I:



ou um sal farmacêuticamente aceitável dele,

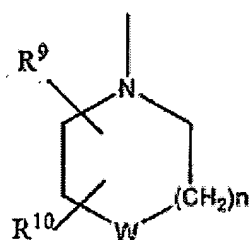
5 onde o anel A é um anel heterocíclico de 5 ou 6 elementos substituído por pelo menos um R^6 e pelo menos um R^7 ,

onde R^1 , R^2 e R^5 são, cada um, independentemente H, halogênio, $-CN$, $-COOH$, $-COOR^3$, $-CONR^3R^4$, $-COR^{20}$, $-NR^3R^4$, $-NHCOR^{20}$, $-OH$, arila de C_6-C_{10} , heteroarila de 5-10 elementos, alquila de C_1-C_6 , haloalquila de C_1-C_6 , alquenila de C_2-C_6 , alquinila de C_2-C_6 , alcóxi de C_1-C_6 , alquenilóxi de C_2-C_6 ou cicloalquila de C_3-C_8 ; ou, quando R^1 , R^2 e R^5 forem independentemente alcóxi de C_1-C_6 , alquenilóxi de C_2-C_6 , alquila de C_1-C_6 , alquenila de C_2-C_6 ou alquinila de C_2-C_6 , R^1 e R^2 ou R^1 e R^5 podem opcionalmente ser unidos para formar um anel de 5 a 8 elementos;

onde R^3 e R^4 são, cada um, independentemente H, alquila de C_1-C_6 heteroarila de 5-10 elementos ou arila de C_6-C_{10} , onde a dita heteroarila ou arila pode ser opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila de C_1-C_6 ou halo;

onde cada R^6 é independentemente H, halogênio, -

COOR³, -CONR³R⁴, -COR²⁰, -NR³R⁴, -OH, hidroxialquila de C₁-C₆ -
 HNCOOR³, -CN, -HNCONHR⁴, alquila de C₁-C₆, alcóxi de C₁-C₆,
 arila de C₆-C₁₀, -O-alquileno de C₁-C₆-heteroarila de 5-8 e-
 5 lementos, -O-alquileno de C₁-C₆-arila de C₆-C₁₀, -alquileno
 de C₁-C₆-O-heteroarila de 5-8 elementos, -alquileno de C₁-C₆-
 O-arila de C₆-C₁₀ ou



onde n é 0 ou 1;

W é carbono, oxigênio ou NR⁸, onde R⁸ é hidrogênio
 10 ou alquila de C₁-C₆, e quando W for carbono, ele pode ser
 opcionalmente substituído por halogênio, -CN, -COOH, -COOR³,
 -CONR³R⁴, -COR²⁰, -NR³R⁴, -NHCOR²⁰, -OH, arila de C₆-C₁₀, hete-
 roarila de 5-10 elementos, alquila de C₁-C₆, haloalquila de
 C₁-C₆, alquenila de C₂-C₆, alquinila de C₂-C₆, alquilóxi de
 15 C₁-C₆, alquenilóxi de C₂-C₆ ou cicloalquila de C₃-C₈; e onde a
 dita alquila, arila ou heteroarila de R⁶ pode ser opcional-
 mente substituída por alquila de C₁-C₈, cicloalquila de C₃-C₈,
 alcóxi de C₁-C₈, halogênio, -OH, e haloalquila de C₁-C₈;

onde R⁹ e R¹⁰ são independentemente hidrogênio ou
 20 alquila de C₁-C₈;

ou R⁹ e R¹⁰ podem opcionalmente combinar-se para
 formar um anel cíclico;

onde cada R⁷ é independentemente R¹¹, -R¹⁸-R¹¹ ou -
 OR¹¹;

25 onde R¹¹ é hidrogênio, fenila, naftila, ou um anel

de heteroarila de 5 a 6 elementos, opcionalmente fundido a um grupo benzo ou anel de heteroarila, contendo de um a quatro heteroátomos selecionados a partir de oxigênio, nitrogênio e enxofre, com a condição que o dito anel de heteroarila não possa conter dois átomos de oxigênio adjacentes ou dois átomos de enxofre adjacentes, e onde cada da fenila, naftila, heteroarila ou anéis de heteroarila benzo-fundidos precedentes pode opcionalmente ser substituído com de um a três substituintes independentemente selecionados a partir de alquila de C₁-C₈, cicloalquila de C₃-C₈, alcóxi de C₁-C₈, halogênio, -CN, -OH, arila de C₆-C₁₀, heteroarila de 5-10 elementos, haloalquila de C₁-C₈, hidroxialquila de C₁-C₈, alcóxi de C₁-C₈-alquila de C₁-C₈, hidroxicicloalquila de C₃-C₈, cicloalcóxi de C₃-C₈, alcóxi de C₁-C₈-cicloalquila de C₃-C₈, heterocicloalquila de C₃-C₈, hidroxietercicloalquila de C₃-C₈, e alcóxi de C₁-C₈-heterocicloalquila, onde cada porção de cicloalquila ou heterocicloalquila pode ser independentemente substituída com de um a três halogênios, grupos alquila de C₁-C₆ ou benzila; ou

quando R¹¹ for anel de fenila, naftila, ou heteroarila, cada anel pode ser opcionalmente substituído com um a três substituintes independentemente selecionados a partir de (a) lactona formada a partir de -(CH₂)_tOH com um orto -COOH, onde t é um, dois ou três; (b) -CONR¹⁴R¹⁵ ou -alquilenos de C₀-C₆-NR¹⁴R¹⁵, onde R¹⁴ e R¹⁵ são, cada um, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, alquila de C₁-C₈ e benzila, ou R¹⁴ e R¹⁵, juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel de heteroalquila de 5-7

elementos que pode conter de zero a três heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio, enxofre e oxigênio, além do nitrogênio do grupo $-\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$, onde quando quaisquer dos ditos heteroátomos for o nitrogênio, ele pode ser opcionalmente substituído com alquila de $\text{C}_1\text{-C}_8$ ou benzila, com a condição que o dito anel não possa conter dois átomos de oxigênio adjacentes ou dois átomos de enxofre adjacentes; (c) $-(\text{CH}_2)_v\text{NCOR}^{16}\text{R}^{17}$, onde v é zero, um, dois ou três, e $-\text{COR}^{16}$ e R^{17} considerados juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados podem formar um anel de lactam de 4 a 6 elementos; ou

quando R^{11} for heteroarila, ele pode ser opcionalmente fundido ao anel A e opcionalmente substituído com $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$;

onde R^{12} , R^{13} , R^{16} e R^{17} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila de $\text{C}_1\text{-C}_6$, e arila de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$;

onde R^{18} é alquilenó de $\text{C}_1\text{-C}_3$ ou $-\text{N}(\text{R}_{19})-$; onde o dito alquilenó pode ser opcionalmente substituído por alquila de $\text{C}_1\text{-C}_8$, cicloalquila de $\text{C}_3\text{-C}_8$, alcóxi de $\text{C}_1\text{-C}_8$, halogênio, $-\text{OH}$, ou haloalquila de $\text{C}_1\text{-C}_8$;

R^{19} é hidrogênio ou alquila de $\text{C}_1\text{-C}_6$; e

onde cada R^{20} é independentemente alquila de $\text{C}_1\text{-C}_8$, cicloalquila de $\text{C}_3\text{-C}_8$, alcóxi de $\text{C}_1\text{-C}_8$, haloalquila de $\text{C}_1\text{-C}_8$, hidroxialquila de $\text{C}_1\text{-C}_8$, alcóxi de $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquila de $\text{C}_1\text{-C}_8$, hidroxicicloalquila de $\text{C}_3\text{-C}_8$, cicloalcóxi de $\text{C}_3\text{-C}_8$, alcóxi de $\text{C}_1\text{-C}_8$ -cicloalquila de $\text{C}_3\text{-C}_8$, heterocicloalquila de $\text{C}_3\text{-C}_8$, arila de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ou heteroarila de 5-10 elementos.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1,

CARACTERIZADO pelo fato de que o anel A é piperidina ou pirrolidina.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 e R^2 são, cada um, independentemente alcóxi de C_1-C_4 .

4. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^7 é R^{11} e R^{11} é fenila opcionalmente substituída por alcóxi de C_1-C_6 , alquila de C_1-C_5 , -CN, -OH, fenila ou alcóxi de C_1-C_6 substituído com 1 a 3 halogênios.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_7 é $-OR^{11}$ e R^{11} é naftila ou naftila substituída por alcóxi de C_1-C_6 .

6. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^7 é $-OR^{11}$ e R^{11} é heteroarila de 5 ou 6 elementos.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^6 é alcóxi de C_1-C_6 ou -OH.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^6 é $-NR^3R^4$, e R^3 e R^4 são, cada um, independentemente alquila de C_1-C_3 .

9. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 e R^2 são, cada um, independentemente alcóxi de C_1-C_6 , R^7 é R^{11} e R^{11} é fenila ou fenila substituída e R^6 é alcóxi de C_1-C_6 ou -OH.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^6 e R^7 não podem, ambos, ser hidrogênio.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito composto é selecionado a partir do grupo que consiste em:

5 5-(4-metoxifenil)-1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-ol;

4,5,6,7-tetraidro-5-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-N-feniltiazolo[5,4-c]piridin-2-amina;

1-(4-((piridin-4-il)metóxi)piperidin-1-il)-6,7-dimetoxiftalazina;

10 1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-4-fenilpiperidin-4-ol;

4-benzil-1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-ol;

15 [1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il](fenil)metanona;

1-[4-(1H-123-benzotriazol-1-il)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[4-(3-metilfenóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

20 6,7-dimetóxi-1-[4-(2-metilfenóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)ftalazina;

1-(4-benzilpiperidin-1-il)-6,7-dimetoxiftalazina;

25 1-[4-(benzilóxi)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-4-fenilpiperidina-4-carbonitrila

1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-4-(3-fluorfenil)piperidin-4-ol

6,7-dimetóxi-1-(4-fenoxipiperidin-1-il)ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[4-(2-metoxifenóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-(3-fenilpiperidin-1-il)ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-(3-fenoxipiperidin-1-il)ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[3-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]ftalazina;

1-[4-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

1-[3-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

2-{[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]óxi}benzonitrila

1-[4-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[4-(3-metoxifenóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[4-(4-metoxifenóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

1-[4-(2-fluorfenil)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[3-(4-metilfenóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

1-[4-(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-

1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[3-(3-metilfenóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

5 6,7-dimetóxi-1-[3-(2-metoxifenóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[3-(4-metoxifenóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]ftalazina;

10 6,7-dimetóxi-1-[3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]ftalazina;

1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-4-(4-fluorfenil)piperidin-4-ol;

15 6,7-dimetóxi-1-[3-(3-metoxifenil)piperidin-1-il]ftalazina;

1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-3-(24-dimetilfenil)piperidin-3-ol;

1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-3-(2-etilfenil)piperidin-3-ol;

20 1-[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-4-fenilpiperidin-4-il]etanona;

1-[4-(13-benzoxazol-2-il)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

25 1-[3-(benzilóxi)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

1-[3-(13-benzoxazol-2-il)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-

il] (piridin-3-il)metanona;

[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-il] (1-metil-1H-imidazol-2-il)metanona;

[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il] (fenil)metanol;

[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il] (piridin-2-il)metanoi;

[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il] (piridin-3-il)metanol;

[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il] (1-metil-1H-imidazol-2-il)metanol;

6,7-dimetóxi-1-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il]ftalazina;

1'-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-3,4-diidro-2H-espiro[isoquinolina-14'-piperidina]

3-[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]fenol;

1-[3-(3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

1-[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

6,7-dimetóxi-1-(4-piridin-4-ilpiperidin-1-il)ftalazina;

1-{3-[(2-fluorfenóxi)metil]piperidin-1-il}-6,7-dimetoxiftalazina;

[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-il] (fenil)metanona;

[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-

il] (piridin-2-il) metanona;

6,7-dimetóxi-1-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il]ftalazina;

5 6,7-dimetóxi-1-[4-(1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]ftalazina;

[4-benzil-1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]metanol;

6,7-dimetóxi-1-[4-(2-metilfenil)piperidin-1-il]ftalazina;

10 1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-4-(4-metilfenil)piperidin-4-ol;

6,7-dimetóxi-1-[3-(fenoximetil)piperidin-1-il]ftalazina;

15 6,7-dimetóxi-1-(3-{[(2-metilpiridin-3-il)óxi]metil})piperidin-1-il]ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-(3-{[(6-metilpiridin-3-il)óxi]metil})piperidin-1-il]ftalazina;

3-{[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-il]metóxi}piridin-2-amina

20 1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]piperidin-3-ol;

6,7-dimetóxi-1-{4-[5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidin-1-il}ftalazina;

25 1-[4-(5-isobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

1-[3-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

6,7-dimetóxi-1-{3-[5-(metoximetil)-1,3,4-

oxadiazol-2-il]piperidin-1-il}ftalazina;

1-{5-[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N.N-dimetilmetanamina

6,7-dimetóxi-1-{4-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]piperidin-1-il}ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[4-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-1-il]ftalazina;

1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-3-(1H-pirazol-1-ilmetil)piperidin-3-ol;

6,7-dimetóxi-1-[4-(2-metilpirimidin-4-il)piperidin-1-il]ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[3-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il]ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[3-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-1-il]ftalazina;

(3-{[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-il]metil}fenil)metanol;

6,7-dimetóxi-1-{3-[2-(metoximetil)pirimidin-4-il]piperidin-1-il}ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-(3-pirimidin-4-ilpiperidin-1-il)ftalazina;

4-[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]-N-etilpirimidin-2-amina

6,7-dimetóxi-1-(4-pirimidin-4-ilpiperidin-1-il)ftalazina;

1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-4-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]piperidin-4-ol;

6,7-dimetóxi-1-(4-[1,2,4]triazolo[15-a]pirimidin-

7-ilpiperidin-1-il)ftalazina;

1-[4-(2-ciclopropilpirimidin-4-il)piperidin-1-il]-
6,7-dimetoxiftalazina;

1-[4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-
5 il)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[4-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-1-
il]ftalazina;

3-[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-
il]benzamida

10 4-[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-
il]benzamida

6,7-dimetóxi-1-(4-pirimidin-2-ilpiperidin-1-
il)ftalazina;

1-[3-(3-clorobenzil)piperidin-1-il]-6,7-
15 dimetoxiftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[3-(pirimidin-5-ilmetil)piperidin-
1-il]ftalazina;

4-[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]-
N,N-dimetilpirimidin-2-amina

20 6,7-dimetóxi-1-[4-(pirimidin-5-ilmetil)piperidin-
1-il]ftalazina;

1-[3-(1H-benzimidazol-2-il)piperidin-1-il]-6,7-
dimetoxiftalazina;

1-[4-(4-fluorbenzil)piperidin-1-il]-6,7-
25 dimetoxiftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[3-(3-metilfenil)piperidin-1-
il]ftalazina;

1-[4-(2-fluorbenzil)piperidin-1-il]-6,7-

dimetoxiftalazina;

6,7-dimetóxi-1-{3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]piperidin-1-il}ftalazina;

5 6,7-dimetóxi-1-[4-(1H-pirazol-1-ilmetil)piperidin-1-il]ftalazina;

1-[4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

1-[3-(5-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

10 1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-4-(2-flúor-5-metilfenil)piperidin-4-ol;

1-[4-(2-fluorfenóxi)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

15 1-{3-[(4-fluorfenóxi)metil]piperidin-1-il}-6,7-dimetoxiftalazina;

6,7-dimetóxi-1-[4-(piridin-2-ilmetóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

6,7-dimetóxi-1-{4-[5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piperidin-1-il}ftalazina;

20 6,7-dimetóxi-1-[4-(3-metoxifenil)piperidin-1-il]ftalazina;

1-[4-(3,5-difluorfenil)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

25 1-[4-(3-fluorfenóxi)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

1-[4-(4-fluorfenóxi)piperidin-1-il]-6,7-dimetoxiftalazina;

4-[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-

il]benzonitrila

1'-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)espiro[cromeno-2,4'-
piperidina]

1-[3-(1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6,7-

5 dimetoxiftalazina;

1'-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-34-

diidroespiro[isocromeno-1,4'-piperidina]

N-[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-

il]pirimidin-2-amina

10 N-[1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-

il]piridin-2-amina

N-benzil-1-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)-N-

metilpiperidin-4-amina

6,7-dimetóxi-1-[4-(4-metilbenzil)piperidin-1-

15 il]ftalazina;

1-[4-(4-clorofenil)-4-metilpiperidin-1-il]-6,7-

dimetoxiftalazina;

1'-(6,7-dimetoxiftalazin-1-il)espiro[indol-34'-

piperidin]-2(1H)-ona;

20 4-fenil-1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-

4-ol;

4-benzil-1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-

il)piperidin-4-ol;

fenil[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-

25 il]metanona;

1-[4-(1H-123-benzotriazol-1-il)piperidin-1-il]-

5,6,7-trimetoxiftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[4-(3-metilfenóxi)piperidin-1-

il]ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[4-(2-metilfenóxi)piperidin-1-

il]ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-(4-piridin-2-ilpiperidin-1-

5 il)ftalazina;

1-(4-benzilpiperidin-1-il)-5,6,7-

trimetoxiftalazina;

1-[4-(benzilóxi)piperidin-1-il]-5,6,7-

trimetoxiftalazina;

10 4-fenil-1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-

il)piperidina-4-carbonitrila

4-(3-fluorfenil)-1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-

il)piperidin-4-ol;

5,6,7-trimetóxi-1-(4-fenoxipiperidin-1-

15 il)ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[4-(2-metoxifenóxi)piperidin-1-

il]ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-(3-fenilpiperidin-1-

il)ftalazina;

20 5,6,7-trimetóxi-1-(3-fenoxipiperidin-1-

il)ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[3-(2-metoxifenil)piperidin-1-

il]ftalazina;

1-[4-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-

25 5,6,7-trimetoxiftalazina;

1-[3-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-

5,6,7-trimetoxiftalazina;

2-{[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-

il]óxi}benzonitrila

1-[4-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il]-
5,6,7-trimetoxiftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[4-(3-metoxifenóxi)piperidin-1-
5 il]ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[4-(4-metoxifenóxi)piperidin-1-
il]ftalazina;

1-[4-(2-fluorfenil)piperidin-1-il]-5,6,7-
trimetoxiftalazina;

10 5,6,7-trimetóxi-1-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-
il)piperidin-1-il]ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[3-(4-metilfenóxi)piperidin-1-
il]ftalazina;

15 1-[4-(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-
1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[3-(3-metilfenóxi)piperidin-1-
il]ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[3-(2-metoxifenóxi)piperidin-1-
il]ftalazina;

20 5,6,7-trimetóxi-1-[3-(4-metoxifenóxi)piperidin-1-
il]ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-
il)piperidin-1-il]ftalazina;

25 5,6,7-trimetóxi-1-[3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-
il)piperidin-1-il]ftalazina;

4-(4-fluorfenil)-1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-
il)piperidin-4-ol;

5,6,7-trimetóxi-1-[3-(3-metoxifenil)piperidin-1-

il]ftalazina;

3-(24-dimetilfenil)-1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-ol;

3-(2-etilfenil)-1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-ol;

1-[4-fenil-1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]etanona;

1-[4-(13-benzoxazol-2-il)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

1-[3-(benzilóxi)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

1-[3-(13-benzoxazol-2-il)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

piridin-3-il[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-il]metanona;

(1-metil-1H-imidazol-2-il)[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-il] metanona;

fenil[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]metanol;

piridin-2-il[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]metanol;

piridin-3-il[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]metanol;

(1-metil-1H-imidazol-2-il)[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]metanol;

5,6,7-trimetóxi-1-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il]ftalazina;

1'-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)-34-diidro-2H-

espiro[isoquinolina-14'-piperidina];

3-[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]fenol;

1-[3-(3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

1-[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-(4-piridin-4-ilpiperidin-1-il)ftalazina;

1-{3-[(2-fluorfenóxi)metil]piperidin-1-il}-5,6,7-trimetoxiftalazina;

fenil[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-il]metanona;

piridin-2-il[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-il]metanona;

5,6,7-trimetóxi-1-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il]ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[4-(1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]ftalazina;

[4-benzil-1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]metanol;

5,6,7-trimetóxi-1-[4-(2-metilfenil)piperidin-1-il]ftalazina;

4-(4-metilfenil)-1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-ol;

5,6,7-trimetóxi-1-[3-(fenoximetil)piperidin-1-il]ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-(3-[(2-metilpiridin-3-

il)óxi]metil}piperidin-1-il)ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-(3-{[(6-metilpiridin-3-

il)óxi]metil}piperidin-1-il)ftalazina;

3-{[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-

5 il]metóxi}piridin-2-amina;

3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-1-(5,6,7-

trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-ol;

5,6,7-trimetóxi-1-{4-[5-(metoximetil)-1,3,4-

oxadiazol-2-il]piperidin-1-il}ftalazina;

10 1-[4-(5-isobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

1-[3-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-

il)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-{3-[5-(metoximetil)-1,3,4-

15 oxadiazol-2-il]piperidin-1-il}ftalazina;

N,N-dimetil-1-{5-[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-

il)piperidin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metanamina

5,6,7-trimetóxi-1-{4-[(6-metilpiridazin-3-

il)metil]piperidin-1-il}ftalazina;

20 5,6,7-trimetóxi-1-[4-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-1-il]ftalazina;

3-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1-(5,6,7-

trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-ol;

5,6,7-trimetóxi-1-[4-(2-metilpirimidin-4-

25 il)piperidin-1-il]ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[3-(piridin-2-ilmetil)piperidin-

1-il]ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[3-(pirimidin-2-

ilmetil)piperidin-1-il]ftalazina;

(3-{[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-3-il]metil}fenil)metanol;

5 5,6,7-trimetóxi-1-{3-[2-(metoximetil)pirimidin-4-il]piperidin-1-il}ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-(3-pirimidin-4-ilpiperidin-1-il)ftalazina;

N-etil-4-[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]pirimidin-2-amina

10 5,6,7-trimetóxi-1-(4-pirimidin-4-ilpiperidin-1-il)ftalazina;

4-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-ol;

15 5,6,7-trimetóxi-1-(4-[1,2,4]triazolo[15-a]pirimidin-7-ilpiperidin-1-il)ftalazina;

1-[4-(2-ciclopropilpirimidin-4-il)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

1-[4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

20 5,6,7-trimetóxi-1-[4-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-1-il]ftalazina;

3-[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]benzamida;

25 4-[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]benzamida;

5,6,7-trimetóxi-1-(4-pirimidin-2-ilpiperidin-1-il)ftalazina;

1-[3-(3-clorobenzil)piperidin-1-il]-5,6,7-

trimetoxiftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[3-(pirimidin-5-ilmetil)piperidin-1-il]ftalazina;

5 N,N-dimetil-4-[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]pirimidin-2-amina

5,6,7-trimetóxi-1-[4-(pirimidin-5-ilmetil)piperidin-1-il]ftalazina;

1-[3-(1H-benzimidazol-2-il)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

10 1-[4-(4-fluorbenzil)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[3-(3-metilfenil)piperidin-1-il]ftalazina;

15 1-[4-(2-fluorbenzil)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-{3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]piperidin-1-il}ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[4-(1H-pirazol-1-ilmetil)piperidin-1-il]ftalazina;

20 1-[4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

1-[3-(5-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

25 4-(2-flúor-5-metilfenil)-1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-ol;

1-[4-(2-fluorfenóxi)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

1-{3-[(4-fluorfenóxi)metil]piperidin-1-il}-5,6,7-

trimetoxiftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[4-(piridin-2-ilmetóxi)piperidin-1-il]ftalazina;

5 5,6,7-trimetóxi-1-{4-[5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piperidin-1-il} ftalazina;

5,6,7-trimetóxi-1-[4-(3-metoxifenil)piperidin-1-il]ftalazina;

1-[4-(3,5-difluorfenil)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

10 1-[4-(3-fluorfenóxi)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

1-[4-(4-fluorfenóxi)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

15 4-[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]benzonitrila

1'-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)espiro[cromeno-24'-piperidina]

1-[3-(1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

20 1'-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)-34-diidroespiro[isocromeno-14'-piperidina]

N-[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]pirimidin-2-amina

25 N-[1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-il]piridin-2-amina

N-benzil-N-metil-1-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)piperidin-4-amina

5,6,7-trimetóxi-1-[4-(4-metilbenzil)piperidin-1-

il]ftalazina;

1-[4-(4-clorofenil)-4-metilpiperidin-1-il]-5,6,7-trimetoxiftalazina;

1'-(5,6,7-trimetoxiftalazin-1-il)espiro[indol-34'-piperidin]-2(1H)-ona;

e seus sais farmacêuticos.

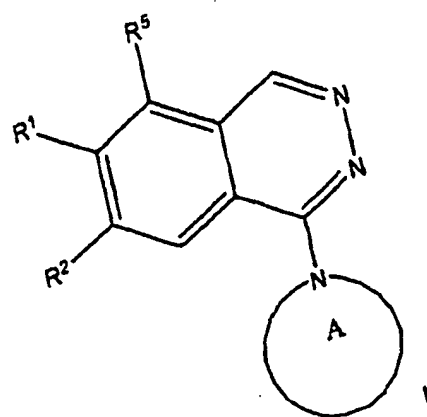
12. Composição farmacêutica para tratar distúrbios psicóticos, distúrbios delirantes e psicose induzida por droga; distúrbios de ansiedade, distúrbios de movimento, distúrbios de humor, distúrbios neurodegenerativos e dependência por drogas, **CARACTERIZADA** por compreender uma quantidade de um composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 efetiva no tratamento do dito distúrbio ou condição.

13. Método de tratar um distúrbio selecionado a partir de distúrbios psicóticos, distúrbios delirantes e psicose induzida por droga; distúrbios de ansiedade, distúrbios de movimento, distúrbios de humor, e distúrbios neurodegenerativos, método este **CARACTERIZADO** por compreender a administração de uma quantidade de um composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 efetiva no tratamento do dito distúrbio.

14. Método, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que os ditos distúrbios são selecionados a partir do grupo que consiste em: demência, doença de Alzheimer, demência de múltiplos infartos, demência alcoólica ou outra demência relacionada a drogas, demência associada com tumores intracranianos ou trauma cerebral, demência associada com a doença de Huntington ou a doença de Par-

kinson, ou demência relacionada à AIDS; delírio; distúrbio
amnésico; distúrbio do estresse pós-traumático; retardo me-
tal; um distúrbio de aprendizado, por exemplo, distúrbio de
leitura, distúrbio de matemática, ou um distúrbio de expres-
5 são escrita; distúrbio de déficit de atenção/hiperatividade;
declínio cognitivo relacionado à idade, episódio depressivo
maior do tipo brando, moderado ou grave; um episódio de hu-
mor maníaco ou misto; um episódio de humor hipomaníaco; um
epísódio depressivo com características atípicas; um episó-
10 dio depressivo com características melancólicas; um episódio
depressivo com características catatônicas; um episódio de
humor com início pós-parto; depressão pós-acidente vascular
cerebral; distúrbio depressivo maior; distúrbio distímico;
distúrbio depressivo menor; distúrbio disfórico pré-
15 menstrual; distúrbio depressivo pós-psicótico de esquizofre-
nia; um distúrbio depressivo maior sobreposto a um distúrbio
psicótico compreendendo o distúrbio delirante ou a esquizo-
frenia; um distúrbio bipolar compreendendo o distúrbio bipo-
lar I, o distúrbio bipolar II, o distúrbio ciclotímico, do-
20 ença de Parkinson; doença de Huntington; demência, doença de
Alzheimer, demência de múltiplos infartos, demência relacio-
nada à AIDS, Demência frontotemporal, neurodegeneração asso-
ciada com trauma cerebral; neurodegeneração associada com
acidente vascular cerebral, neurodegeneração associada com
25 infarto cerebral; neurodegeneração induzida por hipoglicemi-
a; neurodegeneração associada com ataque epilético; neurode-
generação associada com envenenamento por neurotoxina; atro-
fia de múltiplos sistemas, do tipo paranóico, desorganizado,

catatônico, indiferenciado ou residual; distúrbio esquizo-
freniforme; distúrbio esquizoafetivo do tipo delirante ou do
tipo depressivo; distúrbio delirante; distúrbio psicótico
induzido por substância, psicose induzida por álcool, anfe-
5 tamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, inalantes, opióides,
ou fenciclidina; distúrbio de personalidade do tipo paranói-
co; e distúrbio de personalidade do tipo esquizóide.



RESUMO"COMPOSTOS DE DERIVADOS DE AMINOFTALAZINA"

A invenção diz respeito aos novos compostos de a-
minoftalazina que servem como inibidores efetivos da fosfo-
5 diesterase (PDE). A invenção também se refere aos compostos
que são inibidores seletivos da PDE-10. A invenção adicio-
nalmente refere-se aos intermediários para a preparação de
tais compostos; às composições farmacêuticas que compreendem
tais compostos; e ao uso de tais compostos nos métodos para
10 tratar certos distúrbios do sistema nervoso central (SNC) ou
outros. A invenção também se refere aos métodos para tratar
os distúrbios neurodegenerativos e psiquiátricos, por exem-
plo, a psicose e os distúrbios compreendendo cognição defi-
ciente como um sintoma. Os compostos reivindicados têm a
15 seguinte estrutura: ou um sal farmaceuticamente aceitável
deles, onde o anel A é um anel heterocíclico de 5 ou 6 ele-
mentos, substituído ou não.