

07



INVENTARIO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

PCT

NOV
21

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

07- 62880

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DERIVADOS PIRROLIDIL DE COMPUESTOS
HETEROAROMATICOS COMO INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC.

DIRECCION: EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340 E.U.A

AG K 31/517 ; 31/502

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 21 de Junio de 2007

20099

P2007 000096

CS

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIER, LTDA.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-062880-00000-0000

Fecha: 2007-06-21 16:33:51

Tra. 11 PATENTE I/II

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONES

Eve: 379 FASENACIONAL II

Folios: 255

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000090

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: THOMAS ALLEN CHAPPIE, JOHN MICHAEL HUMPHREY

Dirección: Eastern Point Road, Groton, CT 063040, Estados Unidos de
America

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/003989

Fecha

Diciembre 19, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/070284

Fecha

Julio 6, 2006

6

Título (54) DERIVADOS PIRROLIDIL DE COMPUESTOS HETEROAROMATICOS COMO INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA

Clasificación Internacional (51) C07D 403/14, 403/04, 401/14, 401/12, 207/12,
403/12, A61K 61/517, A61K 31/502, A61P 25/00.

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	Diciembre 31, 2004	60/640.405

Comprobante de pago No. 07 - 49.159

Fecha 20 de Junio de 2007

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

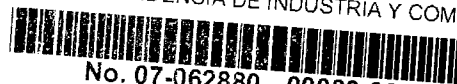
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-062880- -00000-0000

Fecha: 2007-06-21 16:33:51

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONES

Eve: 379 FASENACIONALII

Folios: 255

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 49,159
FECHA : JUNIO 20 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEL	ANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBECK		CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52331062	19/06/2007	3,603,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

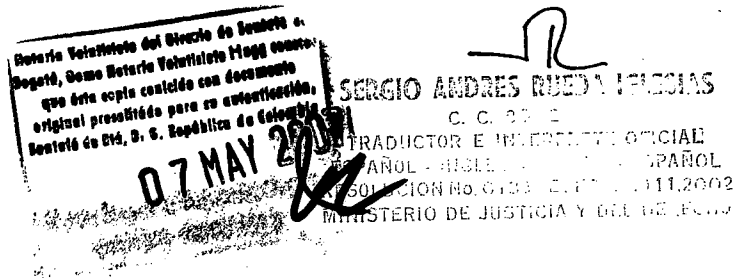
Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **PFIZER PRODUCTS, INC.**, a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por Grover F. Fuller, Jr. el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de **Grover F. Fuller, Jr.**, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por Susan Z. Killian, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mi el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian



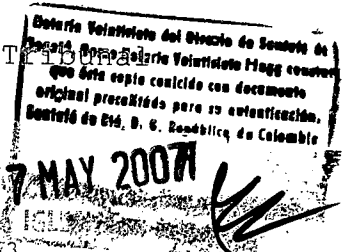
5

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York.


07 MAY 2007
SERGIO ANDRES RUEDA ICL
C. C. B. 773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
RESOLUCIÓN NO. 0138 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

6

APOSTILLA

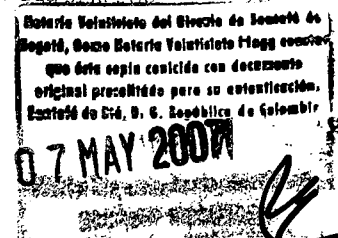
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
El presente documento público
2. Fue firmado por: Norman Goodman
3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado
4. Lleva el sello del Condado de Nueva York
Se certificó:
5. En Nueva York, Nueva York
6. El 22 de noviembre de 2005
7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York
8. Bajo el Número **NYC-10404952A**
9. Aparece Sello del Estado de Nueva York
10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCIÓN No. 0138 DEL FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

7

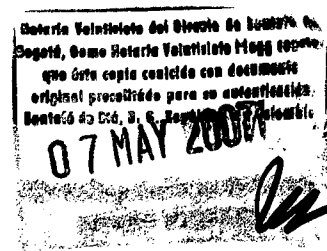
1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York
6. the 22nd day of November 2005
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10404952A
9. Seal/Stamp
10. Signature

James Bizzarri

James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State



Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

8
Zayde Chahin
Zaava Ravid
Jacqueline Chaparro
Jose Luis Londoño
Camilo Alvarez
Felipe Mendoza
Camilo Rodríguez
Santiago Pardo

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

PFIZER PRODUCTS INC.,

Signature/Firma:

By:

Grover F. Fuller, Jr.

Vice President, Attorney-In- Fact

Date/Fecha:

17 November 2005

City, Country/Ciudad, País: New York, NY USA

Notaría Voluntaria del Distrito de Santafé de Bogotá, como Notaría Voluntaria Hago constar que esta copia concuerda con documento original presentado para su autenticación. Santafé de Bogotá, D. C. República de Colombia

07 MAY 2007

Notarial Certification

Certificación Notarial

9

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

Grover F. Fuller, Jr.

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street
City New York
State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of **PFIZER PRODUCTS INC.**

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

3. That **PFIZER PRODUCTS INC.**, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. Que con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

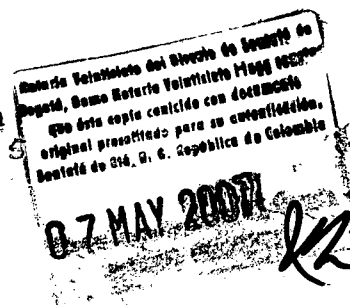
NOTARY PUBLIC (Signature):

Susan Z. Killian



SUSAN Z. KILLIAN
Notary Public, State of New York
No. 01KI6116521
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN to and SUBSCRIBED before me
this 17 day of Nov. 2008
Susan Z. Killian



Sébase que Yo, GREGORY JOHN TAYLOR, de 37 Meadway, Ashford, Middlesex, TW15 2TJ, Reino Unido un Notario Público debidamente autorizado.

10

CERTIFICO UNICAMENTE QUE EL DOCUMENTO ANEXADO AL PRESENTE
LLAMADO:

CESION, firmada por THOMAS ALLEN CHAPPIE y JOHN MICHAEL
HUMPHREY

Ha sido presentado ante mi en esta fecha por los Servicios Consulares de Blair
Limited en nombre de su cliente Pfizer Products Inc, y que los mencionados
Servicios Consulares de Blair Limited han representado ante mi como
presentación de su cliente con base en un documento original con firmas
debidamente autenticas.

Firmado y sellado en 37 Meadway, Ashford, Middlesex, TW15 2TJ, Reino Unido,
el día de hoy 16 de mayo de 2007.

[Firmado y sellado]

GREGORY JOHN TAYLOR

Notario Público

37 Meadway

Ashford, Middlesex, TW15 2TJ

Reino Unido

11

Apostilla

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público ha sido firmado por: Gregory John Taylor
3. obrando en su condición de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

Certificado

5. en Londres
6. el 17 de mayo de 2007
7. por: Secretario Principal de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros
8. No. H389820
9. Sello / Estampilla
[Sellado]
10. Firma: M. Western
[Firmado]

12

PC26130A

CO-1

CESIÓN

A cambio de una contraprestación de valor, la cual me (nos) pagó **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, cuya dirección de correos es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente le vendo y le cedo (le vendemos y le cedemos) a la citada PFIZER PRODUCTS INC., la totalidad de mis (nuestros) derechos, el título y el interés que tengo (tenemos) en mi (nuestro) invento de una cierta mejora, nueva y útil, de **DERIVADOS NOVEDOSOS PIRROLIDILO DE COMPUESTOS HETEROAROMATICOS**, en la medida en que esta cesión concierna a la República de Colombia, tal y como se describe plenamente el mismo en las especificaciones, y yo (nosotros) autorizo (autorizamos) y le solicito (solicitamos) por el presente a la Oficina de Patentes de Colombia que le expida dicha patente a la citada PFIZER PRODUCTS INC., de conformidad con la presente cesión.

En fe de lo cual firmamos el presente el día de hoy.

(Fdo) Thomas Allen CHAPPIE – 08 de mayo de 2007 - Groton, CT, USA

Lugar, fecha y firma – Thomas Allen CHAPPIE

(Fdo) John Michael HUMPHREY – 08 de mayo de 2007 - Groton, CT, USA

Lugar, fecha y firma – John Michael HUMPHREY

13

BE IT KNOWN that I, **GREGORY JOHN TAYLOR** of 37 Meadway, Ashford, Middlesex TW15 2TJ, United Kingdom, a duly authorised Notary Public

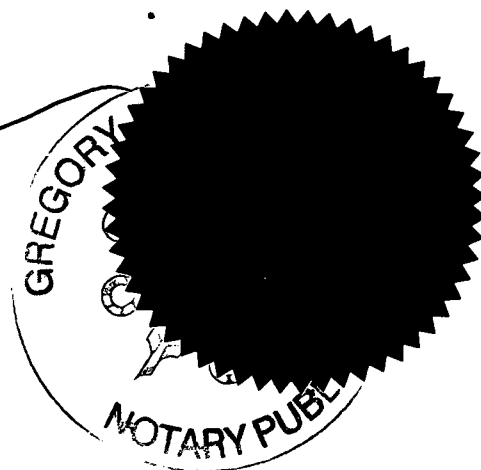
CERTIFY ONLY that the document annexed hereto, namely:

ASSIGNMENT signed by THOMAS ALLEN CHAPPIE and JOHN MICHAEL HUMPHREY

has this day been presented to me by Blair Consular Services Limited on behalf of their clients Pfizer Products Inc , and that the said Blair Consular Services Limited have represented to me by such presentation that their said client has represented to them that the said annexed document is an authentic original document.

SIGNED AND SEALED at 37 Meadway, Ashford, Middlesex TW15 2TJ, United Kingdom, on 16th May 2007.


Gregory John Taylor
Notary Public



GREGORY JOHN TAYLOR
NOTARY PUBLIC
37 MEADWAY
ASHFORD, MIDDLESEX TW15 2TJ
UNITED KINGDOM

16-05-07

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Gregory John Taylor**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. the/le **17 May 2007**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H389820**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **M. Western**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

19

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the **State of Connecticut, United States of America** whose full post office address is **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America**, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **PYRROLIDYL DERIVATIVES OF HETEROAROMATIC COMPOUNDS AS PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Thomas Allen Chappie
Place, date and signature - Thomas Allen CHAPPIE



John Michael Humphrey
Place, date and signature - John Michael HUMPHREY



PATENT COOPERATION TREATY

WO 2006/070284
PCT/IB2005/003989

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
AVAILABILITY OF THE PUBLICATION
OF THE INTERNATIONAL APPLICATION

To:

FULLER, Grover, F., Jr.
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

JUL 12 2006

IP GBL SRVS

Date of mailing (day/month/year)
06 July 2006 (06.07.2006)Applicant's or agent's file reference
PC26130A

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/IB2005/003989International filing date (day/month/year)
19 December 2005 (19.12.2005)Priority date (day/month/year)
31 December 2004 (31.12.2004)

Applicant

PFIZER PRODUCTS INC. et al

The applicant is hereby notified that the International Bureau:

☒ has published the above-indicated international application on 06 July 2006 (06.07.2006) under
No. WO 2006/070284☐ has republished the above-indicated international application on under
No. WOFor an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48)
or (88) (as the case may be) on the front page of the published international application.A copy of the international application is available for viewing and downloading on WIPO's website at the following address:
<http://www.wipo.int/pctdb> (under "Query" enter the PCT or WO number).The applicant may also request a paper copy of the published international application from the International Bureau in writing from
pct.products@wipo.int or the contact details provided below.The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Cecile Chatel

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail: pt13@wipo.int

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
6 July 2006 (06.07.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/070284 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 403/14 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) C07D 207/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2005/003989

(22) International Filing Date:

19 December 2005 (19.12.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/640,405 31 December 2004 (31.12.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHAPPIE,
Thomas, Allen [US/US]; Pfizer Global Research and
Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340
(US). HUMPHREY, John, Michael [US/US]; Pfizer
Global Research and Development, Eastern Point Road,
Groton, CT 06340 (US).

(74) Agents: FULLER, Grover, F., Jr. et al.; Pfizer Inc., 201
Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

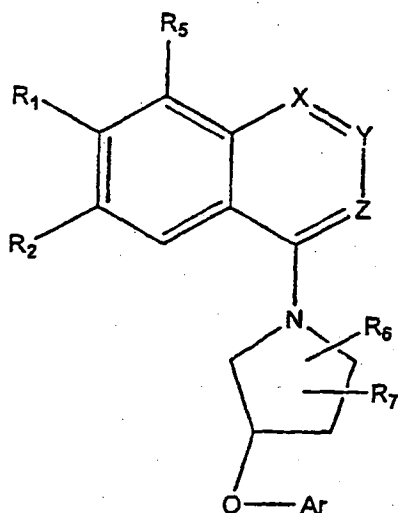
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PYRROLIDYL DERIVATIVES OF HETEROAROMATIC COMPOUNDS AS PHOSPHODIESTERASE
INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The invention pertains to new pyrrolidyl
derivatives of benzo-fused aza heteroaromatic compounds that
serve as effective phosphodiesterase (PDE) inhibitors. The
invention also relates to compounds that are selective inhibitors
of PDE-10. The invention further relates to intermediates for
preparation of such compounds; pharmaceutical compositions
comprising such compounds; and the use of such compounds
in methods for treating certain central nervous system (CNS)
or other disorders. The invention relates also to methods
for treating neurodegenerative and psychiatric disorders,
for example psychosis and disorders comprising deficient
cognition as a symptom. Formula (I).

-1-

PYRROLIDYL DERIVATIVES OF HETEROAROMATIC COMPOUNDS AS PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS

Field of the Invention

The invention pertains to new pyrrolidyl derivatives of benzo-fused aza heteroaromatic compounds that serve as effective phosphodiesterase (PDE) inhibitors. The invention also relates to compounds that are selective inhibitors of PDE-10. The invention further relates to intermediates for preparation of such compounds; pharmaceutical compositions comprising such compounds; and the use of such compounds in methods for treating certain central nervous system (CNS) or other disorders. The invention relates also to methods for treating neurodegenerative and psychiatric disorders, for example psychosis and disorders comprising deficient cognition as a symptom.

Background of Invention

Phosphodiesterases (PDEs) are a class of intracellular enzymes involved in the hydrolysis of the nucleotides cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and cyclic guanosine monophosphates (cGMP) into their respective nucleotide monophosphates. The cyclic nucleotides cAMP and cGMP are synthesized by adenylyl and guanylyl cyclases, respectively, and serve as secondary messengers in several cellular pathways.

The cAMP and cGMP function as intracellular second messengers regulating a vast array of intracellular processes particularly in neurons of the central nervous system. In neurons, this includes the activation of cAMP and cGMP-dependent kinases and subsequent phosphorylation of proteins involved in acute regulation of synaptic transmission as well as in neuronal differentiation and survival. The complexity of cyclic nucleotide signaling is indicated by the molecular diversity of the enzymes involved in the synthesis and degradation of cAMP and cGMP. There are at least ten families of adenylyl cyclases, two of guanylyl cyclases, and eleven of phosphodiesterases. Furthermore, different types of neurons are known to express multiple isozymes of each of these classes, and there is good evidence for compartmentalization and specificity of function for different isozymes within a given neuron.

A principal mechanism for regulating cyclic nucleotide signaling is by phosphodiesterase-catalyzed cyclic nucleotide catabolism. There are 11 known families of PDEs encoded by 21 different genes. Each gene typically yields multiple splice variants that further contribute to the isozyme diversity. The PDE families are distinguished functionally based on cyclic nucleotide substrate specificity, mechanism(s) of regulation, and sensitivity to inhibitors. Furthermore, PDEs are differentially expressed throughout the organism, including in the central nervous system. As a result of these distinct enzymatic activities and localization, different PDEs' isozymes can serve distinct physiological functions. Furthermore, compounds that can selectively inhibit distinct PDE families or isozymes may offer particular therapeutic effects, fewer side effects, or both.

PDE10 is identified as a unique family based on primary amino acid sequence and distinct enzymatic activity. Homology screening of EST databases revealed mouse PDE10A as the first member of the PDE10 family of PDEs (Fujishige et al., J. Biol. Chem. 274:18438-18445, 1999; Loughney, K. et al., Gene 234:109-117, 1999). The murine homologue has also been cloned (Soderling, S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:7071-7076, 1999) and N-terminal splice variants of both the rat and human genes have been identified (Kotera, J. et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 261:551-557, 1999; Fujishige, K. et al., Eur. J. Biochem. 266:1118-1127, 1999). There is a high degree of homology across species. The mouse PDE10A1 is a 779 amino acid protein that hydrolyzes both cAMP and cGMP to AMP and GMP, respectively. The affinity of PDE10 for cAMP ($K_m = 0.05 \mu M$) is higher than for cGMP ($K_m = 3 \mu M$). However, the approximately 5-fold greater V_{max} for cGMP over cAMP has lead to the suggestion that PDE10 is a unique cAMP-inhibited cGMPase (Fujishige et al., J. Biol. Chem. 274:18438-18445, 1999).

PDE10 also is uniquely localized in mammals relative to other PDE families. mRNA for PDE10 is highly expressed only in testis and brain (Fujishige, K. et al., Eur J Biochem. 266:1118-1127, 1999; Soderling, S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 96:7071-7076, 1999; Loughney, K. et al., Gene 234:109-117, 1999). These initial studies indicated that within the brain PDE10 expression is highest in the striatum (caudate and putamen), n. accumbens, and olfactory tubercle. More recently, a detailed analysis has been made of the expression pattern in rodent brain of PDE10 mRNA (Seeger, T.F. et al., Abst. Soc. Neurosci. 26:345.10, 2000) and PDE10 protein (Menniti, F.S., Stick, C.A., Seeger, T.F., and Ryan, A.M., Immunohistochemical localization of PDE10 in the rat brain. William Harvey Research Conference 'Phosphodiesterase in Health and Disease', Porto, Portugal, Dec. 5-7, 2001).

United States Patent Application Publication No. 2003/0032579 discloses a method for treating certain neurologic and psychiatric disorders with the selective PDE10 inhibitor papaverine. In particular, the method relates to psychotic disorders such as schizophrenia, delusional disorders and drug-induced psychosis; to anxiety disorders such as panic and obsessive-compulsive disorder; and to movement disorders including Parkinson's disease and Huntington's disease.

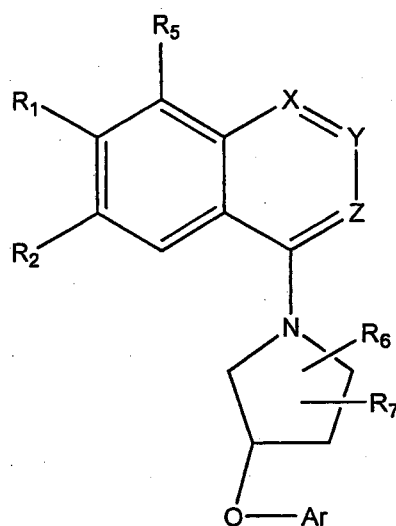
In their role as second messengers in intracellular signaling events, cAMP and cGMP affect a wide array of processes including neurotransmission and enzyme activation. Intracellular levels of these chemicals are largely maintained by two classes of enzymes in response to other cellular stimuli. The first of these enzymes, the adenylyl and guanylyl cyclases, catalyze the formation of cAMP and cGMP thereby raising their concentrations and activating certain signaling events. The second enzyme class, the phosphodiesterases (PDE's), catalyzes the degradation of cAMP and cGMP, which results in termination of the signal.

Signal enhancement via elevation of cyclic nucleotide concentration can be induced through employment of PDE inhibitors. The present invention describes the use of such PDE inhibitors as therapies for the prevention or treatment of diseases linked to abnormal cell signaling processes, and relates to compounds described below.

5

Summary of the Invention

In one aspect, the invention relates to compounds having the following formula, denoted herein as formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof,

10 wherein X, Y and Z are each independently CH or N with the proviso that at least one or two of X, Y and Z are N, but not all three, and with the proviso that Y and Z are not both N;

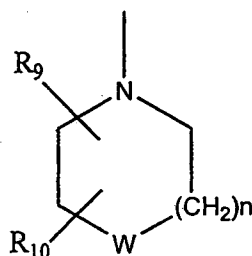
 wherein R₁, R₂ and R₅ are independently H, halogen, C≡N, -COOH, -COOR₃, -CONR₃R₄, COR₃, -NR₃R₄, -NHCOR₃, -OH, (C₆-C₁₀)aryl, 5 to 7 membered heteroaryl, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)haloalkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, -O-(C₁-C₆)alkyl, -O-(C₂-C₆)alkenyl or (C₃-C₈)
 15 cycloalkyl; or, when R₁, R₂ and R₅ are independently -O-(C₁-C₆)alkyl, -O-(C₂-C₆)alkenyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl or (C₂-C₆)alkynyl, R₁ and R₂ or R₁ and R₅ may optionally be connected to form a 5 to 8 membered ring;

 wherein R₃ and R₄ are independently H, (C₁-C₆)alkyl or (C₆-C₁₀)aryl said aryl optionally substituted with one or more (C₁-C₆)alkyl groups;

20 wherein R₆ and R₇ are each independently H, halogen, -COOR₃, -CONR₃R₄, -COR₄, NR₃R₄, -NHCOR₃, -OH, -(C₁-C₆)alkylene-OH, -HNCOOR₃, -CN, -HNCONHR₄, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkoxy, C₆-C₁₀ aryl or

20

-4-



wherein n is 0 or 1;

W is carbon, oxygen or NR_8 , wherein R_8 is hydrogen or $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, and when W is carbon, it may be optionally substituted by halogen, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_3$, $-\text{CONR}_3\text{R}_4$, $-\text{COR}_3$, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NHCOR}_3$, $-\text{OH}$, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{aryl}$, 5 to 7 membered heteroaryl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{haloalkyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkenyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkynyl}$, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{O}-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkenyl}$ or $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkyl}$;

wherein R_9 and R_{10} are independently hydrogen or $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$;

or R_9 and R_{10} may optionally combine to form a cyclic ring;

wherein Ar is phenyl, naphthyl, or a 5- to 6-membered heteroaryl ring, which heteroaryl is optionally fused to a benzo group, and which heteroaryl contains from one to four heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur, with the proviso that said heteroaryl ring cannot contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms, and wherein each of the foregoing phenyl, naphthyl, heteroaryl, or benzo-fused heteroaryl rings may optionally be substituted with from one to three substituents independently selected from $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$, chloro-, bromo-, iodo, fluoro-, $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{hydroxyalkyl}$ -, $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkoxy}-(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$ -, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{hydroxycycloalkyl}$ -, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkoxy}$ -, $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkoxy}-(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkyl}$ -, (3-8 membered)heterocycloalkyl, hydroxyl(3-8 membered)heterocycloalkyl, and $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkoxy}$ -(3-8 membered)heterocycloalkyl, wherein said alkyl, alkoxy and cycloalkyl may be optionally substituted with 1 to 3 halos and wherein each $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkyl}$ or heterocycloalkyl moiety may be independently substituted with from one to three $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ or benzyl groups; or

wherein Ar is a 5- to 6-membered heteroaryl ring, which heteroaryl is fused to an imidazo, pyrido, pyrimido, pyrazo, pyridazo, or pyrrolo group, and which heteroaryl contains from one to four heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur, with the proviso that said heteroaryl ring cannot contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms, and wherein each of the foregoing fused heteroaryl rings may optionally be substituted with from one to three substituents independently selected from $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$, chloro-, bromo-, iodo, fluoro-, halo $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$ -, $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{hydroxyalkyl}$ -, $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkoxy}-(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$ -, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$ -halo, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{hydroxycycloalkyl}$ -, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkoxy}$ -, $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkoxy}-(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkyl}$ -, (3-8 membered)heterocycloalkyl, hydroxyl(3-8 membered)heterocycloalkyl, and $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkoxy}$ -(3-8 membered)heterocycloalkyl, wherein each $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkyl}$ or

heterocycloalkyl moiety may be independently substituted with from one to three (C₁-C₆)alkyl or benzyl groups; or

when Ar is phenyl, naphthyl, or heteroaryl ring, each ring may be optionally substituted with one to three substituents independently selected from (a) lactone formed from $-(CH_2)_tOH$ with an ortho -COOH, wherein t is one, two or three; (b) $-CONR_{14}R_{15}$, wherein R₁₄ and R₁₅ are independently selected from (C₁-C₆)alkyl and benzyl, or R₁₄ and R₁₅ together with the nitrogen to which they are attached form a 5- to 7-membered heteroalkyl ring that may contain from zero to three heteroatoms selected from nitrogen, sulfur and oxygen in addition to the nitrogen of the $-CONR_{14}R_{15}$ group, wherein when any of said heteroatoms is nitrogen it may be optionally substituted with (C₁-C₆)alkyl or benzyl, with the proviso that said ring cannot contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms; or (c) $-(CH_2)_vNCOR_{14}R_{15}$ wherein v is zero, one, two or three and $-COR_{14}R_{15}$ taken together with the nitrogen to which they are attached form a 4- to 6-membered lactam ring.

Compounds of the Formula I may have optical centers and therefore may occur in different enantiomeric and diastereomeric configurations. The present invention includes all enantiomers, diastereomers, and other stereoisomers of such compounds of the Formula I, as well as racemic compounds and racemic mixtures and other mixtures of stereoisomers thereof.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of Formula I include the acid addition and base salts thereof.

Suitable acid addition salts are formed from acids that form non-toxic salts. Examples include, but are not limited to, the acetate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, cyclamate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenazate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mandelates mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, pyroglutamate, salicylate, saccharate, stearate, succinate, sulfonate, stannate, tartrate, tosylate, trifluoroacetate and xinofoate salts.

Suitable base salts are formed from bases that form non-toxic salts. Examples include, but are not limited to, the aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.

Hemisalts of acids and bases may also be formed, for example, hemisulphate and hemicalcium salts.

For a review on suitable salts, see Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Pharmaceutically acceptable salts of compounds of Formula I may be prepared by one or more of three methods:

- (i) by reacting the compound of Formula I with the desired acid or base;
- (ii) by removing an acid- or base-labile protecting group from a suitable precursor of the compound of Formula I or by ring-opening a suitable cyclic precursor, for example, a lactone or lactam, using the desired acid or base; or
- (iii) by converting one salt of the compound of Formula I to another by reaction with an appropriate acid or base or by means of a suitable ion exchange column.

All three reactions are typically carried out in solution. The resulting salt may precipitate out and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionization in the resulting salt may vary from completely ionised to almost non-ionised.

The compounds of the invention may exist in a continuum of solid states ranging from fully amorphous to fully crystalline. The term 'amorphous' refers to a state in which the material lacks long range order at the molecular level and, depending upon temperature, may exhibit the physical properties of a solid or a liquid. Typically such materials do not give distinctive X-ray diffraction patterns and, while exhibiting the properties of a solid, are more formally described as a liquid. Upon heating, a change from solid to liquid properties occurs which is characterised by a change of state, typically second order ('glass transition'). The term 'crystalline' refers to a solid phase in which the material has a regular ordered internal structure at the molecular level and gives a distinctive X-ray diffraction pattern with defined peaks. Such materials when heated sufficiently will also exhibit the properties of a liquid, but the change from solid to liquid is characterised by a phase change, typically first order ('melting point').

The compounds of the invention may also exist in unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention and one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is water.

A currently accepted classification system for organic hydrates is one that defines isolated site, channel, or metal-ion coordinated hydrates - see Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Isolated site hydrates are ones in which the water molecules are isolated from direct contact with each other by intervening organic molecules. In channel hydrates, the water molecules lie in lattice channels where they are next to other water molecules. In metal-ion coordinated hydrates, the water molecules are bonded to the metal ion.

When the solvent or water is tightly bound, the complex will have a well-defined stoichiometry independent of humidity. When, however, the solvent or water is weakly bound,

23

-7-

as in channel solvates and hygroscopic compounds, the water/solvent content will be dependent on humidity and drying conditions. In such cases, non-stoichiometry will be the norm.

The compounds of the invention may also exist in a mesomorphic state (mesophase or liquid crystal) when subjected to suitable conditions. The mesomorphic state is intermediate between the true crystalline state and the true liquid state (either melt or solution). Mesomorphism arising as the result of a change in temperature is described as 'thermotropic' and that resulting from the addition of a second component, such as water or another solvent, is described as 'lyotropic'. Compounds that have the potential to form lyotropic mesophases are described as 'amphiphilic' and consist of molecules which possess an ionic (such as $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$, or $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) or non-ionic (such as $-\text{N}^+\text{N}(\text{CH}_3)_3$) polar head group. For more information, see Crystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970).

Hereinafter all references to compounds of Formula I include references to salts, solvates, multi-component complexes and liquid crystals thereof and to solvates, multi-component complexes and liquid crystals of salts thereof.

The compounds of the invention include compounds of Formula I as hereinbefore defined, including all polymorphs and crystal habits thereof, prodrugs and isomers thereof (including optical, geometric and tautomeric isomers) as hereinafter defined and isotopically-labeled compounds of Formula I.

Detailed Description of the Invention

In one embodiment of the present invention R_1 and R_2 are each independently $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkoxy}$, either X and Y or X and Z are N and R_5 is H; preferably R_1 and R_2 are methoxy.

In one embodiment of the present invention Ar is phenyl optionally substituted by $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{alkyl}$, $-\text{CN}$, hydroxyl, phenyl or $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{alkyl}$ substituted with 1 to 3 halogens. Preferably Ar is phenyl substituted by trifluoromethoxy.

In another embodiment of the present invention Ar is naphthyl or naphthyl substituted by $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{alkyl}$.

In another embodiment Ar is 5 or 6 membered heteroaryl, preferably substituted or unsubstituted quinoxaliny, isoquinoliny or quinoliny, and most preferably unsubstituted quinoxaliny.

In one embodiment of the present invention R_6 or R_7 is $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ preferably methoxy.

In another embodiment of the present invention R_6 or R_7 is $-\text{NR}_3\text{R}_4$, preferably R_3 and R_4 are each independently $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$.

Specific compounds of the present invention are as follows:

4-[3-Allyl-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline;

24

-8-

- 6,7-Dimethoxy-4-[3-propyl-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-3-methyl-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester;
- 5 6,7-Dimethoxy-4-[3-methyl-3-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
[1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-isopropyl-methyl-amine;
[1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-diethyl-amine;
- 10 [1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-ethyl-methyl-amine;
[1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amine;
- 15 [1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinolin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amine;
[1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinolin-3-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amine;
6,7-Dimethoxy-4-[4'-(quinoxalin-2-yloxy)-[1,3']bipyrrolidinyl-1'-yl]-quinazoline;
6,7-Dimethoxy-4-[3-morpholin-4-yl-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
6,7-Dimethoxy-4-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
- 20 [1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-amine;
N-[1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamide;
- 25 6,7-Dimethoxy-4-[3-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
4-[3-(4-Ethoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline;
6,7-Dimethoxy-4-[3-(naphthalen-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
4-[3-(4-tert-Butyl-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline;
4-[1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzonitrile;
- 30 6,7-Dimethoxy-4-[3-(4-trifluoromethoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
4-[3-(3-Ethoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline;
4-[3-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline;
4-[3-(3-Isopropoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline;
4-[3-(Indan-5-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline;
- 35 6,7-Dimethoxy-4-[3-(quinolin-6-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
N4-[3-(Biphenyl-3-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline;
6,7-Dimethoxy-4-[3-(2-methyl-quinolin-6-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
6,7-Dimethoxy-4-[3-(7-methoxy-naphthalen-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
6,7-Dimethoxy-4-[3-(6-methoxy-naphthalen-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;

25

- 6,7-Dimethoxy-4-[3-(quinolin-7-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
 6,7-Dimethoxy-4-[3-(naphthalen-1-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
 4-[3-(Isoquinolin-3-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline;
 4-[3-(Isoquinolin-7-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline;
 5 6,7-Dimethoxy-4-[3-(pyridin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
 6,7-Dimethoxy-4-[3-(pyridin-3-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
 6,7-Dimethoxy-4-[3-(pyridin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
 4-[3-(5-Chloro-pyrimidin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline;
 3-[1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-pyrrolidin-3-yloxy]-quinoxaline-6-carbonitrile acid
 10 tert-butyl ester;
 6,7-Dimethoxy-4-[3-methoxy-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-
 quinazoline.tetrahydrofuran (pyrrolidin-3-yloxy)-quinoxaline.;
 1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-ol;
 [4-Benzyl-1-(6,7-dimethoxy-quinazolin-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amine;
 15 6,7-Dimethoxy-4-[3-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-cinnoline;
 6,7-Dimethoxy-4-[4'-(quinoxalin-2-yloxy)-[1,3]bipyrrolidinyl-1'-yl]-cinnoline;
 [1-(6,7-Dimethoxy-cinnolin-4-yl)-4-(quinolin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-ethyl-methyl-
 amine;
 [1-(6,7-Dimethoxy-cinnolin-4-yl)-4-(quinolin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-diethyl-amine;
 20 6,7-Dimethoxy-4-[3-morpholin-4-yl-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-cinnoline;
 [1-(6,7-Dimethoxy-cinnolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-diethyl-amine;
 [1-(6,7-Dimethoxy-cinnolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-ethyl-methyl-
 amine;
 [1-(6,7-Dimethoxy-cinnolin-4-yl)-4-(quinolin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amine;
 25 6,7-Dimethoxy-4-[3-morpholin-4-yl-4-(quinolin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-cinnoline;
 6,7-Dimethoxy-4-[4'-(quinolin-2-yloxy)-[1,3]bipyrrolidinyl-1'-yl]-cinnoline;
 4-[3-(4a,5,6,7,8,8a-Hexahydro-quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-
 quinazoline;
 1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidine-2-carboxylic acid
 30 dimethylamide;
 [1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-2-yl]-methanol
 hydrochloride; and
 2-[1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-2-yl]-propan-2-ol
 hydrochloride.
 35 The above listed compounds and their pharmaceutically acceptable salts, solvates,
 and prodrugs thereof are preferred embodiments of the subject invention.

26

As indicated, so-called 'prodrugs' of the compounds of Formula I are also within the scope of the invention. Thus certain derivatives of compounds of Formula I which may have little or no pharmacological activity themselves can, when administered into or onto the body, be converted into compounds of Formula I having the desired activity, for example, by hydrolytic cleavage. Such derivatives are referred to as 'prodrugs'. Further information on the use of prodrugs may be found in Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) and Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of Formula I with certain moieties known to those skilled in the art as 'pro-moieties' as described, for example, in Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Some examples of prodrugs in accordance with the invention include, but are not limited to,

(i) where the compound of Formula I contains a carboxylic acid functionality (-COOH), an ester thereof, for example, a compound wherein the hydrogen of the carboxylic acid functionality of the compound of Formula (I) is replaced by (C₁-C₈)alkyl;

(ii) where the compound of Formula I contains an alcohol functionality (-OH), an ether thereof, for example, a compound wherein the hydrogen of the alcohol functionality of the compound of Formula I is replaced by (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl; and

(iii) where the compound of Formula I contains a primary or secondary amino functionality (-NH₂ or -NHR where R ≠ H), an amide thereof, for example, a compound wherein, as the case may be, one or both hydrogens of the amino functionality of the compound of Formula I is/are replaced by (C₁-C₁₀)alkanoyl.

Further examples of replacement groups in accordance with the foregoing examples and examples of other prodrug types may be found in the aforementioned references.

Moreover, certain compounds of Formula I may themselves act as prodrugs of other compounds of Formula I.

Also included within the scope of the invention are metabolites of compounds of Formula I, that is, compounds formed *in vivo* upon administration of the drug. Some examples of metabolites in accordance with the invention include, but are not limited to,

(i) where the compound of Formula I contains a methyl group, an hydroxymethyl derivative thereof (-CH₃ -> -CH₂OH);

(ii) where the compound of Formula I contains an alkoxy group, an hydroxy derivative thereof (-OR -> -OH);

(iii) where the compound of Formula I contains a tertiary amino group, a secondary amino derivative thereof (-NR¹R² -> -NHR¹ or -NHR²);

27

-11-

(iv) where the compound of Formula I contains a secondary amino group, a primary derivative thereof (-NHR¹ -> -NH₂);

(v) where the compound of Formula I contains a phenyl moiety, a phenol derivative thereof (-Ph -> -PhOH); and

5 (vi) where the compound of Formula I contains an amide group, a carboxylic acid derivative thereof (-CONH₂ -> COOH).

Compounds of Formula I containing one or more asymmetric carbon atoms can exist as two or more stereoisomers. Where a compound of Formula I contains an alkenyl or alkenylene group, geometric *cis/trans* (or *Z/E*) isomers are possible. Where structural isomers are interconvertible via a low energy barrier, tautomeric isomerism ('tautomerism') can occur. This can take the form of proton tautomerism in compounds of Formula I containing, for example, an imino, keto, or oxime group, or so-called valence tautomerism in compounds that contain an aromatic moiety. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism.

15 Included within the scope of the present invention are all stereoisomers, geometric isomers and tautomeric forms of the compounds of Formula I, including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are acid addition or base salts wherein the counterion is optically active, for example, *D*-lactate or *L*-lysine, or racemic, for example, *DL*-tartrate or *DL*-arginine.

20 *Cis/trans* isomers may be separated by conventional techniques well known to those skilled in the art, for example, chromatography and fractional crystallisation.

Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC).

25 Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the compound of Formula I contains an acidic or basic moiety, a base or acid such as 1-phenylethylamine or tartaric acid. The resulting diastereomeric mixture may be separated by chromatography and/or fractional crystallization and one or both of the diastereoisomers converted to the corresponding pure enantiomer(s) by means well known to a skilled person.

35 Chiral compounds of the invention (and chiral precursors thereof) may be obtained in enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0 to 50% by volume of isopropanol, typically from 2% to 20%, and from 0 to 5% by volume of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture.

-12-

When any racemate crystallises, crystals of two different types are possible. The first type is the racemic compound (true racemate) referred to above wherein one homogeneous form of crystal is produced containing both enantiomers in equimolar amounts. The second type is the racemic mixture or conglomerate wherein two forms of crystal are produced in equimolar amounts each comprising a single enantiomer.

While both of the crystal forms present in a racemic mixture have identical physical properties, they may have different physical properties compared to the true racemate. Racemic mixtures may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art - see, for example, Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994).

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of Formula I wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number which predominates in nature.

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include, but are not limited to, isotopes of hydrogen, such as ^2H and ^3H , carbon, such as ^{11}C , ^{13}C and ^{14}C , chlorine, such as ^{36}Cl , fluorine, such as ^{18}F , iodine, such as ^{123}I and ^{125}I , nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N , oxygen, such as ^{15}O , ^{17}O and ^{18}O , phosphorus, such as ^{32}P , and sulphur, such as ^{35}S .

Certain isotopically-labelled compounds of Formula I, for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, *i.e.* ^3H , and carbon-14, *i.e.* ^{14}C , are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, *i.e.* ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O and ^{13}N , can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

Isotopically-labeled compounds of Formula I can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent previously employed.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, *e.g.* D_2O , d_6 -acetone, d_6 -DMSO.

29

-13-

This invention also pertains to a pharmaceutical composition for treatment of certain psychotic disorders and conditions such as schizophrenia, delusional disorders and drug induced psychosis; to anxiety disorders such as panic and obsessive-compulsive disorder; and to movement disorders including Parkinson's disease and Huntington's disease, comprising an amount of a compound of formula I effective in inhibiting PDE 10.

In another embodiment, this invention relates to a pharmaceutical composition for treating psychotic disorders and condition such as schizophrenia, delusional disorders and drug induced psychosis; anxiety disorders such as panic and obsessive-compulsive disorder; and movement disorders including Parkinson's disease and Huntington's disease, comprising an amount of a compound of formula I effective in treating said disorder or condition.

Examples of psychotic disorders that can be treated according to the present invention include, but are not limited to, schizophrenia, for example of the paranoid, disorganized, catatonic, undifferentiated, or residual type; schizophreniform disorder; schizoaffective disorder, for example of the delusional type or the depressive type; delusional disorder; substance-induced psychotic disorder, for example psychosis induced by alcohol, amphetamine, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants, opioids, or phencyclidine; personality disorder of the paranoid type; and personality disorder of the schizoid type.

Examples of movement disorders that can be treated according to the present invention include but are not limited to Huntington's disease and dyskinesia associated with dopamine agonist therapy, Parkinson's disease, restless leg syndrome, and essential tremor.

Other disorders that can be treated according to the present invention are obsessive/compulsive disorders, Tourette's syndrome and other tic disorders.

In another embodiment, this invention relates to a method for treating an anxiety disorder or condition in a mammal which method comprises administering to said mammal an amount of a compound of formula I effective in inhibiting PDE 10.

This invention also provides a method for treating an anxiety disorder or condition in a mammal which method comprises administering to said mammal an amount of a compound of formula I effective in treating said disorder or condition.

Examples of anxiety disorders that can be treated according to the present invention include, but are not limited to, panic disorder; agoraphobia; a specific phobia; social phobia; obsessive-compulsive disorder; post-traumatic stress disorder; acute stress disorder; and generalized anxiety disorder.

This invention further provides a method of treating a drug addiction, for example an alcohol, amphetamine, cocaine, or opiate addiction, in a mammal, including a human, which method comprises administering to said mammal an amount of a compound of formula I effective in treating drug addiction.



-14-

This invention also provides a method of treating a drug addiction, for example an alcohol, amphetamine, cocaine, or opiate addiction, in a mammal, including a human, which method comprises administering to said mammal an amount of a compound of formula I effective in inhibiting PDE10.

5 A "drug addiction", as used herein, means an abnormal desire for a drug and is generally characterized by motivational disturbances such a compulsion to take the desired drug and episodes of intense drug craving.

This invention further provides a method of treating a disorder comprising as a symptom a deficiency in attention and/or cognition in a mammal, including a human, which
10 method comprises administering to said mammal an amount of a compound of formula I effective in treating said disorder.

This invention also provides a method of treating a disorder or condition comprising as a symptom a deficiency in attention and/or cognition in a mammal, including a human, which method comprises administering to said mammal an amount of a compound of formula
15 I effective in inhibiting PDE10.

This invention also provides a method of treating a disorder or condition comprising as a symptom a deficiency in attention and/or cognition in a mammal, including a human, which method comprises administering to said mammal an amount of a compound of formula I effective in treating said disorder or condition.

20 The phrase "deficiency in attention and/or cognition" as used herein in "disorder comprising as a symptom a deficiency in attention and/or cognition" refers to a subnormal functioning in one or more cognitive aspects such as memory, intellect, or learning and logic ability, in a particular individual relative to other individuals within the same general age population. "Deficiency in attention and/or cognition" also refers to a reduction in any
25 particular individual's functioning in one or more cognitive aspects, for example as occurs in age-related cognitive decline.

Examples of disorders that comprise as a symptom a deficiency in attention and/or cognition that can be treated according to the present invention are dementia, for example
30 Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, alcoholic dementia or other drug-related dementia, dementia associated with intracranial tumors or cerebral trauma, dementia associated with Huntington's disease or Parkinson's disease, or AIDS-related dementia; delirium; amnesic disorder; post-traumatic stress disorder; mental retardation; a learning disorder, for example reading disorder, mathematics disorder, or a disorder of written expression; attention-deficit/hyperactivity disorder; and age-related cognitive decline.

35 This invention also provides a method of treating a mood disorder or mood episode in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of formula I effective in treating said disorder or episode.

This invention also provides a method of treating a mood disorder or mood episode in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of formula I effective in inhibiting PDE10.

5 Examples of mood disorders and mood episodes that can be treated according to the present invention include, but are not limited to, major depressive episode of the mild, moderate or severe type, a manic or mixed mood episode, a hypomanic mood episode; a depressive episode with atypical features; a depressive episode with melancholic features; a depressive episode with catatonic features; a mood episode with postpartum onset; post-stroke depression; major depressive disorder; dysthymic disorder; minor depressive disorder;
10 premenstrual dysphoric disorder; post-psychotic depressive disorder of schizophrenia; a major depressive disorder superimposed on a psychotic disorder such as delusional disorder or schizophrenia; a bipolar disorder, for example bipolar I disorder, bipolar II disorder, and cyclothymic disorder.

This invention further provides a method of treating a neurodegenerative disorder or
15 condition in a mammal, including a human, which method comprises administering to said mammal an amount of a compound of formula I effective in treating said disorder or condition.

This invention further provides a method of treating a neurodegenerative disorder or condition in a mammal, including a human, which method comprises administering to said mammal an amount of a compound of formula I effective in inhibiting PDE10.

20 As used herein, and unless otherwise indicated, a "neurodegenerative disorder or condition" refers to a disorder or condition that is caused by the dysfunction and/or death of neurons in the central nervous system. The treatment of these disorders and conditions can be facilitated by administration of an agent which prevents the dysfunction or death of neurons at risk in these disorders or conditions and/or enhances the function of damaged or
25 healthy neurons in such a way as to compensate for the loss of function caused by the dysfunction or death of at-risk neurons. The term "neurotrophic agent" as used herein refers to a substance or agent that has some or all of these properties.

Examples of neurodegenerative disorders and conditions that can be treated according to the present invention include, but are not limited to, Parkinson's disease;
30 Huntington's disease; dementia, for example Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, AIDS-related dementia, and Fronto temporal Dementia; neurodegeneration associated with cerebral trauma; neurodegeneration associated with stroke, neurodegeneration associated with cerebral infarct; hypoglycemia-induced neurodegeneration; neurodegeneration associated with epileptic seizure; neurodegeneration associated with neurotoxin poisoning;
35 and multi-system atrophy.

23

-16-

In one embodiment of the present invention, the neurodegenerative disorder or condition comprises neurodegeneration of striatal medium spiny neurons in a mammal, including a human.

5 In a further embodiment of the present invention, the neurodegenerative disorder or condition is Huntington's disease.

In another embodiment, this invention provides a pharmaceutical composition for treating psychotic disorders, delusional disorders and drug induced psychosis; anxiety disorders, movement disorders, mood disorders, neurodegenerative disorders and drug addiction, comprising an amount of a compound of formula I effective in treating said disorder
10 or condition.

In another embodiment, this invention provides a method of treating a disorder selected from psychotic disorders, delusional disorders and drug induced psychosis; anxiety disorders, movement disorders, mood disorders, and neurodegenerative disorders, which method comprises administering an amount of a compound of claim 1 effective in treating
15 said disorder.

In another embodiment, this invention provides a method of treating the disorders above, where the disorders are selected from the group consisting of: dementia, Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, alcoholic dementia or other drug-related dementia, dementia associated with intracranial tumors or cerebral trauma, dementia associated with Huntington's
20 disease or Parkinson's disease, or AIDS-related dementia; delirium; amnesic disorder; post-traumatic stress disorder; mental retardation; a learning disorder, for example reading disorder, mathematics disorder, or a disorder of written expression; attention-deficit/hyperactivity disorder; age-related cognitive decline, major depressive episode of the mild, moderate or severe type; a manic or mixed mood episode; a hypomanic mood episode;
25 a depressive episode with atypical features; a depressive episode with melancholic features; a depressive episode with catatonic features; a mood episode with postpartum onset; post-stroke depression; major depressive disorder; dysthymic disorder; minor depressive disorder; premenstrual dysphoric disorder; post-psychotic depressive disorder of schizophrenia; a major depressive disorder superimposed on a psychotic disorder comprising a delusional
30 disorder or schizophrenia; a bipolar disorder comprising bipolar I disorder, bipolar II disorder, cyclothymic disorder, Parkinson's disease; Huntington's disease; dementia, Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, AIDS-related dementia, Fronto temporal Dementia; neurodegeneration associated with cerebral trauma; neurodegeneration associated with stroke; neurodegeneration associated with cerebral infarct; hypoglycemia-induced
35 neurodegeneration; neurodegeneration associated with epileptic seizure; neurodegeneration associated with neurotoxin poisoning; multi-system atrophy, paranoid, disorganized, catatonic, undifferentiated or residual type; schizophreniform disorder; schizoaffective

28

-17-

disorder of the delusional type or the depressive type; delusional disorder; substance-induced psychotic disorder, psychosis induced by alcohol, amphetamine, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants, opioids, or phencyclidine; personality disorder of the paranoid type; and personality disorder of the schizoid type.

- 5 The term "aryl", as used herein, unless otherwise indicated, includes an organic radical derived from a univalent aromatic hydrocarbon and includes but is not limited to, phenyl, naphthyl and indenyl.

- 10 The term, "alkyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes saturated monovalent hydrocarbon radicals having straight or branched moieties. Examples of alkyl groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, and *t*-butyl.

 The term "alkenyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes alkyl moieties having at least one carbon-carbon double bond wherein alkyl is as defined above. Examples of alkenyl include, but are not limited to, ethenyl and propenyl.

- 15 The term "alkynyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes alkyl moieties having at least one carbon-carbon triple bond wherein alkyl is as defined above. Examples of alkynyl groups include, but are not limited to, ethynyl and 2-propynyl.

- 20 The term "cycloalkyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes alkyl groups comprising non-aromatic saturated cyclic alkyl moieties wherein alkyl is as defined above. Examples of cycloalkyl include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclopropylethyl, cyclopropylmethyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl.

- 25 Unless otherwise indicated, as used herein, the terms "heterocyclic" and "heterocycloalkyl" refer to non-aromatic cyclic groups containing one or more heteroatoms, preferably from one to four heteroatoms, each selected from O, S and N. "Heterobicycloalkyl" groups are non-aromatic two-ringed cyclic groups, wherein said rings share one or two atoms, and wherein at least one of the rings contains a heteroatom (O, S, or N). Heterobicycloalkyl groups for purposes of the present invention, and unless otherwise indicated, include spiro groups and fused ring groups. "Heterotricycloalkyl" groups are non-aromatic three-ringed cyclic groups, wherein said rings are fused to one another or form a spiro group (in other words, at least two of said rings share one or two atoms and the third ring shares one or two atoms with
- 30 at least one of said two rings). The heterotricycloalkyl groups of the compounds of the present invention can include one or more O, S and/or N heteroatoms. In one embodiment, each ring in the heterobicycloalkyl or heterotricycloalkyl contains up to four heteroatoms (i.e. from zero to four heteroatoms, provided that at least one ring contains at least one heteroatom). The heterocycloalkyl, heterobicycloalkyl and heterotricycloalkyl groups of the present invention can
- 35 also include ring systems substituted with one or more oxo moieties. The heterocyclic groups, including the heterobicyclic and heterotricyclic groups, may comprise double or triple bonds, e.g. heterocycloalkenyl, heterobicycloalkenyl, and heterotricycloalkenyl. Examples of non-

25

-18-

aromatic heterocyclic groups are aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, azepinyl, piperazinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholino, thiomorpholino, thioxanyl, pyrrolinyl, indolinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, pyrazolinyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanyl, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanyl, quinoliziny, quinuclidinyl, 1,4-dioxaspiro[4.5]decyl, 1,4-dioxaspiro[4.4]nonyl, 1,4-dioxaspiro[4.3]octyl, and 1,4-dioxaspiro[4.2]heptyl.

"Heteroaryl", as used herein, refers to aromatic groups containing one or more heteroatoms (O, S, or N), preferably from one to four heteroatoms. A multicyclic group containing one or more heteroatoms wherein at least one ring of the group is aromatic is a "heteroaryl" group. The heteroaryl groups of this invention can also include ring systems substituted with one or more oxo moieties. Examples of heteroaryl groups are pyridinyl, pyridazinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, quinolyl, isoquinolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolinyl, indazolyl, indoliziny, phthalazinyl, triazinyl, isoindolyl, purinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothiophenyl, benzotriazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, dihydroquinolyl, tetrahydroquinolyl, dihydroisoquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, benzofuryl, furopyridinyl, pyrolopyrimidinyl, and azaindolyl.

"Halogen" and "halo", as used herein, includes chloro, bromo, fluoro and iodo.

"Haloalkyl" as used herein, includes alkyl groups where one or more of the hydrogen atoms are substituted by halogens. Examples of haloalkyl include, but are not limited to -CH₂F, -CHCl₂, -CF₃ and -CH₂CF₃.

"Neurotoxin poisoning" refers to poisoning caused by a neurotoxin. A neurotoxin is any chemical or substance that can cause neural death and thus neurological damage. An example of a neurotoxin is alcohol, which, when abused by a pregnant female, can result in alcohol poisoning and neurological damage known as Fetal Alcohol Syndrome in a newborn. Other examples of neurotoxins include, but are not limited to, kainic acid, domoic acid, and acromelic acid; certain pesticides, such as DDT; certain insecticides, such as organophosphates; volatile organic solvents such as hexacarbons (e.g. toluene); heavy metals (e.g. lead, mercury, arsenic, and phosphorous); aluminum; certain chemicals used as weapons, such as Agent Orange and Nerve Gas; and neurotoxic antineoplastic agents.

As used herein, the term "selective PDE10 inhibitor" refers to a substance, for example an organic molecule that effectively inhibits an enzyme from the PDE10 family to a greater extent than enzymes from the PDE 1-9 families or PDE11 family. In one embodiment, a selective PDE10 inhibitor is a substance, for example an organic molecule, having an IC₅₀

for inhibition of PDE10 that is less than or about one-half the IC_{50} that the substance has for inhibition of any other PDE enzyme. In other words, the substance inhibits PDE10 activity to the same degree at a concentration of about one-tenth or less than the concentration required for any other PDE enzyme.

5 In general, a substance is considered to effectively inhibit PDE10 activity if it has an IC_{50} of less than or about $10\mu M$, preferably less than or about $0.1\mu M$.

A "selective PDE10 inhibitor" can be identified, for example, by comparing the ability of a substance to inhibit PDE10 activity to its ability to inhibit PDE enzymes from the other PDE families. For example, a substance may be assayed for its ability to inhibit PDE10
10 activity, as well as PDE1, PDE2, PDE3, PDE4, PDE5, PDE6, PDE7, PDE8, PDE9, PDE11, including subtypes.

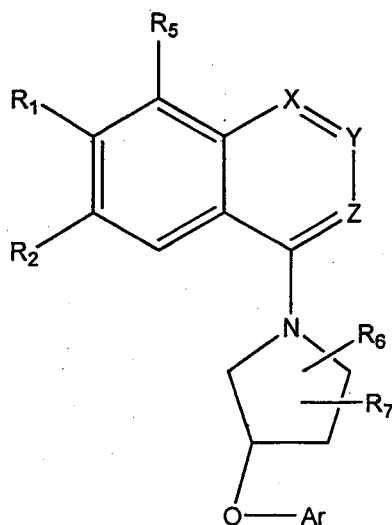
The term "treating", as in "a method of treating a disorder", refers to reversing, alleviating, or inhibiting the progress of the disorder to which such term applies, or one or more symptoms of the disorder. As used herein, the term also encompasses, depending on
15 the condition of the patient, preventing the disorder, including preventing onset of the disorder or of any symptoms associated therewith, as well as reducing the severity of the disorder or any of its symptoms prior to onset. "Treating" as used herein refers also to preventing a recurrence of a disorder.

For example, "treating schizophrenia, or schizophreniform or schizoaffective disorder"
20 as used herein also encompasses treating one or more symptoms (positive, negative, and other associated features) of said disorders, for example treating, delusions and/or hallucination associated therewith. Other examples of symptoms of schizophrenia and schizophreniform and schizoaffective disorders include disorganized speech, affective flattening, alogia, anhedonia, inappropriate affect, dysphoric mood (in the form of, for
25 example, depression, anxiety or anger), and some indications of cognitive dysfunction.

In another embodiment the present invention relates to a process for preparing a compound of formula I

37

-20-



I

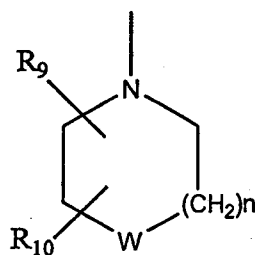
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof,

wherein X, Y and Z are each independently CH or N with the proviso that at least one
 5 or two of X, Y and Z are N, but not all three, and with the proviso that Y and Z are not both N;

wherein R₁, R₂ and R₅ are independently H, halogen, C≡N, -COOH, -COOR₃, -CONR₃R₄, COR₃, -NR₃R₄, -NHCOR₃, -OH, (C₆-C₁₀)aryl, 5 to 7 membered heteroaryl, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, -O-(C₁-C₆)alkyl, -O-(C₂-C₆)alkenyl or (C₃-C₈) cycloalkyl; or,
 10 when R₁, R₂ and R₅ are independently -O-(C₁-C₆)alkyl, -O-(C₂-C₆)alkenyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl or (C₂-C₆)alkynyl, R₁ and R₂ or R₁ and R₅ may optionally be connected to form a 5 to 8 membered ring;

wherein R₃ and R₄ are independently H, (C₁-C₆)alkyl or (C₆-C₁₀)aryl said aryl optionally substituted with one or more (C₁-C₆)alkyl groups;

wherein R₆ and R₇ are each independently H, halogen, -COOR₃, -CONR₃R₄, -COR₄,
 15 NR₃R₄, -NHCOR₃, -OH, -(C₁-C₆)alkylene-OH, -HNCOOR₃, -CN, -HNCONHR₄, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkoxy, C₆-C₁₀ aryl or



wherein n is 0 or 1;

28

-21-

W is carbon, oxygen or NR_8 , wherein R_8 is hydrogen or $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, and when W is carbon, it may be optionally substituted by halogen, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_3$, $-\text{CONR}_3\text{R}_4$, $-\text{COR}_3$, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NHCOR}_3$, $-\text{OH}$, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{aryl}$, 5 to 7 membered heteroaryl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{haloalkyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkenyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkynyl}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkenyl}$ or $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ cycloalkyl;

wherein R_9 and R_{10} are independently hydrogen or $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$;

or R_9 and R_{10} may optionally combine to form a cyclic ring;

wherein Ar is phenyl, naphthyl, or a 5- to 6-membered heteroaryl ring, which heteroaryl is optionally fused to a benzo group, and which heteroaryl contains from one to four heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur, with the proviso that said heteroaryl ring cannot contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms, and wherein each of the foregoing phenyl, naphthyl, heteroaryl, or benzo-fused heteroaryl rings may optionally be substituted with from one to three substituents independently selected from $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$, chloro-, bromo-, iodo, fluoro-, $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{hydroxyalkyl}$ -, $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkoxy}(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$ -, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{hydroxycycloalkyl}$ -, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkoxy}$ -, $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkoxy}(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkyl}$ -, (3-8 membered)heterocycloalkyl, hydroxyl(3-8 membered)heterocycloalkyl, and $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkoxy}(\text{3-8 membered})\text{heterocycloalkyl}$, wherein said alkyl, alkoxy and cycloalkyl may be optionally substituted with 1 to 3 halos and wherein each $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkyl}$ or heterocycloalkyl moiety may be independently substituted with from one to three $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ or benzyl groups; or

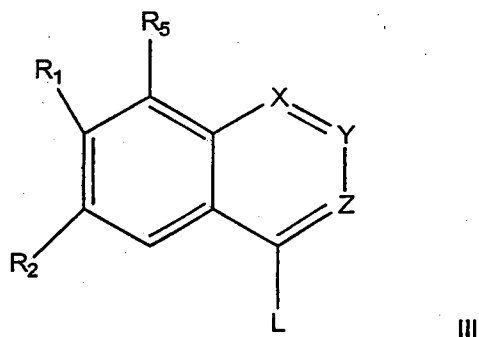
wherein Ar is a 5- to 6-membered heteroaryl ring, which heteroaryl is fused to an imidazo, pyrido, pyrimido, pyrazo, pyridazo, or pyrrolo group, and which heteroaryl contains from one to four heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur, with the proviso that said heteroaryl ring cannot contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms, and wherein each of the foregoing fused heteroaryl rings may optionally be substituted with from one to three substituents independently selected from $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$, chloro-, bromo-, iodo, fluoro-, halo $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{hydroxyalkyl}$ -, $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkoxy}(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$ -, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{hydroxycycloalkyl}$ -, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkoxy}$ -, $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkoxy}(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkyl}$ -, (3-8 membered)heterocycloalkyl, hydroxyl(3-8 membered)heterocycloalkyl, and $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkoxy}(\text{3-8 membered})\text{heterocycloalkyl}$, wherein each $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkyl}$ or heterocycloalkyl moiety may be independently substituted with from one to three $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ or benzyl groups; or

when Ar is phenyl, naphthyl, or heteroaryl ring, each ring may be optionally substituted with one to three substituents independently selected from (a) lactone formed from $-(\text{CH}_2)_t\text{OH}$ with an ortho $-\text{COOH}$, wherein t is one, two or three; (b) $-\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$, wherein R_{14} and R_{15} are independently selected from $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$ and benzyl, or R_{14} and R_{15} together with the nitrogen to which they are attached form a 5- to 7-membered heteroalkyl ring that may contain from zero to three heteroatoms selected from nitrogen, sulfur and

29

-22-

- oxygen in addition to the nitrogen of the $-\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$ group, wherein when any of said heteroatoms is nitrogen it may be optionally substituted with $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$ or benzyl, with the proviso that said ring cannot contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms; or (c) $-(\text{CH}_2)_v\text{NCOR}_{14}\text{R}_{15}$ wherein v is zero, one, two or three and $-\text{CO R}_{14}\text{R}_{15}$ taken together with the nitrogen to which they are attached form a 4- to 6-membered lactam ring;
- 5 comprising reacting a compound of formula III

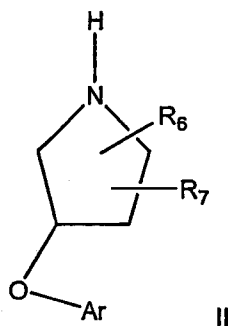


wherein X, Y and Z are as defined above;

- 10 wherein R_1 , R_2 and R_5 are independently H, halogen, $\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_3$, $-\text{CONR}_3\text{R}_4$, COR_3 , $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NHCOR}_3$, $-\text{OH}$, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{aryl}$, 5 to 7 membered heteroaryl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkenyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkynyl}$, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{O}-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkenyl}$ or $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkyl}$; and, when R_1 , R_2 and R_5 are independently $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{O}-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkenyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkenyl}$ or $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkynyl}$, R_1 and R_2 or R_1 and R_5 may optionally be connected to form a 5
- 15 to 8 membered ring;

wherein R_3 and R_4 are independently H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ or $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{aryl}$ said aryl optionally substituted with one or more $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ groups;

and L is a suitable leaving group; with a compound of formula II



20

wherein Ar, R_6 and R_7 are defined above.

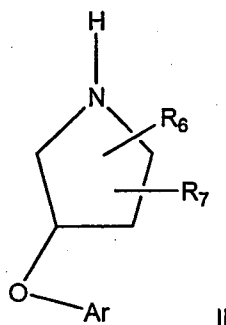
40

-23-

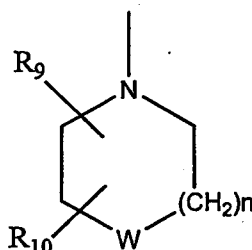
Examples of leaving groups include, but are not limited to chlorine, bromine, iodine, p-toluenesulfonate, C₁-C₆alkylsulfate and C₁-C₆alkanesulfonate, particularly trifluoromethanesulfonate

In a preferred embodiment, the leaving group L is chlorine.

- 5 In another aspect, the invention relates to intermediate compounds having the formula



- 10 wherein R₆ and R₇ are each independently is H, halogen, -COOR₃, -CONR₃R₄, -COR₄, NR₃R₄, -NHCOR₃, -OH, -HNCOOR₃, -CN, -HNCONHR₄, (C₁-C₆)alkyl, -O(C₂-C₆)alkyl, C₆-C₁₀ aryl or



wherein n is 0 or 1;

- 15 W is carbon, oxygen or NR₈, wherein R₈ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl, and when W is carbon, it may be optionally substituted by halogen, -C≡N, -COOH, -COOR₃, -CONR₃R₄, -COR₃, -NR₃R₄, -NHCOR₃, -OH, (C₆-C₁₀)aryl, 5 to 7 membered heteroaryl, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)haloalkyl (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, -O-(C₁-C₆)alkyl, -O-(C₂-C₆)alkenyl or (C₃-C₈) cycloalkyl;

wherein R₉ and R₁₀ are independently hydrogen or (C₁-C₈)alkyl;

or R₉ and R₁₀ may optionally combine to form a cyclic ring;

- 20 wherein R₃ and R₄ are independently H, (C₁-C₆)alkyl or (C₆-C₁₀)aryl said aryl optionally substituted with one or more (C₁-C₆)alkyl groups;

- wherein Ar is phenyl, naphthyl, or a 5- to 6-membered heteroaryl ring, which heteroaryl is optionally fused to a benzo group, and which heteroaryl contains from one to four heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur, with the proviso that said heteroaryl ring cannot contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms, and wherein
- 25

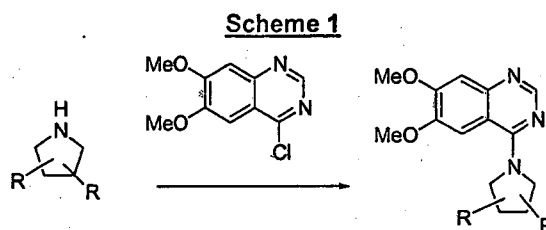
each of the foregoing phenyl, naphthyl, heteroaryl, or benzo-fused heteroaryl rings may optionally be substituted with from one to three substituents independently selected from (C₁-C₈)alkyl, chloro-, bromo-, iodo, fluoro-, (C₁-C₈)hydroxyalkyl-, (C₁-C₈)alkoxy-(C₁-C₈)alkyl-, (C₃-C₈)hydroxycycloalkyl-, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₃-C₈)cycloalkoxy-, (C₁-C₈)alkoxy-(C₃-C₈)cycloalkyl-,
5 (3-8 membered)heterocycloalkyl, hydroxyl(3-8 membered)heterocycloalkyl, and (C₁-C₈)alkoxy-(3-8 membered)heterocycloalkyl, wherein said alkyl, alkoxy and cycloalkyl may be optionally substituted with 1 to 3 halos and wherein each (C₃-C₈)cycloalkyl or heterocycloalkyl moiety may be independently substituted with from one to three (C₁-C₆)alkyl or benzyl groups; or

wherein Ar is a phenyl, naphthyl, heteroaryl or benzo-fused heteroaryl ring, each said
10 ring may be optionally substituted with one to three substituents independently selected from phenyl, naphthyl and a 5- to 6-membered heteroaryl ring containing from one to four heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur, with the proviso that said heteroaryl ring cannot contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms, and wherein each independently selected phenyl, naphthyl or heteroaryl substituent may itself be substituted with
15 from one to three (C₁-C₈)alkyl or C₃-C₈ cycloalkyl substituents, wherein examples of heteroaryl groups include, but are not limited to, pyridinyl, pyridazinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, quinolyl, isoquinolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolinyl, indazolyl, indoliziny, phthalazinyl, pyridazinyl, triazinyl, isoindolyl, purinyl, oxadiazolyl,
20 thiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothiophenyl, benzotriazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazoliny, quinoxaliny, naphthyridiny, dihydroquinolyl, tetrahydroquinolyl, dihydroisoquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, benzofuryl, furopyridiny, pyrolopyrimidinyl, and azaindolyl;

when Ar is a phenyl, naphthyl or heteroaryl ring, each said ring may be optionally
25 substituted with one to three substituents independently selected from (a) lactone formed from -(CH₂)_tOH with an ortho -COOH, wherein t is one, two or three; (b) -CONR¹⁴R¹⁵, wherein R¹⁴ and R¹⁵ are independently selected from (C₁-C₈)alkyl and benzyl, or R¹⁴ and R¹⁵ together with the nitrogen to which they are attached form a 5- to 7-membered heteroalkyl ring that may contain from zero to three heteroatoms selected from nitrogen, sulfur and
30 oxygen in addition to the nitrogen of the -CONR¹⁴R¹⁵ group, wherein when any of said heteroatoms is nitrogen it may be optionally substituted with (C₁-C₈)alkyl or benzyl, with the proviso that said ring cannot contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms; or (c) -(CH₂)_vNCOR₁₄R₁₅ wherein v is zero, one, two or three and -COR₁₄R₁₅ taken together with the nitrogen to which they are attached form a 4- to 6-membered lactam ring.

42

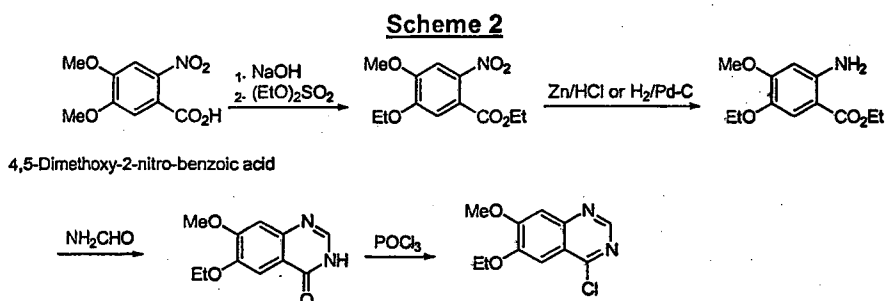
-25-



Scheme 1 depicts a coupling reaction between 4-chloro-6,7-dimethoxyquinazoline and a pyrrolidine component. This reaction is typically carried out in an inert solvent such as toluene, optionally in the presence of a base, at a temperature range from about 0 °C to about 200 °C. Other suitable solvents include benzene, chloroform, dioxane, ethyl acetate, 2-propanol and xylene, and tetrahydrofuran. Alternatively, solvent mixtures such as toluene/isopropanol can be used. Preferably the reactants are heated under reflux in a solvent mixture of toluene and isopropanol for a period of from about 2 hours to about 24 hours. Another preferred set of conditions requires treating a tetrahydrofuran solution of the reactants with aqueous sodium bicarbonate at reflux. The method is not limited to 4-chloro-6,7-dimethoxyquinazoline since other substituted or unsubstituted quinazolines, cinnolines, and isoquinolines can be used provided a leaving group exists in the 4-position. A wide variety of substituted pyrrolidines may participate in this reaction.

Derivatives of 4-chloro-quinazoline are prepared by treating the corresponding 4-one compound with POCl_3 as described in General Procedure 6 below (WO 03/008388).

Methods for the synthesis of some of these pyrrolidines are described below.



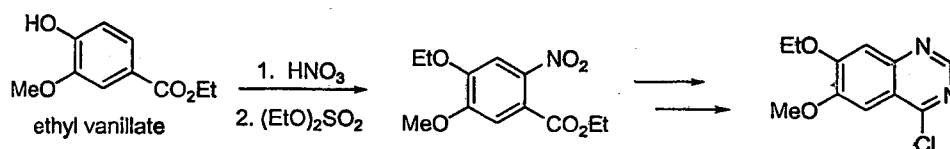
20

Scheme 2 shows a sequence for the synthesis of quinazoline templates in which the alkoxy groups in the 6- and 7-positions are different. According to one method, 4,5-dimethoxy-2-nitro-benzoic acid methyl ester is saponified with sodium hydroxide to give a phenolic acid. Alkylation with dialkyl sulfate or an alkyl halide provides the new substituted benzene in which the alkoxy groups are now different. Zinc reduction of the nitro group to an aniline is followed by sequential reaction with formamide and phosphorous oxychloride to provide a 4-chloroquinazoline compound possessing a methoxy group in the 7-position and a

25

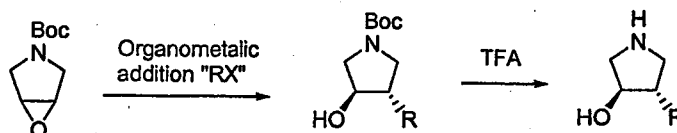
different alkoxy group in the 6-position. This quinazoline can be coupled with amines via the method described by Scheme 1.

Scheme 3



- 5 Scheme 3 shows a related method that allows for the alternative substitution pattern. In this sequence, commercially available ethyl vanillate is nitrated with nitric acid, and then alkylated with the desired electrophile. For example, diethylsulfate or iodoethane can be used to install an ethyl group as shown. Propyl sulfate would be used to install a propyl group, and so on. Zinc reduction and conversion into the 4-chloroquinazoline occurs as in Scheme 2, but
- 10 the product in this case possesses a methyl group in the quinazoline 6-position, and a different alky group resides in the 7-position.

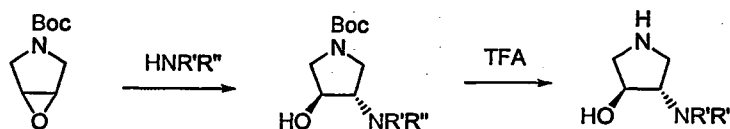
Scheme 4



- 15 Scheme 4 describes a method for preparing N-protected pyrrolidine compounds possessing a 3-hydroxyl group and a 4-alkyl or 4-aryl group. The method begins with the epoxide shown. The epoxide can be opened with organometallic reagents such as Grignard reagents or cuprates to give the Boc protected pyrrolidine. (Hansen, S.U. and M. Bols, *1-Azaribofuranoside Analogues as designed inhibitors of purine nucleoside phosphorylase. synthesis and biological evaluation. Acta Chimica Scandinavica*, 1998. **52**: p. 1214-1222).

- 20 Cleavage of the Boc group with trifluoroacetic acid provides the free pyrrolidine, which can be coupled with a quinazoline ring as described in Scheme 1.

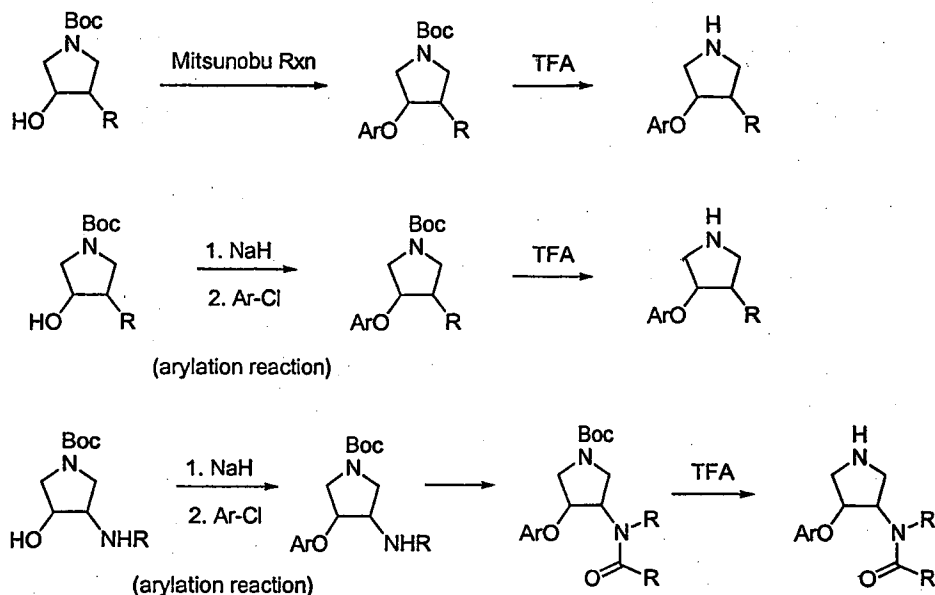
Scheme 5



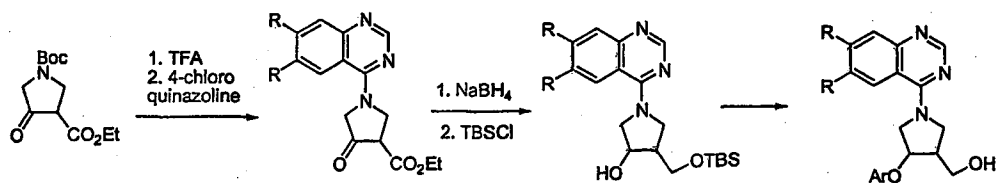
- 25 Scheme 5 depicts a method for the preparation of pyrrolidine derivatives possessing a 3-hydroxyl group and a 4-amino group. This method begins with the epoxide shown. The epoxide is opened by treatment with ammonia or a primary or secondary amine to give the Boc-protected pyrrolidine. Cleavage of the Boc group with trifluoroacetic acid provides the free pyrrolidine, which can be coupled with a quinazoline ring as described in Scheme 1.

44

-27-

Scheme 6

Scheme 6 shows two methods used to incorporate aryl ether groups. In one case, the well-known Mitsunobu reaction is used. (Hughes, D.L., *The Mitsunobu Reaction*. Organic Reactions. Vol. 42. 1992, New York, 335-656). An alternative method for incorporating the aryl ether group involves conversion of the hydroxyl group into an alkoxide by treatment with a strong base such as sodium hydride. The alkoxide is then treated with various activated aryl halides. Examples of activated aryl halides include aryl halides with heteroatoms in the 2-position of the aryl ring relative to the halide. As illustrated in the bottom of Scheme 6, when the pyrrolidine possesses an amine group, the amine may be acylated subsequent to the arylation reaction. The acylation may be performed via methods described below. In each of the methods shown in Scheme 6, Boc group deprotection with a strong acid such as trifluoroacetic acid gives the pyrrolidine derivative, which may be coupled with the desired quinazoline according to the method of Scheme 1.

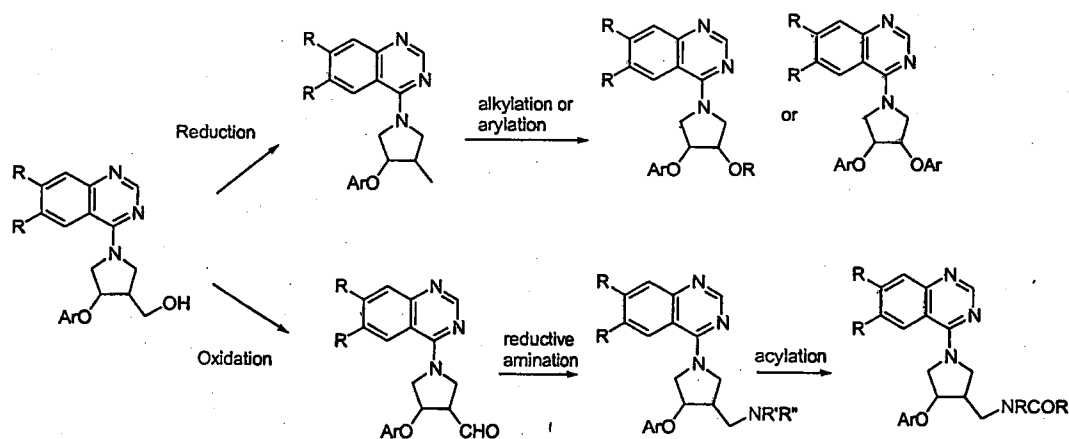
Scheme 7

Scheme 7 depicts a method used for generating pyrrolidyl quinazoline compounds possessing a 3-aryloxy group and a 4-hydroxymethyl group on the pyrrolidine ring. This method begins with 4-oxo-pyrrolidine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 3-ethyl ester as shown. The Boc group is cleaved by treatment with TFA and the resultant pyrrolidine is coupled with the desired 4-chloroquinazoline derivative according to the Scheme 1 method.

L15

Reduction of the ketone and ester functions with sodium borohydride gives a dihydroxyl compound, which is then selectively protected on the primary hydroxyl group as a silyl ether using tert-butyldimethyl silyl chloride. Other silyl ethers could be employed as well. This is followed by conversion of the remaining free hydroxyl group into an aryl ether as described in Scheme 6. Once the aryl ether is installed, the silyl group may be cleaved under acidic conditions to provide the pyrrolidinylquinazoline possessing a 3-aryloxy group and a 4-hydroxymethyl group.

Scheme 8



10

The alcohol of Scheme 7 is a versatile structure that can be used without modification or as an intermediate for the preparation of a variety of new structures. For example, as shown in Scheme 8, the hydroxyl group could be reduced to give a methyl group. One method for this reduction would require conversion of the alcohol into the methane sulfonate, and subsequent reduction with zinc in the presence of sodium iodide as described in the literature. (Fugimoto, Y. and T. Tatsuno, *A novel method for reductive removal of tosyloxy and mesyloxy groups*. Tetrahedron Lett., 1976. 37: p. 3325-3326). The hydroxyl group could also be alkylated or arylated to give alkyl- or aryl-ethers, respectively. In the former case this is known to those skilled in the art as the Williamson ether synthesis. (Laue, T. and A. Plagens, *Named Organic Reactions*. 2000, West Sussex: John Wiley & Sons). Formation of aryl ethers was described in Scheme 6. Alternatively, the alcohol could be oxidized by a variety of methods to give an aldehyde. (Tidwell, T.T., *Oxidation of alcohols to carbonyl compounds via alkoxysulfonium ylides: the Moffat, Swern and related oxidations*. Organic Reactions. Vol. 39. 1990, New York. 297-572). The aldehyde can then be converted into various amines via the well-known reductive amination reaction. In this reaction, the aldehyde is treated with an amine and a reducing agent in a suitable solvent. There are many effective reducing agents known to those skilled in the art. Two of the most common reducing agents are sodium cyanoborohydride and sodium triacetoxyborohydride. However, catalytic

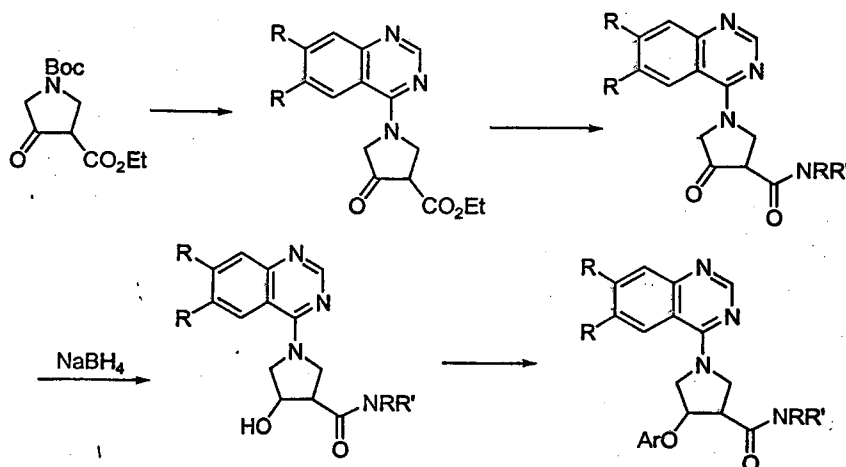
15

20

25

- hydrogenation can also be used. Suitable solvents include various alcohols, as well as inert solvents such as methylene chloride, THF, ether, toluene, benzene, glyme, or chloroform. Preferably, alcoholic solvents are used with sodium cyanoborohydride and catalytic hydrogenation, while the inert solvents are often used with sodium triacetoxyborohydride.
- 5 Primary and secondary amine products can be further converted via acylation into amides, urethanes and ureas utilizing standard acylation methods. (Bodanszky, M., *Principles of Peptide Synthesis*. 2nd ed. 1993, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag), (Humphrey, J.M. and A.R. Chamberlin, *Chemical Synthesis of Natural Product Peptides: Coupling Methods for the Incorporation of Noncoded Amino Acids into Peptides*. Chem. Rev., 1997. 97(6): p. 2243-
- 10 2266). Each of the transformations described in Scheme 8 are well known to those skilled in the art, and could be accomplished via any of a wide variety of conditions and reagents found in the literature.

Scheme 9

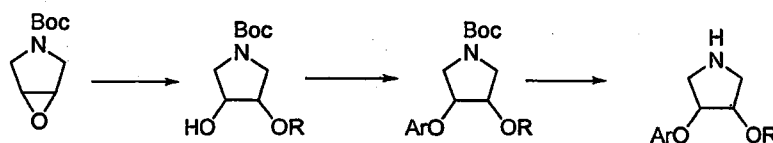


- 15 Scheme 9 shows a method useful for the preparation of pyrrolidinylquinazolines possessing aryl ether functionality in the pyrrolidine 3-position and carboxamide functionality in the pyrrolidine 4-position. The method begins with 4-oxo-pyrrolidine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 3-ethyl ester which is prepared according to the literature procedure. (Lee, J.H., et al., *Synthesis and biological activity of Novel 1b-methylcarbapenems with oxyiminopyrrolidinylamide moiety*. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2003. 13: p. 4399-4403). Boc
- 20 cleavage via treatment with trifluoroacetic acid precedes coupling with the desired quinazoline according to the Scheme 1 procedure. The ester functionality can then be converted into the carboxamide group via the Weinreb amination protocol. (Basha, A., M. Lipton, and S.M. Weinreb, *A Mild, General Method for Conversion of Esters to Amides*. Tetrahedron, 1977. 48: p. 4171-4174). An alternative method requires heating the ester and amine components in
- 25 the presence of a catalytic amount of sodium cyanide. (Högberg, T. et al., *Cyanide as an Efficient Catalyst in the Aminolysis of Esters*. J. Org. Chem., 1987. 52: p. 2033-2036).

47

-30-

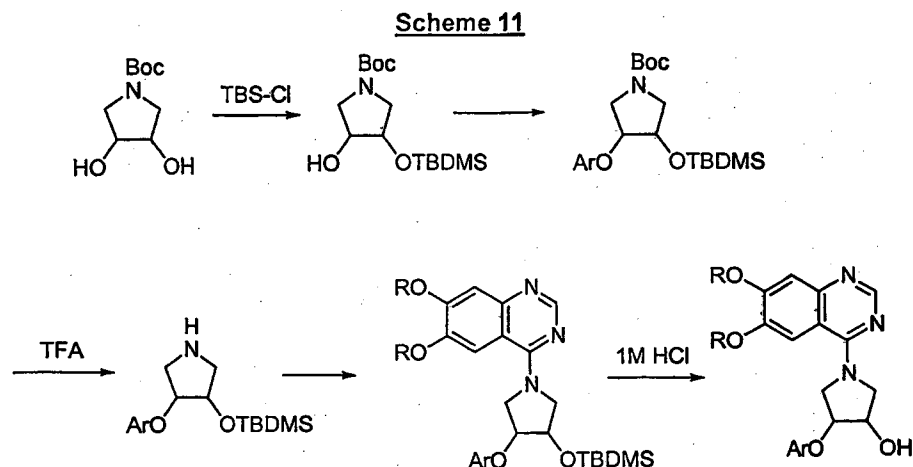
Alternatively, the ester group could be cleaved by hydrolysis and the resultant carboxylic acid could then be coupled with amine components utilizing any of a vast array of known coupling methods. For example, this can be done via conversion of the carboxylic acid into the acid chloride under commonly known conditions. The acid chloride is then treated with the amine component in the presence of base in an inert solvent such as methylene chloride to provide the amide product. This coupling can also be mediated by specialized coupling reagents known to those skilled in the art, such as DCC, HATU, BOP-Cl, PyBrop and many others. (Humphrey, J.M. and A.R. Chamberlin, *Chem. Rev.*, 1997, 97(6): p. 2243-2266 and Bodanszky, M., *Principles of Peptide Synthesis*. 2nd ed. 1993, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.) Suitable solvents for couplings via the acid chloride or coupling agent-mediated reactions include methylene chloride, chloroform, TCE, benzene, toluene, THF, DMF, dioxane and glyme among others. With the amide group in place, the ketone functionality would be reduced by treatment with a reducing agent such as sodium borohydride to generate an alcohol. Conversion of the alcohol into the requisite aryl ether functionality would be accomplished according to the methods of Scheme 6.

Scheme 10

Scheme 10 shows a sequence used to prepare pyrrolidine derivatives with aryl ether substitution in the 3-position and alkyl ether substitution in the 4-position. The method shown in the scheme begins with Boc-protected 6-Oxa-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane, but other protecting groups may be used in place of Boc. The substrate is treated with a strong acid in an alcoholic solvent, which serves to open the epoxide to the 3-hydroxy-4-alkoxypyrrolidine. Suitable alcohols include primary alcohols such as methanol and ethanol. Suitable secondary alcohols include isopropanol. Suitable strong acids include, but are not limited to, sulfuric acid and camphorsulfonic acid. The aryl group is easily installed via the Mitsunobu reaction or via arylation of the alkoxide formed by treatment of the alcohol with sodium hydride as described herein. After deprotection of the protecting group the product amine can be coupled with the chloroquinazoline component as described in Scheme 1. Alternatively, the deprotection step and coupling to the quinazoline can be accomplished prior to incorporation of the aryl ether substituent. According to this alternative, Boc cleavage with trifluoroacetic acid is used to form the free pyrrolidine and the quinazoline is then introduced, as is Scheme 1. Treatment with sodium hydride or another strong base is used to generate an alkoxide, which is then arylated as described in Scheme 6.

48

-31-



Scheme 11 describes a method effective for the preparation of pyrrolidyl-quinazoline compounds in which the pyrrolidine component possesses a 3-aryloxy substituent and a 4-hydroxyl group. The method begins with 3,4-dihydroxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, which is prepared according to a published procedure. (Donohoe, T.J., et al., *Flexibility in the Partial Reduction of 2,5-Disubstituted Pyrroles: Application to the Synthesis of DMDP*. Org. Lett., 2003. 5(7): p. 999-1002). The diol can be mono-protected on one of the alcohol functions by treatment with a protecting group such as tert-butyl-dimethylsilyl chloride. The nature of the protecting group is not critical, as other protecting groups are likely to work as well. After protection, the remaining hydroxyl group can be arylated via the Mitsunobu reaction or by arylation of the corresponding alkoxide in an aromatic nucleophilic substitution reaction. These methods are described herein. With the aryl group installed, the next step is to cleave the N-protecting group without cleaving the silyl group. In the illustrated case, this is accomplished via treatment with TFA. The resultant amine is then coupled with the desired 4-chloroquinazoline derivative as described in Scheme 1, and the silyl group is finally cleaved with an acid such as aqueous HCl.

The compound of the invention may be administered either alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers, in either single or multiple doses. Suitable pharmaceutical carriers include inert solid diluents or fillers, sterile aqueous solutions and various organic solvents. The pharmaceutical compositions formed thereby can then be readily administered in a variety of dosage forms such as tablets, powders, lozenges, liquid preparations, syrups, injectable solutions and the like. These pharmaceutical compositions can optionally contain additional ingredients such as flavorings, binders, excipients and the like. Thus, the compound of the invention may be formulated for oral, buccal, intranasal, parenteral (e.g. intravenous, intramuscular or subcutaneous), transdermal (e.g. patch) or rectal administration, or in a form suitable for administration by inhalation or insufflation.

49

For oral administration, the pharmaceutical compositions may take the form of, for example, tablets or capsules prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable excipients such as binding agents (e.g. pregelatinized maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose); fillers (e.g. lactose, microcrystalline cellulose or calcium phosphate); lubricants (e.g. magnesium stearate, talc or silica); disintegrants (e.g. potato starch or sodium starch glycolate); or wetting agents (e.g. sodium lauryl sulphate). The tablets may be coated by methods well known in the art. Liquid preparations for oral administration may take the form of, for example, solutions, syrups or suspensions, or they may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may be prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable additives such as suspending agents (e.g. sorbitol syrup, methyl cellulose or hydrogenated edible fats); emulsifying agents (e.g. lecithin or acacia); non-aqueous vehicles (e.g. almond oil, oily esters or ethyl alcohol); and preservatives (e.g. methyl or propyl p-hydroxybenzoates or sorbic acid).

For buccal administration, the composition may take the form of tablets or lozenges formulated in conventional manner.

The compounds of the invention may be formulated for parenteral administration by injection, including using conventional catheterization techniques or infusion. Formulations for injection may be presented in unit dosage form, e.g. in ampules or in multi-dose containers, with an added preservative. They may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulating agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents. Alternatively, the active ingredient may be in powder form for reconstitution with a suitable vehicle, e.g. sterile pyrogen-free water, before use.

When a product solution is required, it can be made by dissolving the isolated inclusion complex in water (or other aqueous medium) in an amount sufficient to generate a solution of the required strength for oral or parenteral administration to patients. The compounds may be formulated for fast dispersing dosage forms (fddf), which are designed to release the active ingredient in the oral cavity. These have often been formulated using rapidly soluble gelatin-based matrices. These dosage forms are well known and can be used to deliver a wide range of drugs. Most fast dispersing dosage forms utilize gelatin as a carrier or structure-forming agent. Typically, gelatin is used to give sufficient strength to the dosage form to prevent breakage during removal from packaging, but once placed in the mouth, the gelatin allows immediate dissolution of the dosage form. Alternatively, various starches are used to the same effect.

The compounds of the invention may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, e.g. containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

For intranasal administration or administration by inhalation, the compound of the invention is conveniently delivered in the form of a solution or suspension from a pump spray container that is squeezed or pumped by the patient or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or a nebulizer, with the use of a suitable propellant, e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurized container or nebulizer may contain a solution or suspension of the active compound. Capsules and cartridges (made e.g. from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

Aerosol formulations for treatment of the conditions referred to above (e.g. migraine) in the average adult human are preferably arranged so that each metered dose or "puff" of aerosol contains about 20 mg to about 1000 mg of the compound of the invention. The overall daily dose with an aerosol will be within the range of about 100 mg to about 10 mg. Administration may be several times daily, e.g. 2, 3, 4 or 8 times, giving for example, 1, 2 or 3 doses each time.

A proposed daily dose of the compound of the invention for oral, parenteral, rectal or buccal administration to the average adult human for the treatment of the conditions referred to above is from about 0.01 mg to about 2000 mg, preferably from about 0.1 mg to about 200 mg of the active ingredient of formula I per unit dose which could be administered, for example, 1 to 4 times per day.

Assay methods are available to screen a substance for inhibition of cyclic nucleotide hydrolysis by the PDE 10 and the PDEs from other gene families. The cyclic nucleotide substrate concentration used in the assay is 1/3 of the K_m concentration, allowing for comparisons of IC_{50} values across the different enzymes. PDE activity is measured using a Scintillation Proximity Assay (SPA)-based method as previously described (Fawcett et al., 2000). The effect of PDE inhibitors is determined by assaying a fixed amount of enzyme (PDEs 1-11) in the presence of varying substance concentrations and low substrate, such that the IC_{50} approximates the K_i (cGMP or cAMP in a 3:1 ratio unlabelled to [^3H]-labeled at a concentration of 1/3 K_m). The final assay volume is made up to 100 μ l with assay buffer [20 mM Tris-HCl pH 7.4, 5 mM $MgCl_2$, 1 mg/ml bovine serum albumin]. Reactions are initiated with enzyme, incubated for 30-60 min at 30°C to give <30% substrate turnover and terminated with 50 μ l yttrium silicate SPA beads (Amersham) (containing 3 mM of the

51

-34-

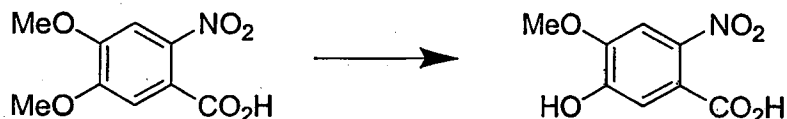
respective unlabelled cyclic nucleotide for PDEs 9 and 11). Plates are re-sealed and shaken for 20 min, after which the beads were allowed to settle for 30 minutes in the dark and then counted on a TopCount plate reader (Packard, Meriden, CT). Radioactivity units can be converted to percent activity of an uninhibited control (100%), plotted against inhibitor concentration and inhibitor IC₅₀ values can be obtained using the "Fit Curve" Microsoft Excel extension.

Using such assay, compounds of the present invention were determined to have an IC₅₀ activity for inhibiting PDE10 activity of less than about 10 micromolar.

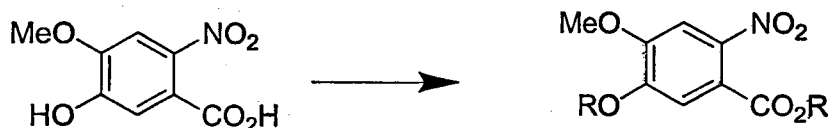
The following Examples illustrate the present invention. It is to be understood, however, that the invention, as fully described herein and as recited in the claims, is not intended to be limited by the details of the following Examples.

Examples

Experimental Procedures



Preparation 1. 5-Hydroxy-4-methoxy-2-nitro-benzoic acid. To 4,5-dimethoxy-2-nitro-benzoic acid was added 6 M HCl (60 mL). The resultant yellow mixture was heated to 100 °C for 3 h, and then cooled to rt. The resultant solid was dissolved in 100 mL of water and poured into a slurry of 9 M HCl and crushed ice. The mixture was extracted twice with ethyl acetate and the combined extracts were washed with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated to give 14.7 g of a pale yellow solid. Recrystallization from ethyl acetate/hexanes provided 10.8 g (79%) of the title compound.



General Procedure 1. 4-Methoxy-2-nitro-5-alkoxy-benzoic acid alkyl ester. In General Procedures 1-6, R is C₁ to C₆ alkyl. 5-Hydroxy-4-methoxy-2-nitro-benzoic acid (250 mg, 1.18 mmol) in DMF (2.0 mL) was added potassium carbonate (250 mg, 2.36 mmol) and 2.1 molar equivalents of the desired dialkylsulfate. The mixture is stirred at 85 °C for 8 h, cooled to rt, diluted with water, and extracted twice with ethyl acetate. The extracts are washed sequentially with 1 N NaOH and brine, dried with magnesium sulfate, and concentrated to give the title compound.



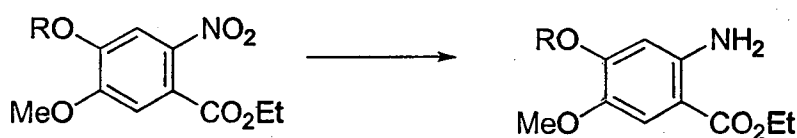
52

-35-

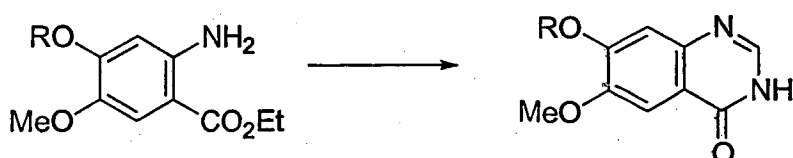
General Procedure 2. 4-Alkoxy-3-methoxy-benzoic acid ethyl ester. To ethyl vanillate and an excess of potassium carbonate in DMF is added the desired 1.2 molar equivalents of the desired dialkylsulfate. The mixture is stirred for 24 h at room temperature, and then diluted with water and extracted with ether. The combined extracts are washed with brine, dried, and concentrated to give the title compound.



General Procedure 3. 4-Alkoxy-5-methoxy-2-nitro-benzoic acid ethyl ester. To the desired 4-alkoxy-3-methoxy-benzoic acid ethyl ester (ca. 10.0 g) in 12 mL of sulfuric acid at 0 °C is added dropwise 8 mL of a 1:1 mixture of sulfuric and nitric acids at such a rate to maintain the reaction temperature below 15 °C. The mixture is then stirred at rt for 1 h and poured into 100 g of crushed ice. The resultant aqueous mixture is extracted 3X with ethyl acetate and the combined extracts are washed with brine, dried with magnesium sulfate and concentrated. Silica gel chromatography eluting with hexane/ethyl acetate provides the title compound as a yellow solid.



General Procedure 4. 2-Amino-4-alkoxy-5-methoxy-benzoic acid ethyl ester. To a slurry of the desired 4-alkoxy-5-methoxy-2-nitro-benzoic acid ethyl ester in 6M HCl in an ice bath is added in portions an excess of zinc powder while maintaining the reaction temperature below 25 °C. When TLC analysis indicates full consumption of starting material the mixture is diluted with cold water and extracted 3X with chloroform. The combined extracts are washed with brine and concentrated to provide the title compound as a white solid.

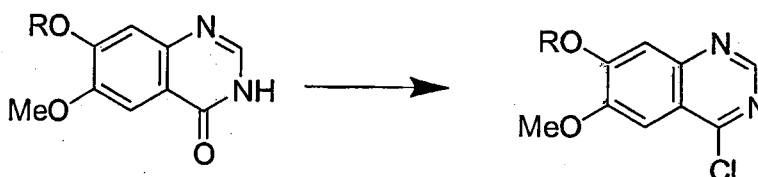


General Procedure 5. 7-Alkoxy-6-methoxy-3H-quinazolin-4-one. To the desired 2-amino-4-alkoxy-5-methoxy-benzoic acid ethyl ester in formamide is added an excess of equivalents of ammonium carbonate. The mixture is heated to 170 °C for 24 h, and then cooled to rt and poured into 25 mL of water. The resultant precipitate is filtered to give a

53

-36-

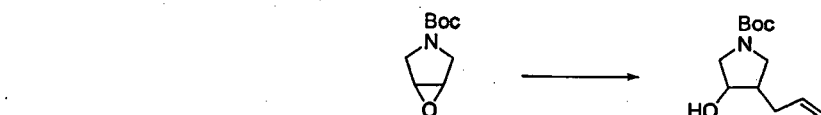
yellow solid. Silica gel chromatography eluting with hexane/ethyl acetate provides the title compound.



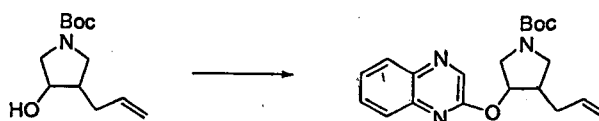
- 5 General Procedure 6. 4-Chloro-7-alkoxy-6-methoxy-quinazoline. A sample of 7-ethoxy-6-methoxy-3H-quinazolin-4-one in POCl_3 is refluxed for 2 h. and then poured into a mixture of saturated NaHCO_3 and ethyl acetate. The mixture is stirred 15 min and the layers are separated. The organic portion is washed with brine, dried with magnesium sulfate and concentrated. Silica gel chromatography eluting with 5:1 hexanes/ethyl acetate provides the title compound.



- 15 Preparation 2. 6-Oxa-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic acid tert-butyl ester. A mixture of N-Boc-2,5-dihydro-pyrrole (21.2 g, 125.4 mmol) and 70% MCPBA (54.1 g, 314 mmol) in toluene (500 mL) was stirred at rt for 24 h, after which the suspension was filtered and concentrated. The residue was dissolved in ether, and washed sequentially with 10% sodium hydrogen sulfite, 1 M NaOH, and brine. The solution was then dried with magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with 85:15 hexanes/ethyl acetate, to provide 8.85 g (38%) of the title compound as a colorless oil.



- 25 Preparation 3. 3-Allyl-4-hydroxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. 6-Oxa-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic acid tert-butyl ester (277 mg, 15 mmol) in ether at 0 °C was added 3 molar equivalents of allyl magnesium bromide, dropwise. The mixture was warmed to rt until complete by TLC analysis, and was then quenched with saturated ammonium chloride and extracted with ethyl acetate. Silica gel chromatography eluting with 5:1 hexane/ethyl acetate to give 141 mg (41%) of the title compound as a colorless oil.

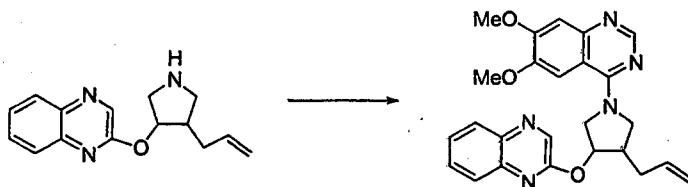


-37-

- Preparation 4. 3-Allyl-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. To 3-allyl-4-hydroxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (114 mg, 0.5 mmol) in THF was added 1.15 molar equivalents of triphenylphosphine, 1.2 molar equivalents of DEAD, and 1.4 molar equivalents of 2-quinoxalol. The solution was stirred at rt for 4 h, and was then concentrated to a slurry. The slurry was dissolved in chloroform and washed sequentially with 1 N sodium hydroxide, 10% citric acid, and brine. The organic solution was concentrated and the residue chromatographed on silica gel eluting with 5:1 hexane/ethyl acetate to give 96 mg (54%) of the title compound as a colorless oil.



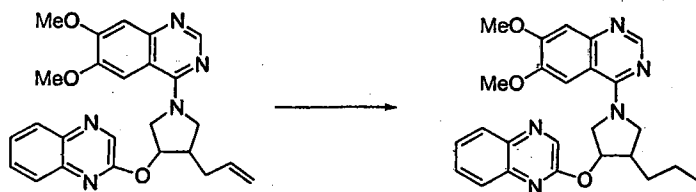
- Preparation 5. 2-(4-Allyl-pyrrolidin-3-yloxy)-quinoxaline. To 3-allyl-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester in methylene chloride was added an equal volume of trifluoroacetic acid. The solution was stirred until complete by TLC and was then concentrated to give the title compound as a colorless oil.



15

Example 1

- 4-[3-Allyl-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline. To 2-(4-allyl-pyrrolidin-3-yloxy)-quinoxaline 53 mg (0.2 mmol) in 2 mL of THF and 0.5 mL of water was added 3 molar equivalents of potassium bicarbonate and 1.1 molar equivalents of 6,7-dimethoxy-4-chloroquinazoline. The mixture was heated at reflux for 24 h and then was concentrated under vacuum. The residue was chromatographed eluting with 2:98 ethanol/ethyl acetate to yield 29 mg (29%) of the title compound as a colorless oil. Mass spectrum (M+H) m/z = 444.3.

**Example 2**

- 6,7-Dimethoxy-4-[3-propyl-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline. To 23 mg (0.05 mmol) of 4-[3-allyl-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline was added 50 mg of ammonium formate followed by a slurry of 5 mg of 10% palladium on carbon in a small amount of ethanol. The mixture was heated to 75 °C for 1 h, and cooled to

25

55

-38-

rt. The mixture was filtered through celite and concentrated. The resultant oil was dissolved in chloroform, washed sequentially with water and brine, and chromatographed through silica gel eluting with 5:95 ethanol/ethyl acetate to yield a colorless oil. The oil was treated with ethereal HCl and concentrated to provide 19 mg (79%) of the title compound as a white solid.

5 Mass spectrum (M+H) m/z = 446.3.



Preparation 6. 3-Methyl-4-oxo-pyrrolidine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 3-ethyl ester. To 4-oxo-pyrrolidine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 3-ethyl ester (1.02 g, 4.0 mmol) in THF at rt was added DBU (4.1 mmol). After 15 min, iodomethane (4.0 mmol) was added and the resultant mixture was stirred for 1 h. The mixture was concentrated and the resultant slurry was partitioned between chloroform and water. The aqueous portion was extracted twice and the combined organic solutions were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. Silica gel chromatography (4:1 hexanes/ethyl acetate) provided 677 mg (63%) of the title compound as a colorless oil.

15

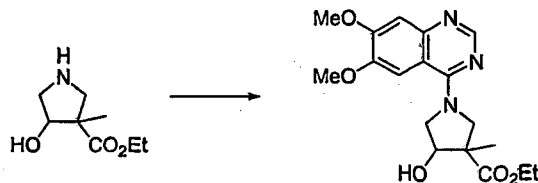


Preparation 7. 4-Hydroxy-3-methyl-pyrrolidine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 3-ethyl ester. To 3-methyl-4-oxo-pyrrolidine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 3-ethyl ester (371 mg, 1.0 mmol) in ethanol was added sodium borohydride (19 mg, 5.0 mmol), and the resultant mixture was stirred at rt for 1 h. The mixture was diluted with water and extracted with chloroform. The extracts were dried via filtration through cotton and concentrated to give 223 mg (82%) of the title compound as a colorless oil.

20



Preparation 8. 4-Hydroxy-3-methyl-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester. Prepared similarly to preparation 5.

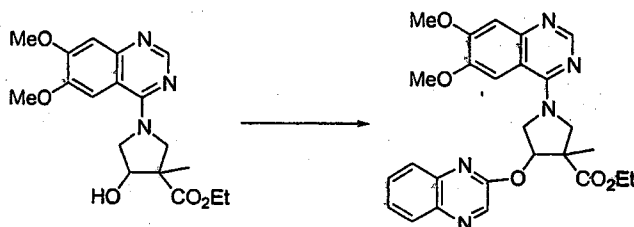


25

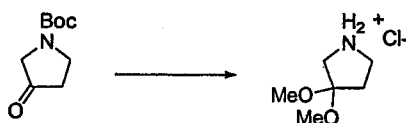
Preparation 9. 1-(6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)-4-hydroxy-3-methyl-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester. Prepared similarly to Example 1.

56

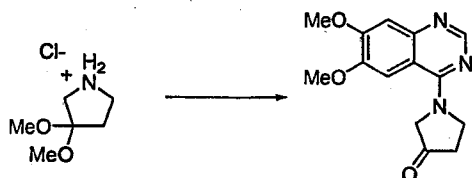
-39-

**Example 3**

- 1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-3-methyl-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester. To 1-(6,7-dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-hydroxy-3-methylpyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (37 mg, 0.10 mmol) in THF was added 5 mg (0.12 mmol) of sodium hydride. The mixture was stirred for 30 min, and then 2-chloroquinoxaline was added. The mixture was stirred at rt for 24 h, and then was quenched with water and extracted with chloroform. Silica gel chromatography eluting with 2% ethanol in ethyl acetate provided a colorless oil. Treatment of the oil with HCl in ether and drying under vacuum provided the title compound as it's hydrochloride salt in the amount of 41 mg (83%). Mass spectrum (M+H) m/z = 490.4.



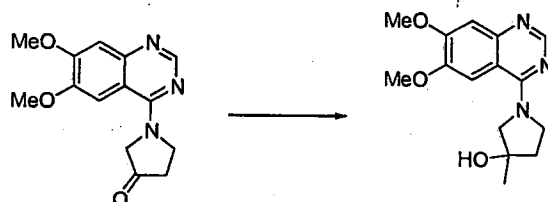
- Preparation 10. 3,3-Dimethoxy-pyrrolidine. To 3-oxo-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (4.05 g) in 20 mL of trimethylorthoformate was added 40 mL of a 4 N solution of HCl in methanol. The solution was stirred for 4.5 h, and the volume was reduced to ca 15 mL under vacuum. The solution was diluted with 60 mL of ethyl acetate and the mixture was stirred for 4 h. The resultant solids were collected via filtration to provide 2.97 g of the title compound as an off-white solid.



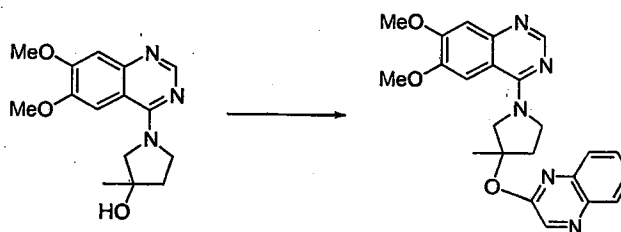
- Preparation 11. 1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-pyrrolidin-3-one. A mixture of 3,3-dimethoxy-pyrrolidine (2.97 g, 17.8 mmol) and 4-chloro-6,7-dimethoxyquinazoline (4.38 g, 19.5 mmol) in THF (30 mL) and satd. NaHCO₃ (50 mL) was heated to reflux for 5 h. The mixture was cooled and partitioned between water and ethyl acetate. The extract was washed with brine, and then extracted twice with 1 N HCl. After 20 min the combined acidic extracts were poured carefully into an excess of potassium carbonate in water. The mixture was then extracted three times with methylene chloride and the combined extracts were concentrated to a slurry. The slurry was diluted with an equal volume of hexanes and stirred over night. The

-40-

resultant solids were collected via filtration and rinsed with ether to provide 3.71 g (76%) of the title compound as a tan powder. MS = 274.2.



Preparation 12. 1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-3-methyl-pyrrolidin-3-ol. To 1-(6,7-dimethoxy-quinazolin-4-yl)-pyrrolidin-3-one (78 mg, 0.286 mmol) in THF (8 mL) at 0 °C was added a solution of methyl magnesium bromide (3 M in THF; 143 μ L, 0.43 mmol). The solution was stirred for 10 min, and then quenched with ammonium chloride. The mixture was then partitioned between water and methylene chloride. The organic portion was dried and concentrated. Purification via silica gel chromatography (MeOH/CH₂Cl₂) provided 38 mg (46%) of the title compound as a tan solid.



Example 4

6,7-Dimethoxy-4-[3-methyl-3-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline.

Prepared similarly to Example 1.



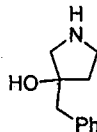
15

Preparation 13. 3-Benzyl-3-hydroxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. To 3-oxo-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1.50 g, 8.11 mmol) in tetrahydrofuran (24 mL) in an ice bath was added a solution of 2.0 M benzyl magnesium chloride in tetrahydrofuran (12.2 mmol, 6.1 mL). The mixture was stirred for 1 h, and then was warmed to rt and stirred for 16 h. The mixture was then concentrated and partitioned between ether and water. The pH was adjusted to ca. 2 with 1 M HCl. The organic portion was dried, filtered and concentrated. Silica gel chromatography eluting with 4:1 hexanes/ethyl acetate provided 700 mg (19%) of the title compound as a pale yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.40 (s, 9H), 1.68-1.78 (m, 1H), 1.79-1.88 (m, 1H), 2.39-2.45 (d, J = 23.2 Hz, 1H), 2.86 (s, 2H), 3.21-3.36 (m, 2H), 3.38-3.45 (m, 2H).

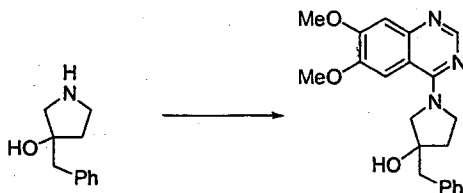
25

58

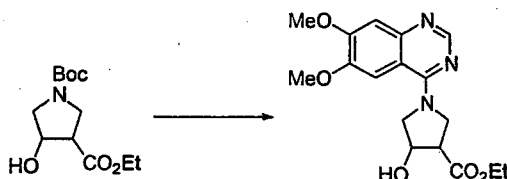
-41-



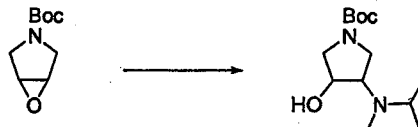
Preparation 14. 3-Benzyl-pyrrolidin-3-ol. Prepared similarly to Preparation 5. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , HCl salt) 1.90-1.92 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 2.99 (s, 2H), 3.04-3.13 (m, 2H), 3.36-3.43 (m, 2H).

**Example 5**

3-Benzyl-1-(6,7-dimethoxy-quinazolin-4-yl)-pyrrolidin-3-ol. Prepared similarly to Example 1. MS: (M^+H m/z = 366.1)



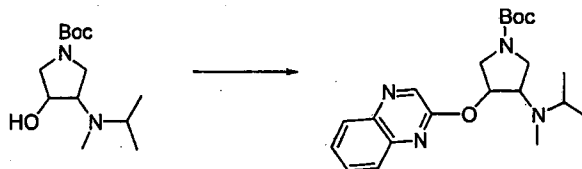
Preparation 15. 1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-hydroxy-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester. To 4-hydroxy-pyrrolidine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 3-ethyl ester (2.25 g, 259 mmol) in methylene chloride (20 mL) was added TFA (6 mL). The solution was stirred for 1 h, and was then diluted with chloroform (25 mL). The mixture was concentrated, and to the residue was added saturated NaHCO_3 (40 mL), tetrahydrofuran (15 mL), and one molar equivalent of 4-chloro-6,7-dimethoxyquinazoline. The mixture was heated to 60 °C and stirred overnight. The mixture was cooled, diluted with water, and extracted 3 X with 2-butanol. The mixture was purified by stirring as a slurry in ethyl acetate for 2 h. The solid was collected via filtration to yield 869 mg (29%) of the title compound as a white powder.



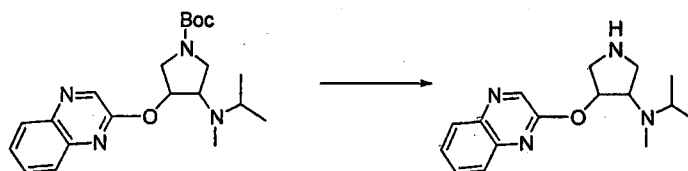
Preparation 16. 3-Hydroxy-4-(isopropyl-methyl-amino)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. This compound was prepared similarly to the published protocol [EP0485952A2]. [M^+H] m/z = 259.3.

59

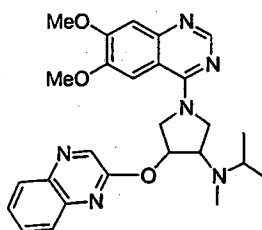
-42-



Preparation 17. 3-(Isopropyl-methyl-amino)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. Prepared similarly to Preparation 4.

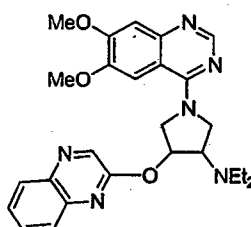


Preparation 18. Isopropyl-methyl-[4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-amine. Prepared similarly to Preparation 5. ^{13}C NMR (CDCl_3) 17.6, 18.0, 32.7, 51.3, 51.5, 53.7, 69.1, 80.9, 126.9, 127.6, 129.1, 130.4, 139.5, 140.0, 140.5.



Example 6

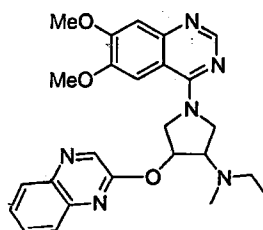
10 [1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-isopropyl-methyl-amine. Prepared similarly to Example 1. MS ($\text{M}+\text{H}$) m/z = 475.4.



The following Examples 7-15 are prepared similarly to Example 1.

Example 7

15 [1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-diethyl-amine. Prepared similarly. MS ($\text{M}+\text{H}$) m/z = 447.2.

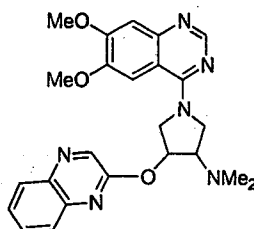


60

-43-

Example 8

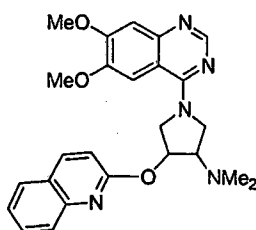
[1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-ethyl-methyl-amine. Prepared similarly. MS (M+H) m/z = 461.4.



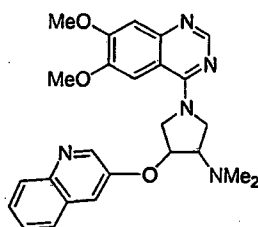
5

Example 9

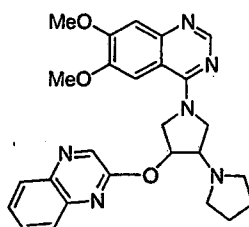
[1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amine. Prepared similarly. MS (M+H) m/z = 419.2

**Example 10**

10 [1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinolin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amine. Prepared similarly. MS: (M⁺H) m/z = 446.4.

**Example 11**

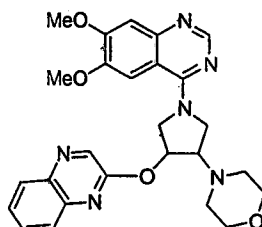
15 [1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinolin-3-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amine. Prepared similarly. MS: (M⁺H) m/z = 446.4.

**Example 12**

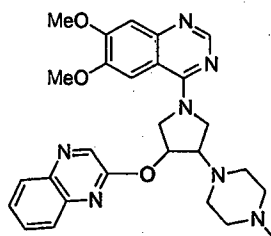
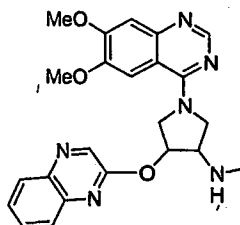
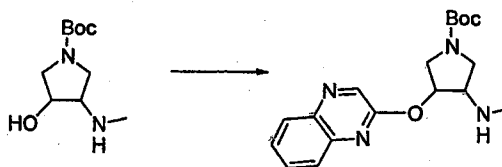
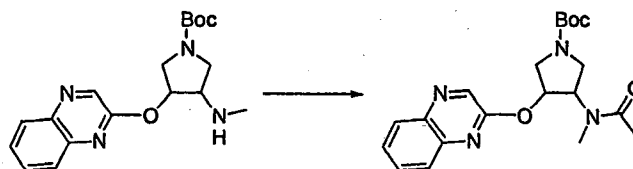
6,7-Dimethoxy-4-[4'-(quinoxalin-2-yloxy)-[1,3']bipyrrolidinyl-1'-yl]-quinazoline. Prepared similarly. MS (M+H) m/z 473.4.

6f

-44-

**Example 13**6,7-Dimethoxy-4-[3-morpholin-4-yl-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline.

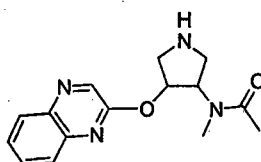
Prepared similarly. MS (M+H) m/z 489.4.

**Example 14**6,7-Dimethoxy-4-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline. Prepared similarly. Mass spectrum (M⁺H) m/z = 502.4.**Example 15**Prepared similarly. [1-(6,7-Dimethoxy-quinoxalin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidine-3-yl]-methyl-amine. MS (M+H) m/z = 345.3.Preparation 19. 3-Methylamino-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. Prepared similarly to Preparation 4.

62

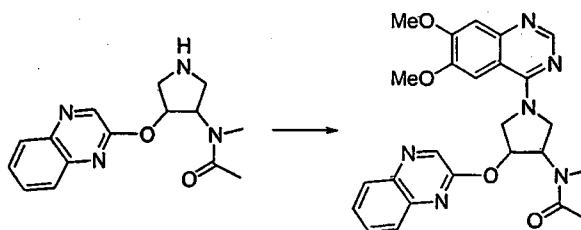
-45-

Preparation 20. 3-(Acetyl-methyl-amino)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. To 3-methylamino-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (240 mg, 0.70 mmol) and triethylamine (78 mg, 767 mmol) in 7 mL of methylene chloride in an ice bath was added acetic anhydride (75 mg, 0.73 mmol) as a solution in 3 mL of methylene chloride. The solution was stirred at ice bath temperature for 1.5 h, and at rt for 24 h. The mixture was washed with 0.1 M KHSO₄, dried and concentrated to give 291 mg of the title compound as a pale yellow foam.



Preparation 21. N-Methyl-N-[4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-acetamide.

10 Prepared similarly to Preparation 5. MS (M+H) m/z = 287.3.



Example 16

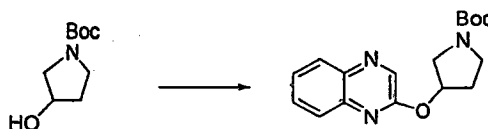
N-[1-(6,7-Dimethoxy-quinoxalin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamide. Prepared similarly to Example 1. MS (M+H) m/z = 475.4.



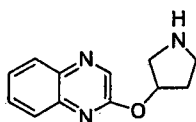
15

Preparation 22. 3-Hydroxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. To 3-hydroxypyrrolidine (10.0 g, 114.8 mmol) and triethylamine (12.8 g, 17.6 mL) in methylene chloride (225 mL) at 0 °C was added dropwise over 30 min di-tert-butyl dicarbonate (25.3 g, 115.9 mmol). The mixture was warmed to rt and stirred for 16 h. The organic material was then washed with saturated ammonium chloride, dried via passage through a cotton plug, and concentrated. The residue was chromatographed through silic gel eluting with ca. 1:1 hexanes/ethyl acetate to provide the title compound in the amount of 20.4 g (95%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.42 (s, 9H), 1.80-1.98 (m, 2H), 2.20-2.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.27-3.30 (m, 1H); 3.32-3.50 (m, 3H), 4.39-4.43 (m, 1H).

25

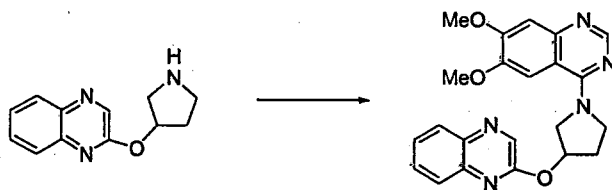


- Preparation 23. 3-(Quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. A mixture of 3-hydroxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (10.1 g, 54 mmol), 2-quinoxalinol (11.8 g, 81 mmol), triphenylphosphine (17.0 g, 64.8 mmol), and diethylazodicarboxylate (DEAD; 11.3 g, 64.8 mmol) was stirred in tetrahydrofuran (250 mL) for 2 h. The mixture was then concentrated and the residue dissolved in methylene chloride. The organic solution was washed sequentially with 1 N NaOH and 5% citric acid, and then was dried through cotton and concentrated. Silica gel chromatography eluting with hexanes/ethylacetate (3:1) provided 15.4 g (91%) of the title compound as a colorless semi-solid. MS (M+H) m/z = 316.2.



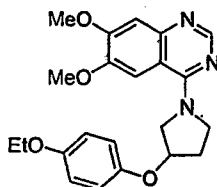
10

- Preparation 24. 2-(Pyrrolidin-3-yloxy)-quinoxaline. Prepared similarly to Preparation 5.



Example 17

- 15 6,7-Dimethoxy-4-[3-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline. Prepared similarly to Example 1. A mixture of 2-(pyrrolidin-3-yloxy)-quinoxaline (10.5 g, 48.9 mmol), 6,7-dimethoxy-4-chloroquinazoline (11.0 g, 48.9 mmol), and potassium carbonate (33.8 g, 244 mmol) in THF (500 mL) and water (100 mL) was heated to 75 °C for 16 h. The mixture was concentrated under vacuum and the residue was dissolved in methylene chloride. The solution was washed with 1N NaOH and dried through a cotton plug. The solution was then concentrated and the resultant brown foam was chromatographed on silica gel eluting with 9:1 ethyl acetate/methanol to provide 17.3 g of an off-white powder. Trituration with ethyl acetate/methanol gave 15.0 g of an off-white powder. The solid was suspended in isopropanol and treated with 1.0 molar equivalents of sulfuric acid. After stirring overnight, the solids were collected via filtration to give 18.0 g of the title compound as a white powder.
- 20
- 25 Mass spectrum (M+H) m/z = 404.2.

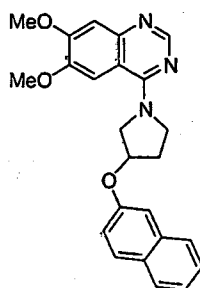


The following Examples 18-40 are prepared similarly to Example 17.

-47-

Example 18

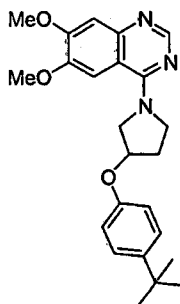
4-[3-(4-Ethoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline. MS (M+H) m/z = 396.2.



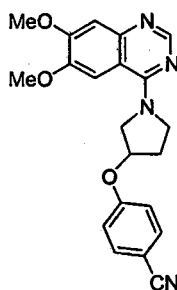
5

Example 19

6,7-Dimethoxy-4-[3-(naphthalen-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline. Mass spectrum (M+H) m/z = 402.2.

**Example 20**

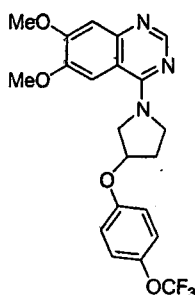
10 4-[3-(4-tert-Butyl-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline. Mass spectrum (M+H) m/z = 408.3.



-48-

Example 21

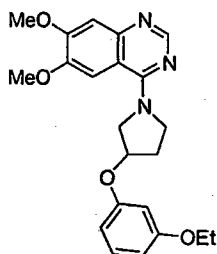
4-[1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzonitrile. Mass spectrum (M+H) m/z = 377.1.



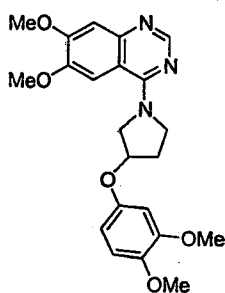
5

Example 22

6,7-Dimethoxy-4-[3-(4-trifluoromethoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline. Mass spectrum (M+H) m/z = 436.2.

**Example 23**

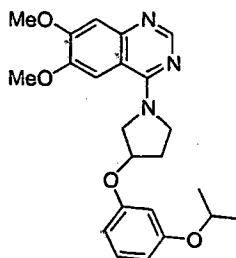
10 4-[3-(3-Ethoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline. Mass spectrum (M+H) m/z = 396.2.

**Example 24**

15 4-[3-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline. Mass spectrum (M+H) = 412.2.

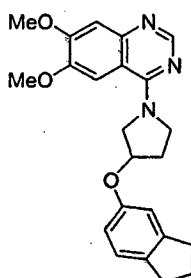
66

-49-

**Example 25**

4-[3-(3-Isopropoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline. Mass spectrum (M+H) m/z = 394.2.

Mass

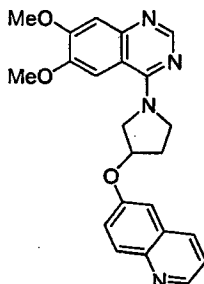


5

Example 26

4-[3-(Indan-5-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline. (M+H) m/z = 392.2.

Mass spectrum

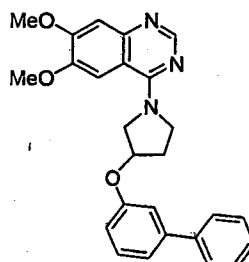


10

Example 27

6,7-Dimethoxy-4-[3-(quinolin-6-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline. (M+H) m/z = 403.2.

Mass spectrum

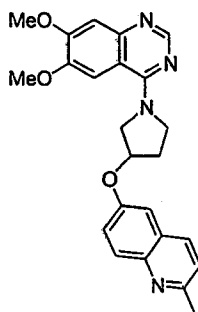


67

-50-

Example 28

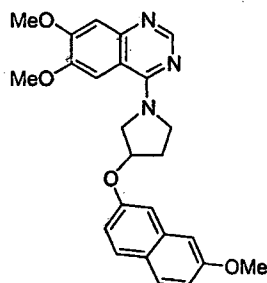
4-[3-(Biphenyl-3-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline. Mass spectrum (M+H) m/z = 428.2.



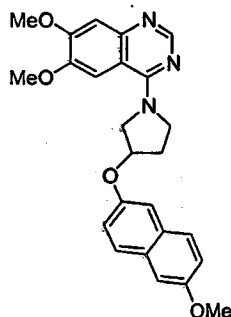
5

Example 29

6,7-Dimethoxy-4-[3-(2-methyl-quinolin-6-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline. Mass spectrum (M+H) m/z = 417.2.

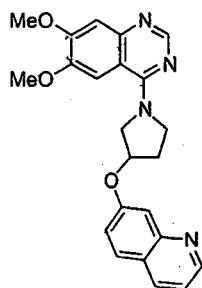
**Example 30**

10 6,7-Dimethoxy-4-[3-(7-methoxy-naphthalen-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline. Mass spectrum (M+H) m/z = 432.2.

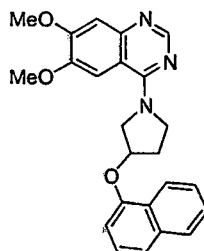
**Example 31**

15 6,7-Dimethoxy-4-[3-(6-methoxy-naphthalen-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline. Mass spectrum (M+H) m/z = 432.2.

-51-

**Example 32**

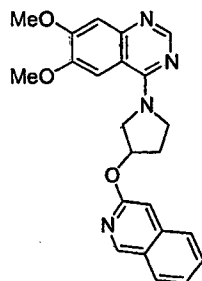
6,7-Dimethoxy-4-[3-(quinolin-7-yloxy)pyrrolidin-1-yl]quinazoline. Mass spectrum
(M+H) m/z = 403.2.



5

Example 33

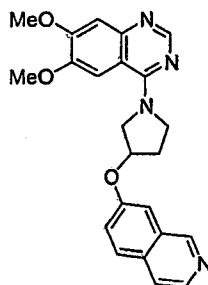
6,7-Dimethoxy-4-[3-(naphthalen-1-yloxy)pyrrolidin-1-yl]quinazoline Mass spectrum
(M+H) m/z = 402.2.



10

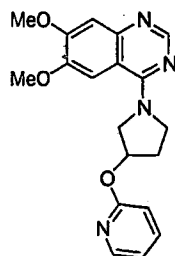
Example 34

4-[3-(isoquinolin-3-yloxy)pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxyquinazoline. Mass spectrum
(M+H) m/z = 403.2.



Example 35

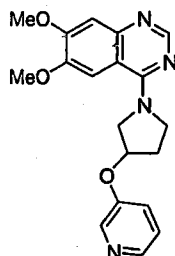
4-[3-(Isoquinolin-7-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline. Mass spectrum
(M+H) m/z = 403.2.



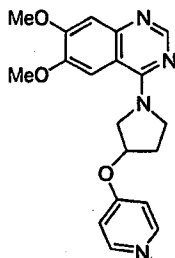
5

Example 36

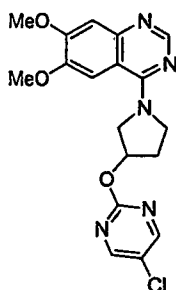
6,7-Dimethoxy-4-[3-(pyridin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline. Mass spectrum
(M+H) m/z = 353.1.

**Example 37**

10 6,7-Dimethoxy-4-[3-(pyridin-3-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline. Mass spectrum
(M+H) m/z = 353.1.

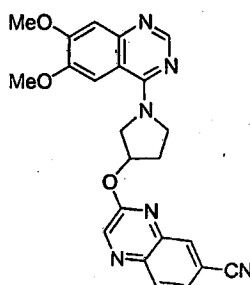
**Example 38**

15 6,7-Dimethoxy-4-[3-(pyridin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline. Mass spectrum
(M+H) m/z = 353.2.



Example 39

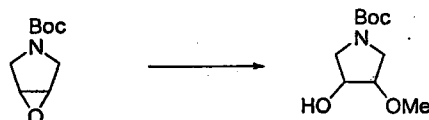
4-[3-(5-Chloro-pyrimidin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline. Mass spectrum (M+H) m/z = 388.1.



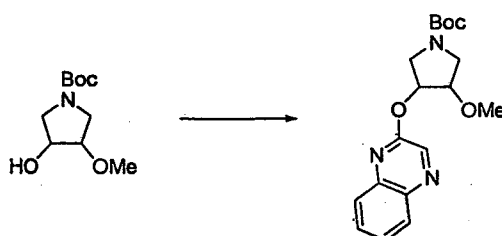
5

Example 40

3-[1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-pyrrolidin-3-yloxy]-quinoxaline-6-carbonitrile. Mass spectrum (M⁺H) m/z = 429.2.



Preparation 25. 3-Hydroxy-4-methoxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. To 6-oxa-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic acid tert-butyl ester (505 mg, 2.73 mmol) in methanol (25 mL) was added camphorsulfonic acid (317 mg, 1.36 mmol). After stirring over night the mixture was partitioned between methylene chloride and water. The organic portion was dried, concentrated and chromatographed eluting with 4:6 ethyl acetate/hexanes to provide the title compound.



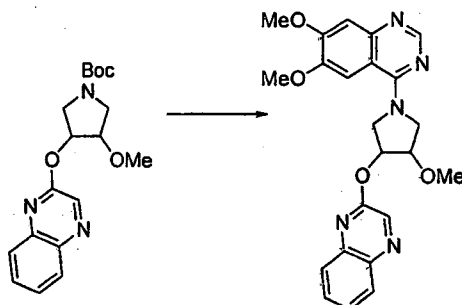
15

Preparation 26. 3-Methoxy-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. To 3-hydroxy-4-methoxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (235 mg, 1.08 mmol) and 2-chloroquinoxaline (213 mg, 1.29 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) was added a 60% dispersion of sodium hydride in mineral oil (51 mg, 1.29 mmol). The mixture was stirred for 3 h, and then was partitioned between methylene chloride and water. The organic portion was dried, concentrated and chromatographed. The product fractions were pooled and concentrated.

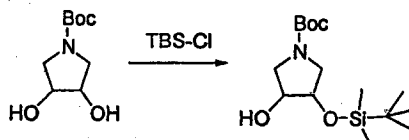
20

71

-54-

**Example 41**

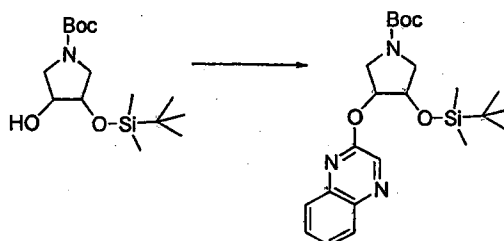
6,7-Dimethoxy-4-[3-methoxy-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline. To 3-methoxy-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (373 mg, 1.0 mmol) was added methylene chloride (5 mL) and trifluoroacetic acid (5 mL). After 10 min, the solution was concentrated under vacuum, and re-concentrated again from 5 mL of chloroform. The residue was dissolved in water and washed with ether. The aqueous solution was then basified with 1 N NaOH and extracted twice with methylene chloride. The extracts were dried and concentrated. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (5 mL) and saturated sodium bicarbonate was added (5 mL) followed by 4-chloro-6,7-dimethoxyquinazoline (1.08 mmol, 242 mg). The resultant mixture was heated to 60 °C for 5 h. The mixture was cooled to rt and partitioned between methylene chloride and water. The organic portion was dried via passage through a cotton plug and concentrated. The residue was treated with 4 M methanolic HCl (0.75 mL, 3 mmol). The volume was then reduced by 50% under vacuum and the mixture was stirred for 1 h. The white solids were collected via filtration to provide 312 mg (75%) of the title compound as its hydrochloride salt. Mass Spectrum (M+H) m/z = 434.4.



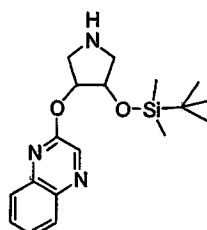
Preparation 27. 3-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-4-hydroxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. To 3,4-dihydroxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.50 g, 2.46 mmol) in tetrahydrofuran at rt was added a 60% dispersion of sodium hydride in mineral oil (108 mg, 2.71 mmol). The mixture was stirred for 20 min. Tert-butyldimethylsilyl chloride was then added and the resultant mixture was stirred at rt for 16 h. The mixture was then concentrated under vacuum and the residue was dissolved in methylene chloride. The organic solution was washed with 10% citric acid, dried through cotton, and concentrated to provide 670 mg of the title compound as a colorless oil.

72

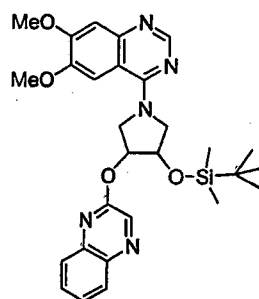
-55-



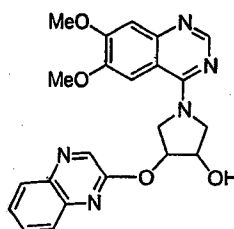
- Preparation 28. 3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. A mixture of 3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-hydroxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.67 g, 2.11 mmol), 2-quinoxalinol (0.46 g, 3.17 mmol), triphenylphosphine (0.66 g, 2.54 mmol), and diethylazodicarboxylate was stirred in tetrahydrofuran (20 mL) at 70 °C for 1 h. The mixture was then concentrated and the residue dissolved in methylene chloride. The solution was then washed twice with 1 M NaOH, once with 5% citric acid, dried through cotton, and concentrated. Silica gel chromatography eluting with hexanes/ethyl acetate (9:1) then provided 745 mg (79%) of the title compound as a colorless semi-solid.



- Preparation 29. 2-[4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-pyrrolidin-3-yloxy]-quinoxaline. This compound was prepared similarly to Preparation 5.



- Preparation 30. 4-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline. This compound was prepared similarly to Example 1.

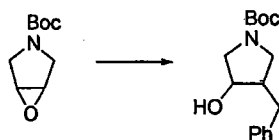


73

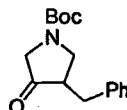
-56-

Example 42

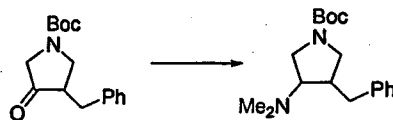
1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-ol. A solution of 4-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline in 25 mL of methanol and 10 mL of 1 M HCl was stirred at 60 °C for 1.5 h. The solution was then concentrated and the solids were stirred as a slurry in water and isopropanol for 16 h. The solids were then collected by filtration and dried under vacuum to provide 480 mg of the hydrochloride salt of title compound as a white powder. Mass spectrum (M+H) m/z = 420.2.



10 Preparation 31 3-Benzyl-4-hydroxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. To 6-oxa-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic acid tert-butyl ester (1.32 g, 7.16 mmol) was added a 19% solution of benzyl magnesium bromide in tetrahydrofuran (22.1 g, 21.5 mmol). The mixture was stirred for 20 h, and was then poured into 0.5 M KHSO₄. The mixture was extracted three times with methylene chloride and the combined extracts were dried through cotton and concentrated. Silica gel chromatography eluting with hexanes/ethyl acetate (1:1)
15 provided 459 mg (24%) of the title compound as a tan oil.



Preparation 32. 3-Benzyl-4-oxo-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. To 3-benzyl-4-hydroxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (297 mg, 1.07 mmol) and 4 angstrom molecular sieves in methylene chloride (20 mL) was added pyridinium chlorochromate. The mixture was stirred at rt for 16 h, and was then filtered through Celite and concentrated. Silica gel chromatography eluting with 1:1 hexanes/ethyl acetate gave 160 mg (54%) of the title compound as a pale yellow oil.

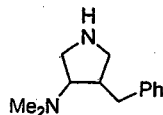


25 Preparation 33. 3-Benzyl-4-dimethylamino-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. A solution comprised of 2.0 M dimethylamine in tetrahydrofuran (1.48 mL, 2.96 mmol), acetic acid (231 mg, 3.85 mmol), sodium triacetoxy borohydride (377 mg, 1.78 mmol), and 3-benzyl-4-oxo-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (163 mg, 0.59 mmol) was stirred at rt for 24 h. The mixture was diluted with 1 M NaOH and stirred for 1.5 h. The mixture was then
30 extracted three times with methylene chloride and the combined extracts were then dried and

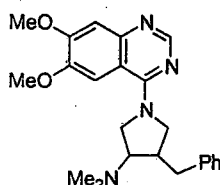
79

-57-

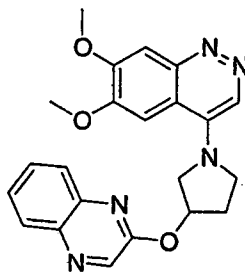
concentrated. Silica gel chromatography eluting with 3:1 ethyl acetate/hexanes provided 92 mg of the title compound as a colorless oil.



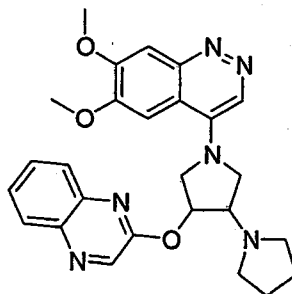
Preparation 34. (4-Benzyl-pyrrolidin-3-yl)-dimethyl-amine. Prepared similarly to Preparation 5.

**Example 43**

[4-Benzyl-1-(6,7-dimethoxy-quinazolin-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amine. Prepared similarly to Example 1. Mass spectrum (M+H) m/z = 393.4.

**Example 44**

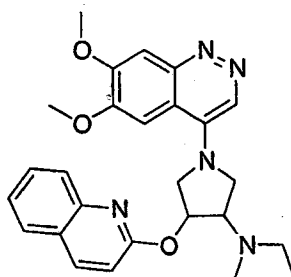
6,7-Dimethoxy-4-[3-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-cinnoline. Prepared similarly to Example 1, substituting 4-chloro-6,7-dimethoxy-cinnoline for 4-chloro-6,7-dimethoxy-quinazoline. MS: (M+H) m/z = 404.3.

**Example 45**

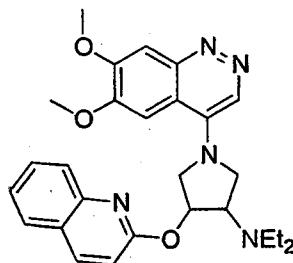
6,7-Dimethoxy-4-[4'-(quinoxalin-2-yloxy)-[1,3'bipyrrrolidinyl-1'-yl]-cinnoline. Prepared similarly to Example 1, substituting 4-chloro-6,7-dimethoxy-cinnoline for 4-chloro-6,7-dimethoxy-quinazoline. MS (M+H) m/z = 473.1.

25

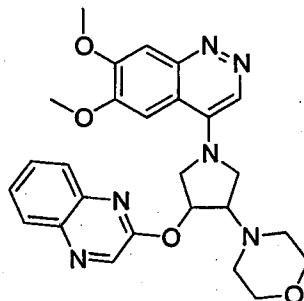
-58-

**Example 46**

[1-(6,7-Dimethoxy-cinnolin-4-yl)-4-(quinolin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-ethyl-methyl-amine. Prepared similarly to Example 1, substituting 4-chloro-6,7-dimethoxy-cinnoline for 4-chloro-6,7-dimethoxy-quinazoline. MS: (M+H) m/z = 460.4.

**Example 47**

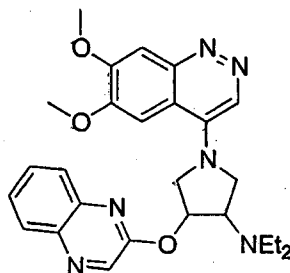
[1-(6,7-Dimethoxy-cinnolin-4-yl)-4-(quinolin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-diethyl-amine. Prepared similarly to Example 1, substituting 4-chloro-6,7-dimethoxy-cinnoline for 4-chloro-6,7-dimethoxy-quinazoline. MS (M⁺H) m/z = 474.4.

**Example 48**

6,7-Dimethoxy-4-[3-morpholin-4-yl-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-cinnoline. Prepared similarly to Example 1, substituting 4-chloro-6,7-dimethoxy-cinnoline for 4-chloro-6,7-dimethoxy-quinazoline. MS (M+H) m/z = 489.4.

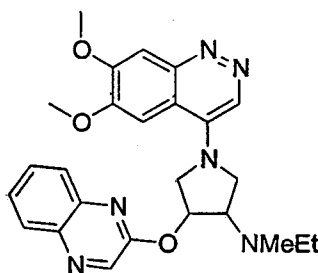
76

-59-

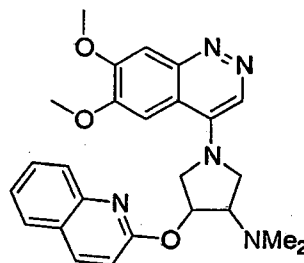
**Example 49**

[1-(6,7-Dimethoxy-cinnolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-diethyl-amine.

Prepared similarly to Example 1, substituting 4-chloro-6,7-dimethoxy-cinnoline for 4-chloro-6,7-dimethoxy-quinazoline. MS (M+H) m/z = 475.4.

**Example 50**

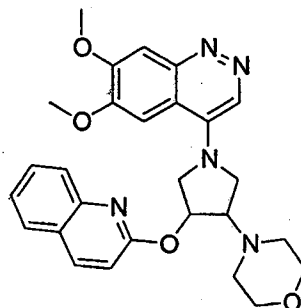
[1-(6,7-Dimethoxy-cinnolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-ethyl-methyl-amine. Prepared similarly to Example 1, substituting 4-chloro-6,7-dimethoxy-cinnoline for 4-chloro-6,7-dimethoxy-quinazoline. MS (M+H) m/z = 461.4.

**Example 51**

[1-(6,7-Dimethoxy-cinnolin-4-yl)-4-(quinolin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amine. Prepared similarly to Example 1, substituting 4-chloro-6,7-dimethoxy-cinnoline for 4-chloro-6,7-dimethoxy-quinazoline. MS (M+H) m/z = 446.4.

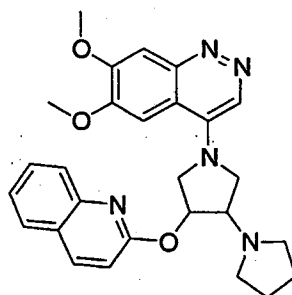
77

-60-

**Example 52**

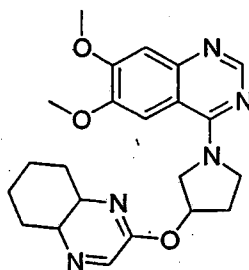
6,7-Dimethoxy-4-[3-morpholin-4-yl-4-(quinolin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-cinnoline.

- Prepared similarly to Example 1, substituting 4-chloro-6,7-dimethoxy-cinnoline for 4-chloro-6,7-dimethoxy-quinazoline. MS (M+H) m/z = 488.4.

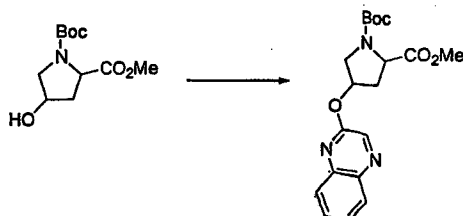
**Example 53.**

6,7-Dimethoxy-4-[4'-(quinolin-2-yloxy)-[1,3']bipyrrolidinyl-1'-yl]-cinnoline.

- Prepared similarly to Example 1, substituting 4-chloro-6,7-dimethoxy-cinnoline for 4-chloro-6,7-dimethoxy-quinazoline. MS (M+H) m/z = 472.4.

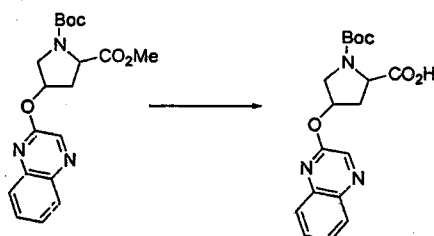
**Example 54**

4-[3-(4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline. Prepared similarly to Example 1. MS (M+H) m/z = 408.2.

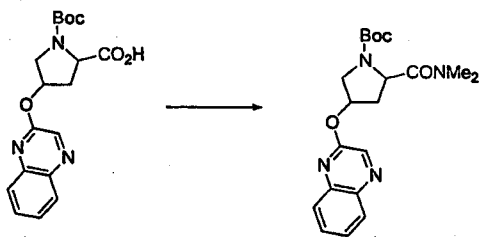


78

- Preparation 35. 4-(Quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-methyl ester. A mixture of 4-hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-methyl ester (5.0 g, 20.4 mmol), 2-quinoxalinol (4.47 g, 30.6 mmol), triphenylphosphine (6.42 g, 24.5 mmol), and diethylazodicarboxylate (4.26 g, 24.5 mmol) in THF (100 mL) was stirred at 70 °C for 4 h. The mixture was cooled, dissolved in methylene chloride, washed twice with 1 N NaOH and once with 5% citric acid, dried and concentrated. Silica gel chromatography eluting with hexanes/ethylacetate (3:1) provided 7.09 g (93%) of the title compound as an amorphous solid. MS (M+H) = 374.1.



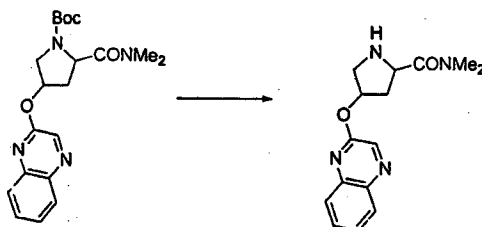
- Preparation 36. 4-(Quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester. To 4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-methyl ester (495 mg, 1.33 mmol) in methanol (10 mL) at ice bath temperature was added 1 N NaOH (20 mL). The solution was stirred for 3 days, and was then acidified with 10% citric acid. The solution was extracted three times with methylene chloride and the combined extracts were dried via passage through a cotton plug and concentrated. The residue was crystallized from 10:1 hexanes/ethyl acetate to provide 318 mg of the title compound as a white powder.



- Preparation 37. 2-Dimethylcarbamoyl-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. To 4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester (145 mg, 0.404 mmol), triethylamine (43 mg, 0.424 mmol), and dimethylamine (0.505 mmol; 252 μ L of a 2 M solution in THF) in methylene chloride (8 mL) was added 50% w/w 1-propanephosphonic acid cyclic anhydride (283 mg, 0.444 mmol). The mixture was stirred at rt for 4 days, and was then quenched with 1 N NaOH and stirred vigorously for 1 h. The organic material was removed, dried through cotton, and concentrated. Silica gel chromatography eluting with methylene chloride/methanol (98:2) gave 115 mg (74%) of the title compound as a colorless oil.

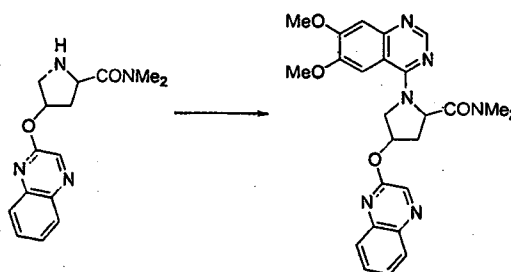
79

-62-



Preparation 38 4-(Quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidine-2-carboxylic acid dimethylamide.

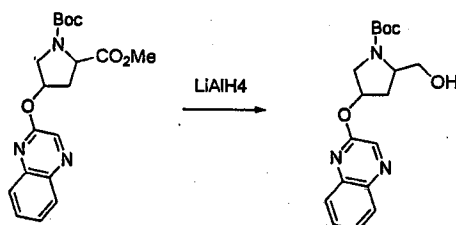
Prepared similarly to Preparation 5.



5

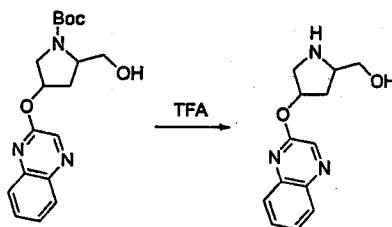
Example 55

1-(6,7-Dimethoxy-quinoxalin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidine-2-carboxylic acid dimethylamide. Prepared similarly to Example 1. MS (M+H) m/z = 475.3.



Preparation 39. 2-Hydroxymethyl-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid

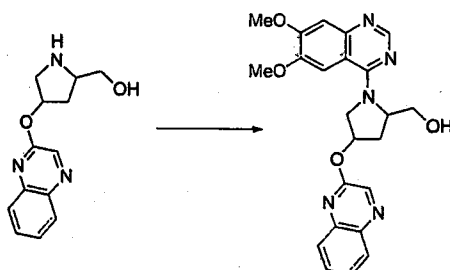
- 10 tert-butyl ester. To 4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-methyl ester (956 mg, 2.56 mmol) in 50 mL of tetrahydrofuran at -78°C was added dropwise a 1 M solution of lithium aluminum hydride in ether (5.12 mL, 5.12 mmol). The mixture was stirred while slowly warming to 0°C over 4 h. The well-stirred reaction was by the sequential addition of 195 μL water, 195 μL 1 N NaOH, and 585 μL of water. The resultant suspension
- 15 was stirred at rt over night, and the solids were removed via filtration through celite. Concentration of the filtrate provided 980 mg of the title compound as a pale yellow foam.



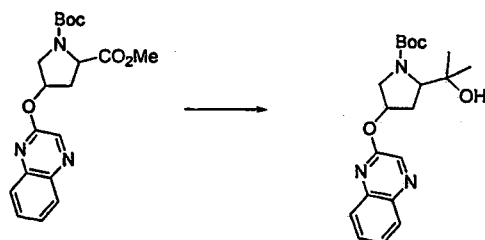
80

-63-

- 5 Preparation 40. [4-(Quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-2-yl]-methanol trifluoroacetate. A sample of 2-hydroxymethyl-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (500 mg, 1.45 mmol) was stirred in methylene chloride (40 mL) and trifluoroacetic acid (4 mL) at rt for 2 h. The mixture was then concentrated under vacuum to yield the title compound as a purple oil.

**Example 56**

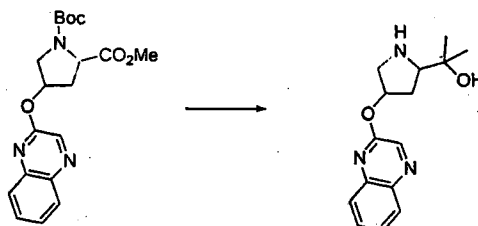
- 10 [1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-2-yl]-methanol hydrochloride. A mixture of [4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-2-yl]-methanol trifluoroacetate (355 mg, 1.45 mmol), 4-chloro-6,7-dimethoxyquinazoline (326 g, 1.45 mmol), and potassium carbonate (600 mg, 4.35 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL) and water (25 mL) was heated at reflux for 16 h, and then was concentrated, diluted with saturated sodium bicarbonate, and extracted three times with methylene chloride. The combined extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. Silica gel chromatography eluting with methylene chloride/methanol (9:1), provided 314 mg of a yellow oil. The oil was dissolved in 2-propanol, and 1.0 equivalents of concentrated HCl was added. The mixture was concentrated and the residue crystallized from ethyl acetate/isopropanol to provide 197 mg of the title compound as an off-white powder. MS (M+H) m/z = 434.2.
- 15



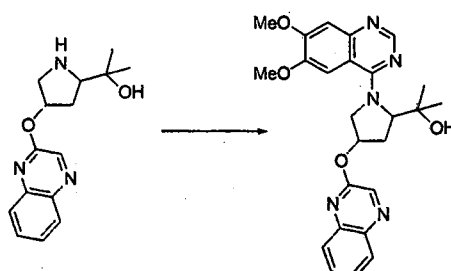
- 20 Preparation 41. 2-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. To a stirred mixture of 4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-methyl ester (1.01 g, 2.61 mmol) in THF (25 mL) at -78 °C was added a solution of 3.0 M methyl magnesium bromide in diethyl ether (1.00 mL), dropwise. The mixture was stirred for 1 h, and then warmed to rt for 6 h. The mixture was then partitioned between ether and water, and the organic portion was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography eluting with hexanes/ethyl acetate (3:2) provided 520 mg (51%) of the title compound as a pale yellow foam.
- 25

81

-64-



Preparation 42. 2-[4-(Quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-2-yl]-propan-2-ol. Prepared similarly to Preparation 5.



5

Example 57

2-[1-(6,7-Dimethoxy-quinoxalin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-2-yl]-propan-2-ol hydrochloride. A mixture of 2-[4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-2-yl]-propan-2-ol, 4-chloro-6,7-dimethoxyquinoxaline, and potassium carbonate was stirred in tetrahydrofuran (10 mL) and water (5 mL) at 70 °C for 16 h. Toluene was added and the mixture was warmed to 100 °C for 6 days. The mixture was concentrated under vacuum and the residue was diluted with satd. NaHCO₃ and extracted three times with methylene chloride. The combined extracts were dried via passage through a cotton plug and concentrated. Silica gel chromatography eluting with methylene chloride/methanol (9:1) provided 250 mg of a light brown solid. This was suspended in ethyl acetate and the solids were filtered away. The filtrate was concentrated and again chromatographed, eluting with ethyl acetate/methanol (95:5) to provide 97 mg of a pale yellow oil. The oil was dissolved in 2-propanol, and 1.0 equivalents of HCl was added. Concentration yielded the title compound as a yellow powder. MS (M+H) m/z = 462.3.

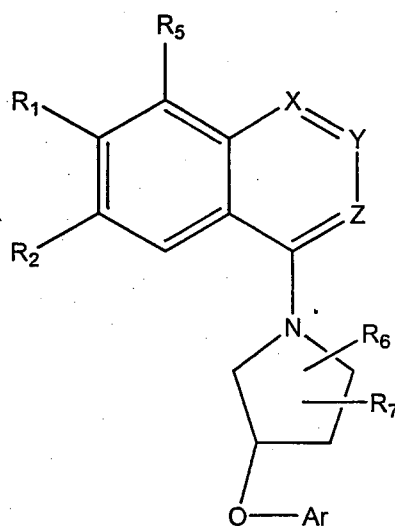
The invention described and claimed herein is not to be limited in scope by the specific embodiments herein disclosed, since these embodiments are intended as illustrations of several aspects of the invention. Any equivalent embodiments are intended to be within the scope of this invention. Indeed, various modifications of the invention in addition to those shown and described herein will become apparent to those skilled in the art from the foregoing description. Such modifications are also intended to fall within the scope of the appended claims.

82

-65-

What is Claimed

1. A compound of the formula I:



5

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof,

wherein X, Y and Z are each independently CH or N with the proviso that at least one or two of X, Y and Z are N, but not all three, and with the proviso that Y and Z are not both N;

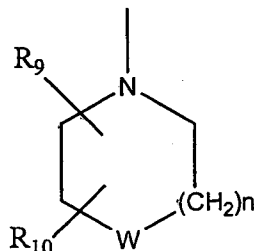
wherein R₁, R₂ and R₅ are independently H, halogen, C≡N, -COOH, -COOR₃, -CONR₃R₄, COR₃, -NR₃R₄, -NHCOR₃, -OH, (C₆-C₁₀)aryl, 5 to 7 membered heteroaryl, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)haloalkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, -O-(C₁-C₆)alkyl, -O-(C₂-C₆)alkenyl or (C₃-C₈) cycloalkyl; or, when R₁, R₂ and R₅ are independently -O-(C₁-C₆)alkyl, -O-(C₂-C₆)alkenyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl or (C₂-C₆)alkynyl, R₁ and R₂ or R₁ and R₅ may optionally be connected to form a 5 to 8 membered ring;

wherein R₃ and R₄ are independently H, (C₁-C₆)alkyl or (C₆-C₁₀)aryl said aryl optionally substituted with one or more (C₁-C₆)alkyl groups;

wherein R₆ and R₇ are each independently H, halogen, -COOR₃, -CONR₃R₄, -COR₄, NR₃R₄, -NHCOR₃, -OH, -(C₁-C₆)alkylene-OH, -HNCOOR₃, -CN, -HNCONHR₄, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkoxy, C₆-C₁₀ aryl or

20

-66-



wherein n is 0 or 1;

W is carbon, oxygen or NR₈, wherein R₈ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl, and when W is carbon, it may be optionally substituted by halogen, -C≡N, -COOH, -COOR₃, -CONR₃R₄, -COR₃, -NR₃R₄, -NHCOR₃, -OH, (C₆-C₁₀)aryl, 5 to 7 membered heteroaryl, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)haloalkyl (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, -O-(C₁-C₆)alkyl, -O-(C₂-C₆)alkenyl or (C₃-C₈) cycloalkyl;

wherein R₉ and R₁₀ are independently hydrogen or (C₁-C₈)alkyl;

10 or R₉ and R₁₀ may optionally combine to form a cyclic ring;

wherein Ar is phenyl, naphthyl, or a 5- to 6-membered heteroaryl ring, which heteroaryl is optionally fused to a benzo group, and which heteroaryl contains from one to four heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur, with the proviso that said heteroaryl ring cannot contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms, and wherein each of the foregoing phenyl, naphthyl, heteroaryl, or benzo-fused heteroaryl rings may optionally be substituted with from one to three substituents independently selected from (C₁-C₈)alkyl, chloro-, bromo-, iodo, fluoro-, (C₁-C₈)hydroxyalkyl-, (C₁-C₈)alkoxy-(C₁-C₈)alkyl-, (C₃-C₈)hydroxycycloalkyl-, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₃-C₈)cycloalkoxy-, (C₁-C₈)alkoxy-(C₃-C₈)cycloalkyl-, (3-8 membered)heterocycloalkyl, hydroxyl(3-8 membered)heterocycloalkyl, and (C₁-C₈)alkoxy-(3-8 membered)heterocycloalkyl, wherein said alkyl, alkoxy and cycloalkyl may be optionally substituted with 1 to 3 halos and wherein each (C₃-C₈)cycloalkyl or heterocycloalkyl moiety may be independently substituted with from one to three (C₁-C₆)alkyl or benzyl groups; or

wherein Ar is a 5- to 6-membered heteroaryl ring, which heteroaryl is fused to an imidazo, pyrido, pyrimido, pyrazo, pyridazo, or pyrrolo group, and which heteroaryl contains from one to four heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur, with the proviso that said heteroaryl ring cannot contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms, and wherein each of the foregoing fused heteroaryl rings may optionally be substituted with from one to three substituents independently selected from (C₁-C₈)alkyl, chloro-, bromo-, iodo, fluoro-, halo(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)hydroxyalkyl-, (C₁-C₈)alkoxy-(C₁-C₈)alkyl-, (C₃-C₈)hydroxycycloalkyl-, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₃-C₈)cycloalkoxy-, (C₁-C₈)alkoxy-(C₃-C₈)cycloalkyl-, (3-8 membered)heterocycloalkyl, hydroxyl(3-8 membered)heterocycloalkyl, and (C₁-C₈)alkoxy-

34

- (3-8 membered)heterocycloalkyl, wherein each (C₃-C₈)cycloalkyl or heterocycloalkyl moiety may be independently substituted with from one to three (C₁-C₆)alkyl or benzyl groups; or
- when Ar is phenyl, naphthyl, or heteroaryl ring, each ring may be optionally substituted with one to three substituents independently selected from (a) lactone formed from -(CH₂)_tOH with an ortho -COOH, wherein t is one, two or three; (b) -CONR₁₄R₁₅, wherein R₁₄ and R₁₅ are independently selected from (C₁-C₈)alkyl and benzyl, or R₁₄ and R₁₅ together with the nitrogen to which they are attached form a 5- to 7-membered heteroalkyl ring that may contain from zero to three heteroatoms selected from nitrogen, sulfur and oxygen in addition to the nitrogen of the -CONR₁₄R₁₅ group, wherein when any of said heteroatoms is nitrogen it may be optionally substituted with (C₁-C₈)alkyl or benzyl, with the proviso that said ring cannot contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms; or (c) -(CH₂)_vNCOR₁₄R₁₅ wherein v is zero, one, two or three and -COR₁₄R₁₅ taken together with the nitrogen to which they are attached form a 4- to 6-membered lactam ring.
2. The compound of claim 1 wherein X and Z are each N, R₁ and R₂ are each -O-(C₁-C₄)alkyl and R₅ is H.
3. The compound of claim 1 wherein Ar is phenyl substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of -O-(C₁-C₅)alkyl, -(C₁-C₅)alkyl, CN, hydroxyl, phenyl and -O-(C₁-C₅)alkyl substituted with 1 to 3 halogens.
4. The compound of claim 3 wherein Ar is phenyl substituted by trifluoromethoxy.
5. The compound of claim 1 wherein Ar is naphthyl or naphthyl substituted by -O-(C₁-C₅)alkyl.
6. The compound of claim 1 wherein Ar is quinoxaliny, quinoliny or isoquinoliny.
7. The compound of claim 1 wherein one or both of R₆ and R₇ is methoxy or wherein one or both of R₆ and R₇ is -NR₃R₄.
8. The compound of claim 1 wherein said heteroaryl group is a heteroaryl or benzo-fused heteroaryl group selected from pyridiny, pyridaziny, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, quinolyl, isoquinolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, quinoliny, isoquinoliny, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnoliny, indazolyl, indoliziny, phthalazinyl, pyridazinyl, triazinyl, isoindolyl, purinyl, oxadiazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothiophenyl, benzotriazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazolinyl, quinoxaliny, naphthyridiny, dihydroquinolyl, tetrahydroquinolyl, dihydroisoquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, benzofuryl, furopyridiny, pyrrolopyrimidinyl, and azaindolyl.
9. The compound of claim 2 wherein R₁ and R₂ are each methoxy.
10. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of:

85

- 4-[3-Allyl-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline;
6,7-Dimethoxy-4-[3-propyl-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-3-methyl-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester;
- 5 6,7-Dimethoxy-4-[3-methyl-3-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
 [1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-isopropyl-methyl-amine;
- [1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-diethyl-amine;
- 10 [1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-ethyl-methyl-amine;
- [1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amine;
- [1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinolin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amine;
- 15 [1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinolin-3-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amine;
- 6,7-Dimethoxy-4-[4'-(quinoxalin-2-yloxy)-[1,3']bipyrrolidinyl-1'-yl]-quinazoline;
 6,7-Dimethoxy-4-[3-morpholin-4-yl-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
 6,7-Dimethoxy-4-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
- 20 [1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-amine;
- N-[1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamide;
- 6,7-Dimethoxy-4-[3-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
- 25 4-[3-(4-Ethoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline;
 6,7-Dimethoxy-4-[3-(naphthalen-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
 4-[3-(4-tert-Butyl-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline;
 4-[1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzonitrile;
- 6,7-Dimethoxy-4-[3-(4-trifluoromethoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
- 30 4-[3-(3-Ethoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline;
 4-[3-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline;
 4-[3-(3-Isopropoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline;
 4-[3-(Indan-5-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline;
- 6,7-Dimethoxy-4-[3-(quinolin-6-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
- 35 N4-[3-(Biphenyl-3-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline;
 6,7-Dimethoxy-4-[3-(2-methyl-quinolin-6-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
 6,7-Dimethoxy-4-[3-(7-methoxy-naphthalen-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;

86

-69-

- 6,7-Dimethoxy-4-[3-(6-methoxy-naphthalen-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
 6,7-Dimethoxy-4-[3-(quinolin-7-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
 6,7-Dimethoxy-4-[3-(naphthalen-1-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
 4-[3-(Isoquinolin-3-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline;
 5 4-[3-(Isoquinolin-7-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline;
 6,7-Dimethoxy-4-[3-(pyridin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
 6,7-Dimethoxy-4-[3-(pyridin-3-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
 6,7-Dimethoxy-4-[3-(pyridin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-quinazoline;
 4-[3-(5-Chloro-pyrimidin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-quinazoline;
 10 3-[1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-pyrrolidin-3-yloxy]-quinoxaline-6-carbonitrile acid
 tert-butyl ester;
 6,7-Dimethoxy-4-[3-methoxy-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-
 quinazoline.tetrahydrofuran (pyrrolidin-3-yloxy)-quinoxaline.;
 1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-ol;
 15 [4-Benzyl-1-(6,7-dimethoxy-quinazolin-4-yl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amine;
 6,7-Dimethoxy-4-[3-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-cinnoline;
 6,7-Dimethoxy-4-[4'-(quinoxalin-2-yloxy)-[1,3]bipyrrolidinyl-1'-yl]-cinnoline;
 [1-(6,7-Dimethoxy-cinnolin-4-yl)-4-(quinolin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-ethyl-methyl-
 amine;
 20 [1-(6,7-Dimethoxy-cinnolin-4-yl)-4-(quinolin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-diethyl-amine;
 6,7-Dimethoxy-4-[3-morpholin-4-yl-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-cinnoline;
 [1-(6,7-Dimethoxy-cinnolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-diethyl-amine;
 [1-(6,7-Dimethoxy-cinnolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-ethyl-methyl-
 amine;
 25 [1-(6,7-Dimethoxy-cinnolin-4-yl)-4-(quinolin-2-yloxy)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amine;
 6,7-Dimethoxy-4-[3-morpholin-4-yl-4-(quinolin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-cinnoline;
 6,7-Dimethoxy-4-[4'-(quinolin-2-yloxy)-[1,3]bipyrrolidinyl-1'-yl]-cinnoline;
 4-[3-(4a,5,6,7,8,8a-Hexahydro-quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-6,7-dimethoxy-
 quinazoline;
 30 1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidine-2-carboxylic acid
 dimethylamide;
 [1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-2-yl]-methanol
 hydrochloride; and
 2-[1-(6,7-Dimethoxy-quinazolin-4-yl)-4-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-2-yl]-propan-2-ol
 35 hydrochloride.

11. A pharmaceutical composition for treating psychotic disorders, delusional disorders and drug induced psychosis; anxiety disorders, movement disorders, mood

GB

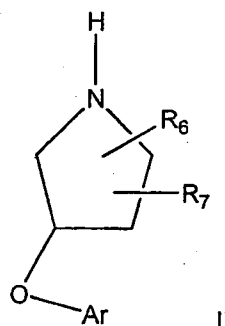
disorders, neurodegenerative disorders and drug addiction, comprising an amount of a compound of formula I according to claim 1 effective in treating said disorder or condition.

12. A method of treating a disorder selected from psychotic disorders, delusional disorders and drug induced psychosis; anxiety disorders, movement disorders, mood disorders, and neurodegenerative disorders, which method comprises administering an amount of a compound of claim 1 effective in treating said disorder.

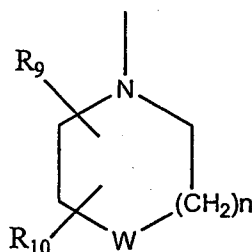
13. The method of claim 12, wherein said disorder are selected from the group consisting of: dementia, Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, alcoholic dementia or other drug-related dementia, dementia associated with intracranial tumors or cerebral trauma, dementia associated with Huntington's disease or Parkinson's disease, or AIDS-related dementia; delirium; amnesic disorder; post-traumatic stress disorder; mental retardation; a learning disorder, for example reading disorder, mathematics disorder, or a disorder of written expression; attention-deficit/hyperactivity disorder; age-related cognitive decline, major depressive episode of the mild, moderate or severe type; a manic or mixed mood episode; a hypomanic mood episode; a depressive episode with atypical features; a depressive episode with melancholic features; a depressive episode with catatonic features; a mood episode with postpartum onset; post-stroke depression; major depressive disorder; dysthymic disorder; minor depressive disorder; premenstrual dysphoric disorder; post-psychotic depressive disorder of schizophrenia; a major depressive disorder superimposed on a psychotic disorder comprising a delusional disorder or schizophrenia; a bipolar disorder comprising bipolar I disorder, bipolar II disorder, cyclothymic disorder, Parkinson's disease; Huntington's disease; dementia, Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, AIDS-related dementia, Fronto temporal Dementia; neurodegeneration associated with cerebral trauma; neurodegeneration associated with stroke; neurodegeneration associated with cerebral infarct; hypoglycemia-induced neurodegeneration; neurodegeneration associated with epileptic seizure; neurodegeneration associated with neurotoxin poisoning; multi-system atrophy, paranoid, disorganized, catatonic, undifferentiated or residual type; schizophreniform disorder; schizoaffective disorder of the delusional type or the depressive type; delusional disorder; substance-induced psychotic disorder, psychosis induced by alcohol, amphetamine, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants, opioids, or phencyclidine; personality disorder of the paranoid type; and personality disorder of the schizoid type.

14. A compound having the formula

-71-



wherein R_6 and R_7 are each independently is H, halogen, $-\text{COOR}_3$, $-\text{CONR}_3\text{R}_4$, $-\text{COR}_4$, NR_3R_4 , $-\text{NHCOR}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{HNCOOR}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{HNCONH R}_4$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl or



5

wherein n is 0 or 1;

W is carbon, oxygen or NR_8 , wherein R_8 is hydrogen or $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, and when W is carbon, it may be optionally substituted by halogen, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_3$, $-\text{CONR}_3\text{R}_4$, $-\text{COR}_3$, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NHCOR}_3$, $-\text{OH}$, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{aryl}$, 5 to 7 membered heteroaryl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{haloalkyl}$ $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkenyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkynyl}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkenyl}$ or $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ cycloalkyl;

10

wherein R_9 and R_{10} are independently hydrogen or $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$;

or R_9 and R_{10} may optionally combine to form a cyclic ring;

wherein R_3 and R_4 are independently H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ or $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{aryl}$ said aryl optionally substituted with one or more $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ groups;

15

wherein Ar is phenyl, naphthyl, or a 5- to 6-membered heteroaryl ring, which heteroaryl is optionally fused to a benzo group, and which heteroaryl contains from one to four heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur, with the proviso that said heteroaryl ring cannot contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms, and wherein each of the foregoing phenyl, naphthyl, heteroaryl, or benzo-fused heteroaryl rings may optionally be substituted with from one to three substituents independently selected from $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$, chloro-, bromo-, iodo, fluoro-, $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{hydroxyalkyl}$ -, $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkoxy}(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$ -, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{hydroxycycloalkyl}$ -, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkoxy}$ -, $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkoxy}(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkyl}$ -, (3-8 membered)heterocycloalkyl, hydroxyl(3-8 membered)heterocycloalkyl, and $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkoxy}$ -(3-8 membered)heterocycloalkyl, wherein said alkyl, alkoxy and cycloalkyl may be optionally

20

25

-72-

substituted with 1 to 3 halos and wherein each (C₃-C₈)cycloalkyl or heterocycloalkyl moiety may be independently substituted with from one to three (C₁-C₆)alkyl or benzyl groups; or

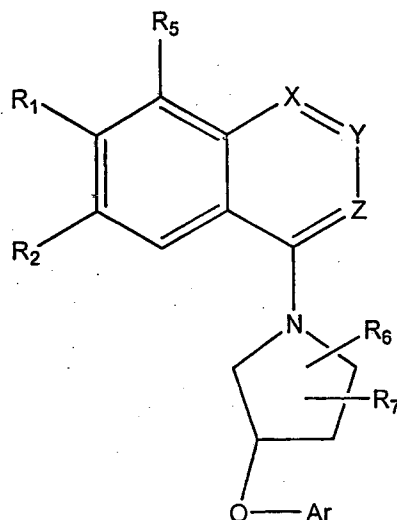
- wherein Ar is a phenyl, naphthyl, heteroaryl or benzo-fused heteroaryl ring, each said ring may be optionally substituted with one to three substituents independently selected from phenyl, naphthyl and a 5- to 6-membered heteroaryl ring containing from one to four hetero-atoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur, with the proviso that said heteroaryl ring cannot contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms, and wherein each independently selected phenyl, naphthyl or heteroaryl substituent may itself be substituted with from one to three (C₁-C₈)alkyl or C₃-C₈ cycloalkyl substituents, wherein examples of heteroaryl groups include, but are not limited to, pyridinyl, pyridazinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, quinolyl, isoquinolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolinyl, indazolyl, indolizynyl, phthalazinyl, pyridazinyl, triazinyl, isoindolyl, purinyl, oxadiazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothiophenyl, benzotriazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazolinyl, quinoxalynyl, naphthyridinyl, dihydroquinolyl, tetrahydroquinolyl, dihydroisoquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, benzofuryl, furopyridinyl, pyrolopyrimidinyl, and azaindolyl;

- when Ar is a phenyl, naphthyl or heteroaryl ring, each said ring may be optionally substituted with one to three substituents independently selected from (a) lactone formed from -(CH₂)_tOH with an ortho -COOH, wherein t is one, two or three; (b) -CONR¹⁴R¹⁵, wherein R¹⁴ and R¹⁵ are independently selected from (C₁-C₈)alkyl and benzyl, or R¹⁴ and R¹⁵ together with the nitrogen to which they are attached form a 5- to 7-membered heteroalkyl ring that may contain from zero to three heteroatoms selected from nitrogen, sulfur and oxygen in addition to the nitrogen of the -CONR¹⁴R¹⁵ group, wherein when any of said heteroatoms is nitrogen it may be optionally substituted with (C₁-C₈)alkyl or benzyl, with the proviso that said ring cannot contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms; or (c) -(CH₂)_vNCOR₁₄R₁₅ wherein v is zero, one, two or three and -COR₁₄R₁₅ taken together with the nitrogen to which they are attached form a 4- to 6-membered lactam ring.

15. A process for preparing a compound of the formula

90

-73-



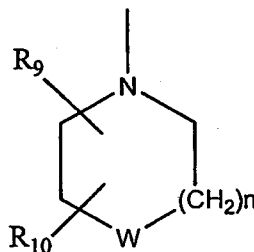
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof,

wherein X, Y and Z are each independently CH or N with the proviso that at least one
 5 or two of X, Y and Z are N, but not all three, and with the proviso that Y and Z are not both N;

wherein R₁, R₂ and R₅ are independently H, halogen, C≡N, -COOH, -COOR₃, -CONR₃R₄, COR₃, -NR₃R₄, -NHCOR₃, -OH, (C₆-C₁₀)aryl, 5 to 7 membered heteroaryl, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, -O-(C₁-C₆)alkyl, -O-(C₂-C₆)alkenyl or (C₃-C₈) cycloalkyl; or,
 10 when R₁, R₂ and R₅ are independently -O-(C₁-C₆)alkyl, -O-(C₂-C₆)alkenyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl or (C₂-C₆)alkynyl, R₁ and R₂ or R₁ and R₅ may optionally be connected to form a 5 to 8 membered ring;

wherein R₃ and R₄ are independently H, (C₁-C₆)alkyl or (C₆-C₁₀)aryl said aryl optionally substituted with one or more (C₁-C₆)alkyl groups;

wherein R₆ and R₇ are each independently H, halogen, -COOR₃, -CONR₃R₄, -COR₄,
 15 NR₃R₄, -NHCOR₃, -OH, -(C₁-C₆)alkylene-OH, -HNCOOR₃, -CN, -HNCONHR₄, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkoxy, C₆-C₁₀ aryl or



wherein n is 0 or 1;

W is carbon, oxygen or NR₈, wherein R₈ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl, and when W is
 20 carbon, it may be optionally substituted by halogen, -C≡N, -COOH, -COOR₃, -CONR₃R₄, -

a1

-74-

COR₃, -NR₃R₄, -NHCOR₃, -OH, (C₆-C₁₀)aryl, 5 to 7 membered heteroaryl, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)haloalkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, -O-(C₁-C₆)alkyl, -O-(C₂-C₆)alkenyl or (C₃-C₈)cycloalkyl;

wherein R₉ and R₁₀ are independently hydrogen or (C₁-C₈)alkyl;

5 or R₉ and R₁₀ may optionally combine to form a cyclic ring;

wherein Ar is phenyl, naphthyl, or a 5- to 6-membered heteroaryl ring, which heteroaryl is optionally fused to a benzo group, and which heteroaryl contains from one to four heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur, with the proviso that said heteroaryl ring cannot contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms, and wherein
 10 each of the foregoing phenyl, naphthyl, heteroaryl, or benzo-fused heteroaryl rings may optionally be substituted with from one to three substituents independently selected from (C₁-C₈)alkyl, chloro-, bromo-, iodo, fluoro-, (C₁-C₈)hydroxyalkyl-, (C₁-C₈)alkoxy-(C₁-C₈)alkyl-, (C₃-C₈)hydroxycycloalkyl-, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₃-C₈)cycloalkoxy-, (C₁-C₈)alkoxy-(C₃-C₈)cycloalkyl-, (3-8 membered)heterocycloalkyl, hydroxyl(3-8 membered)heterocycloalkyl, and (C₁-C₈)alkoxy-
 15 (3-8 membered)heterocycloalkyl, wherein said alkyl, alkoxy and cycloalkyl may be optionally substituted with 1 to 3 halos and wherein each (C₃-C₈)cycloalkyl or heterocycloalkyl moiety may be independently substituted with from one to three (C₁-C₆)alkyl or benzyl groups; or

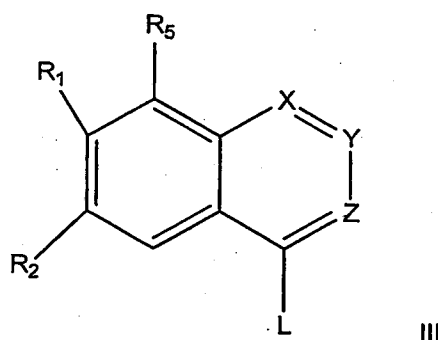
wherein Ar is a phenyl, naphthyl, heteroaryl or benzo fused heteroaryl ring, each said ring may be optionally substituted with one to three substituents independently selected from
 20 phenyl, naphthyl and a 5- to 6-membered heteroaryl ring containing from one to four heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur, with the proviso that said heteroaryl ring cannot contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms, and wherein each independently selected phenyl, naphthyl or heteroaryl substituent may itself be substituted with from one to three (C₁-C₈)alkyl or C₃-C₈ cycloalkyl substituents, wherein
 25 examples of heteroaryl groups include, but are not limited to, pyridinyl, pyridazinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, quinolyl, isoquinolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolinyl, indazolyl, indoliziny, phthalazinyl, pyridazinyl, triazinyl, isoindolyl, purinyl, oxadiazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl,
 30 benzothiophenyl, benzotriazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazolinyl, quinoxaliny, naphthyridinyl, dihydroquinolyl, tetrahydroquinolyl, dihydroisoquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, benzofuryl, furopyridinyl, pyrolopyrimidinyl, and azaindolyl; or,

when Ar is a phenyl, naphthyl or heteroaryl ring, each said ring may be optionally substituted with one to three substituents independently selected from (a) lactone formed
 35 from -(CH₂)_tOH with an ortho -COOH, wherein t is one, two or three; (b) -CON R₁₄R₁₅, wherein R₁₄ and R₁₅ are independently selected from (C₁-C₈)alkyl and benzyl, or R₁₄ and R₁₅ together with the nitrogen to which they are attached form a 5- to 7-membered heteroalkyl

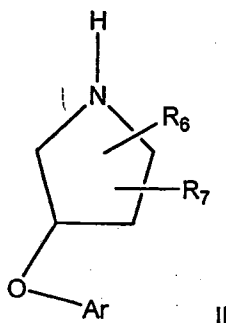
-75-

- ring that may contain from zero to three heteroatoms selected from nitrogen, sulfur and oxygen in addition to the nitrogen of the $-\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$ group, wherein when any of said heteroatoms is nitrogen it may be optionally substituted with $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ or benzyl, with the proviso that said ring cannot contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms;
- 5 or (c) $-(\text{CH}_2)_v\text{NCOR}_{14}\text{R}_{15}$ wherein v is zero, one, two or three and $-\text{COR}_{14}\text{R}_{15}$ taken together with the nitrogen to which they are attached form a 4- to 6-membered lactam ring.

comprising reacting a compound of formula III



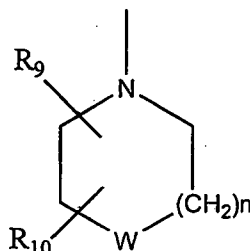
- 10 wherein X, Y and Z are each independently CH or N with the proviso that one or two of X, Y and Z are N, but not all three, and with the proviso that Y and Z are not both N;
- wherein R_1 , R_2 and R_5 are as defined above;
- wherein L is a suitable leaving group; with a compound of formula II



15

wherein R_6 and R_7 are each independently H, halogen, $-\text{COOR}_3$, $-\text{CONR}_3\text{R}_4$, $-\text{COR}_4$, NR_3R_4 , $-\text{NHCOR}_3$, $-\text{OH}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkylene-OH}$, HNCOOR_3 , $-\text{CN}$, $-\text{HNCONH R}_4$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkyl}$, phenyl or

-76-



wherein n is 0 or 1;

W is carbon, oxygen or NR_8 , wherein R_8 is hydrogen or $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, and when W is carbon, it may be optionally substituted by halogen, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_3$, $-\text{CONR}_3\text{R}_4$, $-\text{COR}_3$, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NHCOR}_3$, $-\text{OH}$, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{aryl}$, 5 to 7 membered heteroaryl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{haloalkyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkenyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkynyl}$, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{O}-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkenyl}$ or $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkyl}$;

wherein R_9 and R_{10} are independently hydrogen or $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$;

or R_9 and R_{10} may optionally combine to form a cyclic ring;

wherein R_3 and R_4 are independently H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ or $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{aryl}$ said aryl optionally substituted with one or more $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ groups;

wherein Ar is hydrogen, phenyl, naphthyl or a 5- to 6-membered heteroaryl ring, optionally fused to a benzo group, containing from one to four heteroatoms in the ring selected from oxygen, nitrogen and sulfur, with the proviso that said ring cannot contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms and wherein each of the foregoing phenyl, naphthyl and heteroaryl rings may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{hydroxyalkyl}$ -, $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkoxy}-(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$ -, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl-halo}$ -, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{hydroxycycloalkyl}$ -, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkyl}$ -, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkoxy}$ -, $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkoxy}-(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkyl}$ -, heterocycloalkyl, hydroxyheterocycloalkyl, and $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkoxy-heterocycloalkyl}$, wherein each $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkyl}$ or heterocycloalkyl moiety may be independently substituted with from one to three $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ or benzyl groups;

wherein Ar is a phenyl, naphthyl, heteroaryl or benzo- fused heteroaryl ring, each said ring may be optionally substituted with one to three substituents independently selected from phenyl, naphthyl and a 5- to 6-membered heteroaryl ring containing from one to four heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur, with the proviso that said heteroaryl ring cannot contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms, and wherein each independently selected phenyl, naphthyl or heteroaryl substituent may itself be substituted with from one to three $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$ or $\text{C}_3\text{-C}_8$ cycloalkyl substituents, wherein examples of heteroaryl groups include, but are not limited to, pyridinyl, pyridazinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, quinolyl, isoquinolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolinyl,

99

-77-

- indazolyl, indoliziny, phthalaziny, pyridaziny, triaziny, isoindolyl, puriny, oxadiazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, furazany, benzofurazany, benzothiophenyl, benzotriazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazolinyl, quinoxaliny, naphthyridiny, dihydroquinolyl, tetrahydroquinolyl, dihydroisoquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, benzofuryl, furopyridiny, pyrolopyrimidinyl, and azaindolyl;
- 5 wherein Ar is a phenyl, naphthyl or heteroaryl ring, each said ring may be optionally substituted with one to three substituents independently selected from (a) lactone formed from $-(CH_2)_tOH$ with an ortho $-COOH$, wherein t is one, two or three; (b) $-CONR_{14}R_{15}$, wherein R_{14} and R_{15} are independently selected from (C_1-C_8) alkyl and benzyl, or R_{14} and R_{15} together with the nitrogen to which they are attached form a 5- to 7-membered heteroalkyl
- 10 ring that may contain from zero to three heteroatoms selected from nitrogen, sulfur and oxygen in addition to the nitrogen of the $-CON R_{14}R_{15}$ group, wherein when any of said heteroatoms is nitrogen it may be optionally substituted with (C_1-C_8) alkyl or benzyl, with the proviso that said ring cannot contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms;
- 15 or (c) $-(CH_2)_vNCOR_{14}R_{15}$ wherein v is zero, one, two or three and $-CO R_{14}R_{15}$ taken together with the nitrogen to which they are attached form a 4- to 6-membered lactam ring.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2005/003989

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/14 A61K31/517 A61K31/502 A61P25/00 C07D403/12
C07D403/04 C07D401/14 C07D401/12 C07D207/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2005/120514 A (PFIZER PRODUCTS INC; BLACK, SHAWN, CLIVE; GIBBS, EARL, MICHAEL) 22 December 2005 (2005-12-22) claim 16	1,2,9,10
X	WO 2004/113297 A (NEUROSEARCH A/S; PETERS, DAN; OLSEN, GUNNAR, M; NIELSEN, ELSEBET, OEST) 29 December 2004 (2004-12-29) claims 1,2,5-10	14
X	US 2003/207858 A1 (LEE JUNG S) 6 November 2003 (2003-11-06) claim 1 page 6; table 1; compounds 1,5-8	14
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 April 2006

Date of mailing of the international search report

16/06/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marzi, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2005/003989

96

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 577 432 A (GROVER CLEVELAND HELSLEY) 4 May 1971 (1971-05-04) claim 1 compounds 14-17 table 2	14
X	LEE, J. ET AL.: BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 10, 2000, pages 1063-1066, XP002374117 page 1064, column 5 - page 1065; compounds 7, 21, 25, 27A, 27B	14
X	BELLIER, B. ET AL.: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 40, 1997, pages 3947-3956, XP002374118 page 3949; compounds 1C-4C, 5C-12C	14
A	WO 96/39145 A (RHONE-POULENC RORER PHARMACEUTICALS INC; MYERS, MICHAEL, R; SPADA, ALF) 12 December 1996 (1996-12-12) claims 1,4	1-10
A	JP 10 175972 A (EISAI CO LTD) 30 June 1998 (1998-06-30) abstract -& DATABASE WPI Section Ch, Week 199836 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1998-422377 XP002374149 & JP 10 175972 A (EISAI CO LTD) 30 June 1998 (1998-06-30) abstract	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2005/003989

97

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 12-13 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2005/003989

48

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005120514	A	22-12-2005	NONE
WO 2004113297	A	29-12-2004	EP 1638939 A2 29-03-2006
US 2003207858	A1	06-11-2003	US 6562847 B1 13-05-2003
US 3577432	A	04-05-1971	CA 918663 A1 09-01-1973 CH 538473 A 30-06-1973 DE 1964511 A1 09-07-1970 FR 2026921 A5 25-09-1970 GB 1289867 A 20-09-1972 JP 49014225 B 05-04-1974 JP 50034026 B 05-11-1975 JP 50034027 B 05-11-1975 JP 50034028 B 05-11-1975
WO 9639145	A	12-12-1996	AU 696456 B2 10-09-1998 AU 6104496 A 24-12-1996 BR 9608638 A 29-06-1999 CA 2223016 A1 12-12-1996 CN 1187129 A 08-07-1998 CZ 9703503 A3 18-03-1998 EA 840 B1 24-04-2000 EP 0831831 A1 01-04-1998 HU 9802702 A2 29-03-1999 JP 11507355 T 29-06-1999 SI 9620092 A 31-08-1998 SK 166397 A3 03-06-1998
JP 10175972	A	30-06-1998	NONE

99

DERIVADOS NOVEDOSOS PIRROLIDILO DE COMPUESTOS**HETEROAROMÁTICOS****Campo de la invención**

5

La invención se refiere a nuevos derivados pirrolidilo de compuestos heteroaromáticos aza benzo - condensados que sirven como inhibidores eficaces de la fosfodiesterasa (PDE). La invención también se refiere a compuestos que son inhibidores selectivos de la PDE - 10. La invención se refiere adicionalmente a intermedios para la preparación de tales compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos; y el uso de tales compuestos en procedimientos para tratar ciertos trastornos del sistema nervioso central (SNC) u otros. La invención se refiere también a procedimientos para tratar trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos, por ejemplo psicosis y trastornos que comprenden cognición deficiente como un síntoma.

Antecedentes de la invención

Las fosfodiesterasas (PDE) son una clase de enzimas intracelulares implicadas en la hidrólisis de los nucleótidos monofosfato de adenosina cíclica (AMPc) y monofostado de guanosina cíclica (GMPc) en sus respectivos monofosfatos de nucleótidos. Los nucleótidos cíclicos AMPc y GMPc se sintetizan mediante las adenilil y guanilil ciclasas, respectivamente, y sirven como mensajeros secundarios en varias rutas celulares.

AMPc y GMPc funcionan como segundos mensajeros intracelulares

regulando una extensa serie de procesos intracelulares particularmente en neuronas del sistema nervioso central. En las neuronas, esto incluye la activación de las quinasas dependientes de AMPc y GMPc y posterior fosforilación de proteínas implicadas en la regulación aguda de transmisión sináptica así como en la diferenciación y supervivencia neuronales. La complejidad de la señalización de nucleótidos cíclicos está indicada por la diversidad molecular de las enzimas implicadas en la síntesis y degradación de AMPc y GMPc. Existen al menos diez familias de adenilil ciclasas, dos de guanilil ciclasas, y once de fosfodiesterasas. Además, se conocen diferentes tipos de neuronas que expresan múltiples isozimas de cada una de estas clases, y existe una buena evidencia para la compartimentalización y especificidad de función para diferentes isozimas dentro de una neurona dada.

Un mecanismo principal para regular la señalización de nucleótidos cíclicos es mediante el catabolismo de los nucleótidos cíclicos catalizado por fosfodiesterasas. Existen 11 familias conocidas de PDE codificadas por 21 genes diferentes. Cada gen típicamente produce múltiples variantes de ajuste que contribuyen adicionalmente a la diversidad de isoenzimas. Las familias de PDE se distinguen funcionalmente basándose en la especificidad de sustrato de nucleótido cíclico, mecanismo (s) de regulación, y sensibilidad a inhibidores. Además, las PDE se expresan diferencialmente por todo el organismo, incluyendo en el sistema nervioso central. Como resultado de estas distintas actividades y localización enzimáticas, diferentes isoenzimas de las PDE pueden servir a distintas funciones fisiológicas. Además, los compuestos que pueden inhibir selectivamente distintas familias de PDE o isoenzimas pueden ofrecer efectos terapéuticos particulares, pocos efectos secundarios, o ambos.

La PDE10 se identifica como una familia única basándose en la secuencia de aminoácidos primaria y distinta actividad enzimática. El rastreo de homología de las bases de datos de EST revelaron la PDE10A de ratón como el primer miembro de la familia de la PDE10 de las PDE (Fujishige y col., J. Biol. Chem. 274: 18438 - 18445, 1999; Loughney, K. y col., Gene 234: 109 - 117, 1999). También se ha clonado el homólogo murino (Soderling, S. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 7071 - 7076, 1999) y se han identificado variantes de ajuste N-terminales de genes tanto de rata como de seres humanos (Kotera, J. y col., Biochem. Biophys. Res. Comm. 261: 551 - 557, 1999; Fujishige K. y col., Eur. J. Biochem. 266: 1118 - 1127, 1999). Existe un alto grado de homología entre especies. La PDE10A1 de ratón es una proteína de 779 aminoácidos que hidroliza tanto la AMPc como GMPc a AMP y GMP, respectivamente. La afinidad de la PDE10 por AMPc ($K_m = 0,05 \mu M$) es mayor que por GMPc ($K_m = 3 \mu M$). Sin embargo, la $V_{m\acute{a}x}$ aproximadamente 5 veces mayor por GMPc sobre AMPc ha conducido a la sugerencia de que la PDE10 es una GMPc asa inhibida por AMPc única (Fujishige y col., J. Biol. Chem. 274: 18438 - 18445, 1999).

La PDE10 también está únicamente localizada en mamíferos con relación a otras familias de las PDE. El ARNm para la PDE10 está altamente expresado solamente en testículos y cerebro (Fujishige K. y col., Eur. J. Biochem. 266: 1118 - 1127, 1999; Soderling, S. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. 96: 7071 - 7076, 1999; Loughney, K. y col., Gene 234: 109 - 117, 1999). Estos estudios iniciales indicaron que dentro del cerebro la expresión de la PDE10 está en su valor más alto en el estriado (caudado y putamen), n. accumbens, y tubérculo olfativo. Más recientemente, un análisis detallado se ha realizado del

patrón de expresión en cerebro de roedores del ARNm de la PDE10 (Seeger, T. F. y col., Abs. Soc. Neurosci. 26: 345.10, 2000) y proteína de la PDE10 (Menniti, F. S., Stick., C. A. Seeger, T. F., y Ryan, A. M., Immunohistochemical localization of PDE10 in the rat brain. William Harvey Research Conference
5 'Phosphodiesterase in Health and Disease', Porto, Portugal, diciembre 5 - 7, 2001).

La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N° 2003/0032579 describe un procedimiento para tratar ciertos trastornos neurológicos y psiquiátricos con el inhibidor selectivo de la PDE10 papaverina.

10 En particular, el procedimiento se refiere a trastornos sicóticos tales como esquizofrenia, trastornos alucinatorios y psicosis inducida por drogas; a trastornos de ansiedad tales como pánico y trastorno obsesivo compulsivo; y a trastornos de movimiento que incluyen enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington.

15 En su papel como segundos mensajeros en episodios de señalización intracelular, AMPc y GMPc afectan a una amplia serie de procedimientos que incluyen neurotransmisión y activación de enzimas. Los niveles intracelulares de estos agentes químicos se mantienen en gran medida por dos clases de enzimas en respuesta a otros estímulos celulares. Las primeras de estas
20 enzimas, las adenilil y guanilil ciclasas, catalizan la formación de AMPc y GMPc aumentando por lo tanto sus concentraciones y activando ciertos episodios de señalización. La segunda clase de enzimas, las fosfodiesterasas (PDE), cataliza la degradación de AMPc y GMPc, que da como resultado la terminación de la señal.

25 El aumento de la señal mediante la elevación de la concentración de

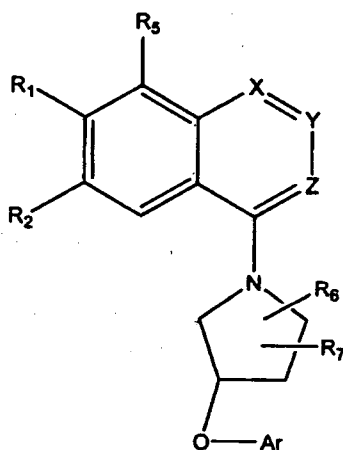
nucleótido cíclico se puede inducir mediante el empleo de inhibidores de la PDE. La presente invención describe el uso de tales inhibidores de las PDE como terapias para la prevención o tratamiento de enfermedades ligadas a procesos de señalización de células anormales, y se refiere a compuestos

5 descritos más adelante.

Sumario de la invención

En un aspecto la invención se refiere a compuestos que tienen la siguiente fórmula, denominada en esta memoria descriptiva como fórmula I:

10



o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos,

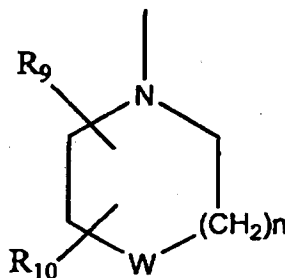
15 en la que X, Y y Z son cada uno de ellos independientemente CH o N con la condición de que al menos uno o dos de X, Y y Z sean N, pero no los tres, y con la condición de que Y y Z no sean ambos N;

en la que R₁, R₂ y R₅ son independientemente H, halógeno, C≡N, -

COOH, $-\text{COOR}_3$, $-\text{CONR}_3\text{R}_4$, COR_3 , $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NHCOR}_3$, $-\text{OH}$, arilo ($\text{C}_6 - \text{C}_{10}$), heteroarilo de 5 a 7 miembros, alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), haloalquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), alquenilo ($\text{C}_2 - \text{C}_6$), alquinilo ($\text{C}_2 - \text{C}_6$), $-\text{O}$ -alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), $-\text{O}$ -alquenilo ($\text{C}_2 - \text{C}_6$) o cicloalquilo ($\text{C}_3 - \text{C}_8$); o cuando R_1 , R_2 y R_5 son independientemente $-\text{O}$ -alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), $-\text{O}$ -alquenilo ($\text{C}_2 - \text{C}_6$), alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), alquenilo ($\text{C}_2 - \text{C}_6$) o alquinilo ($\text{C}_2 - \text{C}_6$), R_1 y R_2 o R_1 y R_5 pueden opcionalmente estar conectados para formar un anillo de 5 a 8 miembros;

en la que R_3 y R_4 son independientemente H, alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) o arilo ($\text{C}_6 - \text{C}_{10}$) estando dicho arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$);

en la que R_6 y R_7 son cada uno de ellos independientemente H, halógeno, $-\text{COOR}_3$, $-\text{CONR}_3\text{R}_4$, $-\text{COR}_4$, NR_3R_4 , $-\text{NHCOR}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{alquilenilo}$ ($\text{C}_1 - \text{C}_6$)-OH, $-\text{NHCOOR}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{HNCONHR}_4$, alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), alcoxi ($\text{C}_2 - \text{C}_6$), arilo ($\text{C}_6 - \text{C}_{10}$) o



15

en la que n es 0 ó 1;

W es carbono, oxígeno o NR_8 , en el que R_8 es hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), y cuando W es carbono, puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_3$, $-\text{CONR}_3\text{R}_4$, $-\text{COR}_3$, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NHCOR}_3$, $-\text{OH}$, arilo ($\text{C}_6 - \text{C}_{10}$), heteroarilo de 5 a 7 miembros, alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), haloalquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), alquenilo ($\text{C}_2 - \text{C}_6$), alquinilo ($\text{C}_2 - \text{C}_6$), $-\text{O}$ -alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), $-\text{O}$ -alquenilo ($\text{C}_2 - \text{C}_6$)

- C₆) o cicloalquilo (C₃ - C₈);

en la que R₉ y R₁₀ son independientemente hidrógeno o alquilo (C₁ - C₈);

o R₉ y R₁₀ se pueden opcionalmente combinar para formar un anillo cíclico;

- 5 en la que Ar es fenilo, naftilo, o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, dicho heteroarilo está opcionalmente condensado a un grupo benzo, y dicho heteroarilo contiene entre uno y cuatro heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que dicho anillo heteroarilo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre
- 10 adyacentes, y en la que cada uno de anillos fenilo, naftilo, heteroarilo, o heteroarilo benzo condensado antes mencionados puede estar opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁ - C₈), cloro-, bromo-, yodo, fluoro-, hidroxialquilo(C₁ - C₈)-, alcoxi (C₁ - C₈)- alquilo (C₁ - C₈)-, hidroxicicloalquilo(C₃ - C₈)-, cicloalquilo(C₃ -
- 15 C₈), cicloalcoxi(C₃ - C₈)-, alcoxi (C₁ - C₈)-cicloalquilo (C₃ - C₈)-, heterocicloalquilo (de 3 - 8 miembros), hidroxil heterocicloalquilo (3 a 8 miembros), y alcoxi(C₁ - C₈)- heterocicloalquilo (3 a 8 miembros), en los que dicho alquilo, alcoxi y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y tres halos y en los que cada resto cicloalquilo o heterocicloalquilo
- 20 (C₃ - C₈) pueden estar independientemente sustituidos con entre uno y tres grupos alquilo (C₁ - C₆) o bencilo; o

en la que Ar es un anillo heteroarilo de 5- a 6 miembros, dicho heteroarilo está condensado a un grupo imidazo, pirido, pirimido, pirazo, piridazo, o pirrolo, y dicho heteroarilo contiene entre uno y cuatro heteroátomos

25 seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que dicho

anillo heteroarilo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes, y en la que cada uno de los anillos heteroarilo condensados antes mencionados puede estar opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo

5 (C₁ - C₈), cloro-, bromo-, yodo, fluoro-, haloalquilo(C₁ - C₈), hidroxialquilo (C₁ - C₈)-, alcoxi (C₁ - C₈)-alquilo (C₁ - C₈)-, -O-alquil(C₁ - C₈)halo, hidroxicicloalquilo(C₃ - C₈)-, cicloalquilo(C₃ - C₈), cicloalcoxi (C₃ - C₈)-, alcoxi (C₁ - C₈)-cicloalquilo (C₃ - C₈)-, heterocicloalquilo (de 3 - 8 miembros), hidroxiheterocicloalquilo (3 a 8 miembros), y alcoxi(C₁ - C₈)-heterocicloalquilo (3 a 8

10 miembros), en los que cada resto cicloalquilo o heterocicloalquilo (C₃ - C₈) puede estar independientemente sustituido con entre uno y tres grupos alquilo (C₁ - C₆) o bencilo; o

cuando Ar es anillo fenilo, naftilo, o heteroarilo, cada anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados

15 independientemente entre (a) lactona formada a partir de -(CH₂)_tOH con un orto -COOH, en el que t es uno, dos o tres; (b) -CONR₁₄R₁₅, en el que R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente entre alquilo (C₁ - C₈) y bencilo, o R₁₄ y R₁₅ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heteroalquilo de 5- a 7- miembros que puede contener entre cero y tres heteroátomos seleccionados

20 entre nitrógeno, azufre y oxígeno además del nitrógeno del grupo -CONR₁₄R₁₅, en el que cuando cualquiera de dichos heteroátomos es nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con alquilo (C₁ - C₈) o bencilo, con la condición de que dicho anillo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes; o (c) -(CH₂)_vNCOR₁₄R₁₅ en el que v es cero,

25 uno, dos o tres y -COR₁₄R₁₅ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos

forman un anillo de lactama de 4- a 6 miembros.

Los compuestos de fórmula I pueden tener centros ópticos y por lo tanto pueden existir en diferentes configuraciones enantioméricas y diastereoméricas. La presente invención incluye todos los enantiómeros, 5 diastereómeros, y otros estereoisómeros de tales compuestos de la fórmula I, así como compuestos racémicos y mezclas racémicas y otras mezclas de estereoisómeros de los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen las sales de adición de ácidos y básicas de los mismos.

10 Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, las sales acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, 15 clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mandelatos, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, piroglutamato, salicilato, sacarato, estearato, succinato, sulfonato, estannato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y 20 xinofoato.

Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

25 También se pueden formar hemisales de los ácidos y bases, por

108

ejemplo, las sales de hemisulfato y hemicalcio.

Para una revisión sobre sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use por Stahl y Wermuth (Wiley - VCH, 2002).

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante uno o más de los tres procedimientos:

- (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula I con el ácido o base deseado;
- 10 (ii) retirando un grupo protector lábil a ácido- o base de un precursor adecuado del compuesto de fórmula I o abriendo un anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o la base deseado; o
- (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula I en otra mediante reacción con un ácido o base apropiado o mediante
15 una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones típicamente se llevan a cabo en solución. La sal resultante puede precipitar y recogerse por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar desde completamente ionizada a casi no ionizada.

20 Los compuestos de la invención pueden existir en una serie continua de estados sólidos que varían entre totalmente amorfo a totalmente cristalino. El término 'amorfo' se refiere a un estado en el que el material carece de un orden de largo intervalo a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o líquido. Típicamente tales
25 materiales no proporcionan patrones de difracción de rayos X distintos y,

aunque muestran las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras calentamiento, se produce un cambio de propiedades de sólido a líquido que se caracteriza por un cambio de estado, típicamente segundo orden ('transición vítrea'). El término 'cristalino' se refiere a una fase
5 sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y proporciona un patrón de difracción de rayos X distinto con picos definidos. Tales materiales cuando se calientan suficientemente también mostrarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente primer orden ('punto de fusión')

10 Los compuestos de la invención también pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. El término 'solvato' se usa en esta memoria descriptiva para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando dicho
15 disolvente es agua.

Un sistema de clasificación actualmente aceptado para hidratos orgánicos es uno que define hidratos de sitio aislado, hidratos canal, o hidratos coordinados a ion metálico - véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids por K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio
20 aislado son unos en los que las moléculas de agua se aíslan del contacto directo entre sí mediante moléculas orgánicas que intervienen. En los hidratos de canales, las moléculas de agua se encuentran en canales reticulares donde están cerca de otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados a iones metálicos, las moléculas de agua están unidas al ion metálico.

25 Cuando el disolvente o agua está estrechamente unido, el complejo

tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o agua está débilmente unido, como en solvatos de canales y compuestos higroscópicos, el contenido en agua/disolvente dependerá de la humedad y condiciones de secado. En tales casos, la no
5 estequiometría será la norma.

Los compuestos de la invención también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el verdadero estado cristalino y el verdadero estado líquido (o bien fundido o solución). El
10 mesomorfismo que surge como resultado de un cambio en la temperatura se describe como 'termotrópico' y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como 'liotrópico'. Los compuestos que tienen el potencial para formar mesofases liotrópicas se describen como 'anfifílicos' y constan de moléculas que poseen un grupo
15 principal polar iónico (tal como $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$, o $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) o no iónico (tal como $-\text{N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$). Para más información, véase Crystals and the Polarizing Microscope por N. H. Hartshorne y A. Stuart, edición 4ª (Edward Arnold, 1970).

De aquí en adelante todas las referencias a los compuestos de la fórmula I incluyen las referencias a sales, solvatos, complejos
20 multicomponentes y cristales líquidos de los mismos y a solvatos, complejos multicomponentes y cristales líquidos de las sales de los mismos.

Los compuestos de la invención incluyen los compuestos de la fórmula I como se ha definido en esta memoria descriptiva anteriormente, incluyendo todos los polimorfos y hábitos cristalinos de los mismos, profármacos e
25 isómeros de los mismos (incluyendo los isómeros ópticos, geométricos y

tautómeros de los mismos) como se define en esta memoria descriptiva posteriormente y los compuestos marcados isotópicamente de la fórmula I.

Descripción detallada de la invención

5 En una realización de la presente invención R_1 y R_2 son cada uno de ellos independientemente alcoxi ($C_1 - C_4$), o bien X e Y o X y Z son N y R_5 es H; preferiblemente R_1 y R_2 son metoxi.

En una realización de la presente invención Ar es fenilo opcionalmente sustituido con -O-alquilo ($C_1 - C_5$), -alquilo ($C_1 - C_5$), CN, hidroxilo, fenilo u -O-
10 alquilo ($C_1 - C_5$) sustituido con 1 a 3 halógenos. Preferiblemente Ar es fenilo sustituido con trifluorometoxi.

En otra realización de la presente invención Ar es naftilo o naftilo sustituido con -O- alquilo($C_1 - C_5$).

En otra realización Ar es heteroarilo de 5 ó 6 miembros, preferiblemente
15 quinoxalinilo, isoquinolinilo o quinolinilo sustituido o no sustituido, y los más preferiblemente quinoxalinilo no sustituido.

En una realización de la presente invención R_6 o R_7 es -O-alquilo ($C_1 - C_6$) preferiblemente metoxi.

En una realización de la presente invención R_6 o R_7 es $-NR_3R_4$,
20 preferiblemente R_3 y R_4 son cada uno de ellos independientemente alquilo ($C_1 - C_3$).

Los compuestos específicos de la presente invención son como sigue:

4-[3-Alil-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina;

6,7-Dimetoxi-4-[3-propil-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;

25 Éster etílico del ácido 1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-3-metil-4-

(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidina-3-carboxilico

6,7-Dimetoxi-4-[3-metil-3-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;

[1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]isopropilmetilamina;

5 [1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]dietilamina;

[1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]etilmetilamina;

10 [1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]dimetilamina;

[1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinolin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]dimetilamina;

[1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinolin-3-iloxi)pirrolidin-3-il]dimetilamina;

15 6,7-Dimetoxi-4-[4'-(quinoxalin-2-iloxi)-[1,3']bipirrolidinil-1'-il]quinazolina;

6,7-Dimetoxi-4-[3-morfolin-4-il-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;

6,7-Dimetoxi-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;

20 [1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]metilamina;

N-[1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]-N-metilacetamida;

6,7-Dimetoxi-4-[3-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;

25 4-[3-(4-Etoxfenoxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina;

- 6,7-Dimetoxi-4-[3-(naftalen-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;
 4-[3-(4-terc-Butilfenoxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina;
 4-[1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)pirrolidin-3-iloxi]benzonitrilo;
 6,7-Dimetoxi-4-[3-(4-trifluorometoxifenoxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;
 5 4-[3-(3-Etoxisfenoxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina;
 4-[3-(3,4-Dimetoxifenoxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina;
 4-[3-(3-Isopropoxifenoxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina;
 4-[3-(Indan-5-iloxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina;
 6,7-Dimetoxi-4-[3-(quinolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;
 10 N4-[3-(Bifenil-3-iloxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina;
 6,7-Dimetoxi-4-[3-(2-metilquinolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;
 6,7-Dimetoxi-4-[3-(7-metoxinaftalen-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;
 6,7-Dimetoxi-4-[3-(6-metoxinaftalen-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;
 6,7-Dimetoxi-4-[3-(quinolin-7-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;
 15 6,7-Dimetoxi-4-[3-(naftalen-1-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;
 4-[3-(Isoquinolin-3-iloxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina;
 4-[3-(Isoquinolin-7-iloxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina;
 6,7-Dimetoxi-4-[3-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;
 6,7-Dimetoxi-4-[3-(piridin-3-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;
 20 6,7-Dimetoxi-4-[3-(piridin-4-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;
 4-[3-(5-Cloropirimidin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina;
 Éster terc-butílico del ácido 3-[1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)pirrolidin-3-iloxi]quinoxalina-6-carbonitrilo;
 6,7-Dimetoxi-4-[3-metoxi-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina.tetrahidrofurano (pirrolidin-3-iloxi)quinoxalina.;

25

113

- 1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-3-ol;
 [4-Bencil-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il]dimetilamina;
 6,7-Dimetoxi-4-[3-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]cinnolina;
 6,7-Dimetoxi-4-[4'-(quinoxalin-2-iloxi)-[1,3']bipirrolidinil-1'-il]cinnolina;
 5 [1-(6,7-Dimetoxicinnolin-4-il)-4-(quinolin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]etilmetilamina;
 [1-(6,7-Dimetoxicinnolin-4-il)-4-(quinolin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]dietilamina;
 6,7-Dimetoxi-4-[3-morfolin-4-il-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]cinnolina;
 10 [1-(6,7-Dimetoxicinnolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]dietilamina;
 [1-(6,7-Dimetoxicinnolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]etilmetilamina;
 [1-(6,7-Dimetoxicinnolin-4-il)-4-(quinolin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]dimetilamina;
 15 6,7-Dimetoxi-4-[3-morfolin-4-il-4-(quinolin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]cinnolina;
 6,7-Dimetoxi-4-[4'-(quinolin-2-iloxi)[1,3']bipirrolidinil-1'-il]cinnolina;
 4-[3-(4a,5,6,7,8,8a-Hexahidroquinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina;
 20 Dimetilamida del ácido 1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidina-2-carboxílico;
 Clorhidrato de [1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-2-il]metanol; y
 Clorhidrato de 2-[1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-2-il]propan-2-ol.
 25

Los compuestos enumerados anteriormente y sus sales, solvatos, y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos son realizaciones preferidas de la invención sujeto.

Como se ha indicado, los llamados 'profármacos' de los compuestos de fórmula I también están dentro del alcance de la invención. Así pues ciertos derivados de los compuestos de fórmula I que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por ellos mismos pueden, cuando se administran en el interior o sobre el cuerpo, convertirse en compuestos de fórmula I que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan 'profármacos'. Información adicional sobre el uso de profármacos se puede encontrar en Pro - drugs as Novel Delivery Systems, vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la invención se pueden, por ejemplo, producir reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de la fórmula I con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como 'pro - restos' como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a,

- (i) cuando el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad ácido carboxílico del compuesto de la fórmula (I) se reemplaza por

alquilo ($C_1 - C_8$);

(ii) cuando el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad alcohol ($-OH$), un éter del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad alcohol del compuesto de la fórmula I se reemplaza por alcanoil ($C_1 - C_6$) oximetilo; y

(iii) cuando el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria ($-NH_2$ o $-NHR$ donde $R \neq H$), una amida del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que, como puede ser el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de la fórmula I se reemplaza/n por alcanóilo ($C_1 - C_{10}$).

Los ejemplos adicionales de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos se pueden encontrar en las referencias anteriormente mencionadas.

Además, ciertos compuestos de fórmula I pueden por ellos mismos actuar como profármacos de otros compuestos de fórmula I.

También incluidos dentro del ámbito de la invención están los metabolitos de los compuestos de fórmula I, esto es, los compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen, pero no se limitan a,

(i) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo metilo, un derivado hidroximetilo del mismo ($-CH_3 \rightarrow -CH_2OH$);

(ii) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo alcoxi, un derivado hidroxilo del mismo ($-OR \rightarrow -OH$);

- (iii) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amino terciario, un derivado amino secundario del mismo ($-NR^1R^2 \rightarrow -NHR^1$ o $-NHR^2$);
- (iv) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo ($-NHR^1 \rightarrow -NH_2$);
- (v) cuando el compuesto de fórmula I contiene un resto fenilo, un derivado fenol del mismo ($-Ph \rightarrow -PhOH$); y
- (vi) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amida, un derivado ácido carboxílico del mismo ($-CONH_2 \rightarrow -COOH$).

Los compuestos de fórmula I que contienen uno o más átomos de carbonos asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula I contiene un grupo alqueno o alqueno, son posibles los isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles mediante una barrera de baja energía, se puede producir isomería tautomérica ("tautomería"). Esto puede tomar la forma de tautomería de protón en compuestos de fórmula I que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto, u oxima, o la denominada tautomería de valencia en los compuestos que contienen un resto aromático. De esto se deduce que un compuesto individual puede mostrar más de un tipo de isomería.

Incluidos dentro del ámbito de la presente invención están todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautómeras de los compuestos de fórmula I, incluyendo los compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y las mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen las sales de adición de ácidos o básicas en las que el contraion es

ópticamente activo, por ejemplo, *d*-lactato o *L*-lisina, o racémico, por ejemplo, *dl*-tartrato o *dl*-arginina.

Los isómeros *cis/trans* se pueden separar mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, 5 cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral 10 (HPLC).

Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de la fórmula I contenga un resto ácido o base, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La 15 mezcla diastereomérica resultante se puede separar mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diastereoisómeros puede convertirse en el (los) correspondiente (s) enantiómero (s) puros mediante medios bien conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los 20 mismos) se pueden obtener en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, o una resina asimétrica con una fase móvil constituida por un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene entre 0 y 50% en volumen de isopropanol, típicamente entre 2% y 20%, y entre 0 y 5% en volumen de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1%. La 25 concentración del eluato produce la mezcla enriquecida.

Cuando cualquier racemato cristaliza, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (verdadero racemato) mencionado anteriormente en el que se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El
5 segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en el que se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares cada una comprendiendo un único enantiómero.

Aunque ambas formas cristalinas presentes en una mezcla racémica tienen propiedades físicas idénticas, pueden tener diferentes propiedades
10 físicas comparadas con el verdadero racemato. Las mezclas racémicas se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica - véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds por E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, 1994).

La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente
15 marcados farmacéuticamente aceptables de fórmula I en los que uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos
20 de la invención incluyen, pero no se limitan a, isótopos de hidrógeno, tal como ^2H y ^3H , carbono, tal como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tal como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tal como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tal como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S .

Ciertos compuestos marcados isotópicamente de fórmula I, por ejemplo,
25 los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución

en tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono - 14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su fácil incorporación y fácil medio de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tal como deuterio, es decir, ^2H ,
5 puede producir ciertas ventajas terapéuticas que se producen por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación, y por lo tanto se puede preferir en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F ,
10 ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en los estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores de sustratos.

Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula I se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en
15 los ejemplos y preparaciones acompañantes que usan un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización se puede sustituir
20 isotópicamente, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de ciertos trastornos y afecciones sicóticas tales como esquizofrenia, trastornos alucinatorios y psicosis inducida por drogas; a trastornos de ansiedad tales como pánico y trastorno obsesivo compulsivo; y a
25 trastornos de movimiento que incluyen enfermedad de Parkinson y enfermedad

de Huntington, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I eficaz en la inhibición de la PDE 10.

En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica para tratar trastornos y afecciones sicóticas tal como
5 esquizofrenia, trastornos alucinatorios y psicosis inducida por drogas; trastornos de ansiedad tales como pánico y trastorno obsesivo compulsivo; y trastornos de movimiento que incluyen enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, que comprende una cantidad de compuesto de fórmula I en el tratamiento de dicho trastorno o afección.

10 Los ejemplos de trastornos sicóticos que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, esquizofrenia, por ejemplo de tipo paranoide, desorganizado, catatónico, indiferenciado, o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo del tipo alucinatorio o el tipo depresivo; trastorno alucinatorio, trastorno sicótico
15 inducido por sustancias, por ejemplo psicosis inducida por alcohol, anfetamina, cannabis, cocaína, halucinógenos, inhalantes, opioides, o fenciclidina; trastorno de personalidad de tipo paranoide; y trastorno de personalidad del tipo esquizoide.

Los ejemplos de trastornos de movimiento que se pueden tratar de
20 acuerdo con la presente invención incluyen pero no se limitan a enfermedad de Huntington y discinesia asociada a terapia agonista de dopamina, enfermedad de Parkinson, síndrome de la pierna inquieta, y temblor esencial.

Otros trastornos que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención son trastornos obsesivos/compulsivos, síndrome de Tourette y otros
25 trastornos de tic.

En otra realización, la invención se refiere a un procedimiento para tratar un trastorno o afección de ansiedad en un mamífero dicho procedimiento comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad de un compuesto de fórmula I eficaz en la inhibición de la PDE10.

- 5 Esta invención también proporciona un procedimiento para tratar un trastorno o afección de ansiedad en un mamífero dicho procedimiento comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad de un compuesto de fórmula I eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

Los ejemplos de trastornos de ansiedad que se pueden tratar de
10 acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, trastorno de pánico; agorafobia; una fobia específica; fobia social; trastorno obsesivo compulsivo; trastorno de estrés post - traumático; trastorno de estrés agudo; y trastorno de ansiedad generalizada.

Esta invención proporciona adicionalmente un procedimiento de
15 tratamiento de una adicción a drogas, por ejemplo una adicción a alcohol, anfetamina, cocaína, u opiáceo, en un mamífero, incluyendo un ser humano, dicho procedimiento comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad de un compuesto de fórmula I eficaz en el tratamiento de adicción a drogas.

20 Esta invención también proporciona un procedimiento de tratamiento de una adicción a drogas, por ejemplo una adicción a alcohol, anfetamina, cocaína, u opiáceo, en un mamífero, incluyendo un ser humano, dicho procedimiento comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad de un compuesto de fórmula I eficaz en la inhibición de la PDE10.

25 Una "adicción a drogas", como se usa en esta memoria descriptiva,

significa un deseo anormal de una droga y se caracteriza generalmente por alteraciones motivacionales tal como una compulsión para tomar la droga deseada y episodios de intenso deseo de droga.

Esta invención proporciona adicionalmente un procedimiento de
5 tratamiento de un trastorno que comprende como un síntoma una deficiencia en atención y/o cognición en un mamífero, incluyendo un ser humano, dicho procedimiento comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad de un compuesto de fórmula I eficaz en el tratamiento de dicho trastorno.

Esta invención también proporciona un procedimiento de tratamiento de
10 un trastorno o afección que comprende como un síntoma una deficiencia en atención y/o cognición en un mamífero, incluyendo un ser humano, dicho procedimiento comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad de un compuesto de fórmula I eficaz en la inhibición de la PDE10.

Esta invención también proporciona un procedimiento de tratamiento de
15 un trastorno o afección que comprende como un síntoma una deficiencia en atención y/o cognición en un mamífero, incluyendo un ser humano, dicho procedimiento comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad de un compuesto de fórmula I eficaz en el tratamiento de dicho trastorno o afección.

20 La frase "deficiencia en atención y/o cognición" como se usa en esta memoria descriptiva en "trastorno que comprende como un síntoma una deficiencia en atención y/o cognición" se refiere a un funcionamiento subnormal en uno o más aspectos cognitivos tal como memoria, intelecto, o aprendizaje y capacidad lógica, en un individuo particular con relación a otros individuos
25 dentro de la misma población de edad general. "Deficiencia en atención y/o

cognición" también se refiere a una reducción en cualquier funcionamiento del individuo particular en uno o más aspectos cognitivos, por ejemplo como sucede en el deterioro cognitivo relacionado con la edad.

Los ejemplos de trastornos que comprenden como un síntoma una
5 deficiencia en atención y/o cognición que se puede tratar de acuerdo con la presente invención son demencia, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia multi - infarto, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o trauma cerebral, demencia asociada con enfermedad de Huntington o enfermedad de
10 Parkinson, o demencia relacionada con SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno de estrés postraumático; retraso mental; un trastorno de aprendizaje, por ejemplo trastorno de lectura, trastorno de matemáticas, o un trastorno de expresión escrita; trastorno de hiperactividad con déficit de atención; y deterioro cognitivo relacionado con la edad.

15 Esta invención también proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno de ánimo o episodio de ánimo en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad de un compuesto de fórmula I eficaz en el tratamiento de dicho trastorno o episodio.

20 Esta invención también proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno de ánimo o episodio de ánimo en un mamífero, incluyendo un ser humano, comprendiendo dicho procedimiento la administración a dicho mamífero de una cantidad de un compuesto de fórmula I eficaz en la inhibición de la PDE10.

25 Los ejemplos de trastornos de ánimo y episodios de ánimo que se

pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, episodio depresivo mayor, de tipo suave, moderado o grave, un episodio de ánimo maníaco o mixto, un episodio de ánimo hipomaníaco; un episodio depresivo con características atípicas; un episodio depresivo con
5 características melancólicas; un episodio depresivo con características catatónicas; un episodio de ánimo con comienzo después del parto; depresión después de apoplejía; trastorno depresivo mayor; trastorno distímico; trastorno depresivo menor; trastorno disfórico premenstrual; trastorno depresivo post -
10 un trastorno sicótico tal como un trastorno alucinatorio o esquizofrenia; un trastorno bipolar, por ejemplo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, y trastorno ciclotímico.

Esta invención también proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno o afección neurodegenerativo en un mamífero, incluyendo un ser
15 humano, dicho procedimiento comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad de un compuesto de fórmula I eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

Esta invención también proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno o afección neurodegenerativo en un mamífero, incluyendo un ser
20 humano, dicho procedimiento comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad de un compuesto de fórmula I eficaz en la inhibición de la PDE10.

Como se usa en esta memoria descriptiva, y salvo que se indique otra cosa, un "trastorno o afección neurodegenerativo" se refiere a un trastorno o
25 afección que está provocado por la disfunción y/o muerte de neuronas en el

sistema nervioso central. El tratamiento de estos trastornos y afecciones se puede facilitar por la administración de un agente que previene la disfunción o muerte de neuronas en riesgo en estos trastornos o afecciones y/o potencia la función de neuronas dañadas o sanas de tal forma que compensa la pérdida de
5 función provocada por la disfunción o muerte de neuronas en riesgo. El término “agente neurotrófico” como se usa en esta memoria descriptiva se refiere a una sustancia o agente que tiene alguna o todas estas propiedades.

Los ejemplos de trastornos y afecciones neurodegenerativos que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan
10 a, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington; demencia, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, demencia multi - infarto, demencia relacionada con SIDA, y demencia frontotemporal; neurodegeneración asociada a trauma cerebral; neurodegeneración asociada con apoplejía, neurodegeneración asociada a infarto cerebral; neurodegeneración inducida
15 por hipoglucemia; neurodegeneración asociada a convulsión epiléptica; neurodegeneración asociada a envenenamiento por neurotoxinas; y atrofia multisistémica.

En una realización de la presente invención, el trastorno o afección neurodegenerativo comprende neurodegeneración de las neuronas de
20 proyección de tamaño mediano estriatales en un mamífero, incluyendo un ser humano.

En una realización adicional de la presente invención, el trastorno o afección neurodegenerativo es enfermedad de Huntington.

En otra realización, esta invención proporciona una composición
25 farmacéutica para tratar trastornos sicóticos, trastornos alucinatorios y psicosis

inducida por drogas; trastornos de ansiedad, trastornos de movimiento, trastornos de ánimo, trastornos neurodegenerativos y adicción a drogas, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I eficaz en el tratamiento de dicho trastorno o afección.

- 5 En otra realización, esta invención proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno seleccionado entre trastornos sicóticos, trastornos alucinatorios y psicosis inducida por drogas; trastornos de ansiedad, trastornos de movimiento, trastornos de ánimo, y trastornos neurodegenerativos, dicho procedimiento comprende la administración de una cantidad de un compuesto
- 10 de la reivindicación 1 eficaz en el tratamiento de dicho trastorno.

En otra realización, esta invención proporciona un procedimiento de tratamiento de los trastornos anteriores, donde los trastornos se seleccionan entre el grupo constituido por: demencia, enfermedad de Alzheimer, demencia multi - infarto, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con drogas,

15 demencia asociada a tumores intracraneales o trauma cerebral, demencia asociada a enfermedad de Huntington o enfermedad de Parkinson, o demencia relacionada con SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno de estrés postraumático; retraso mental; un trastorno de aprendizaje, por ejemplo trastorno de lectura, trastorno de matemáticas, o un trastorno de expresión

20 escrita; trastorno de déficit de atención/hiperactividad; deterioro cognitivo relacionado con la edad, episodio depresivo mayor de tipo suave, moderado o grave; un episodio de ánimo maníaco o mixto; un episodio de ánimo hipomaniaco; un episodio depresivo con características atípicas; un episodio depresivo con características melancólicas; un episodio depresivo con

25 características catatónicas; un episodio de ánimo con comienzo después del

parto; depresión después de apoplejía; trastorno depresivo mayor; trastorno
distímico; trastorno depresivo menor; trastorno disfórico premenstrual; trastorno
depresivo post - sicótico de esquizofrenia; un trastorno depresivo mayor
superimpuesto sobre un trastorno sicótico que comprende un trastorno
5 alucinatorio o esquizofrenia; un trastorno bipolar que comprende trastorno
bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, enfermedad de Parkinson;
enfermedad de Huntington; demencia, enfermedad de Alzheimer, demencia
multiinfarto, demencia relacionada con SIDA, demencia frontotemporal;
neurodegeneración asociada a trauma cerebral; neurodegeneración asociada a
10 apoplejía; neurodegeneración asociada a infarto cerebral; neurodegeneración
inducida por hipoglucemia; neurodegeneración asociada a convulsiones
epilépticas; neurodegeneración asociada a envenenamiento por neurotoxinas;
atrofia multisistémica, de tipo paranoide, desorganizado, catatónico,
indiferenciado o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo
15 de de tipo alucinatorio o de tipo depresivo; trastorno alucinatorio; trastorno
sicótico inducido por sustancias, psicosis inducida por alcohol, anfetamina,
cannabis, cocaína, halucinógenos, inhalantes, opioides, o fenciclidina; trastorno
de personalidad de tipo paranoide; y trastorno de personalidad del tipo
esquizoide.

20 El término "arilo", como se usa en el presente documento, a menos que
se indique otra cosa, incluye un radical orgánico derivado de un hidrocarburo
aromático univalente e incluye pero no se limita a, fenilo, naftilo e indenilo.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, a menos
que se indique otra cosa, incluye radicales hidrocarburo monovalentes
25 saturados que tienen restos lineales o ramificados. Los ejemplos de grupos

728

alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo y *t*-butilo.

El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, incluye restos alquilo que tienen al menos un doble enlace carbono - carbono en el que alquilo es como se ha definido
5 anteriormente. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo y propenilo.

El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, incluye restos alquilo que tienen al menos un triple enlace carbono - carbono en el que alquilo es como se ha definido
10 anteriormente. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo y 2-propinilo.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, incluye grupos alquilo que comprenden restos alquilo cíclicos saturados no aromáticos en los que alquilo es como se ha
15 definido anteriormente. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopropiletilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo.

A menos que se indique otra cosa, como se usa en el presente documento, los términos "heterocíclico" y "heterocicloalquilo" se refiere a
20 grupos cíclicos no aromáticos que contienen uno o más heteroátomos, preferiblemente entre uno y cuatro heteroátomos, cada uno seleccionado entre O, S y N. Grupos "heterobicicloalquilo" son grupos cíclicos de dos anillos no aromáticos, en los que dichos anillos comparten uno o dos átomos, y en los que al menos uno de los anillos contiene un heteroátomo (O, S, o N). Los
25 grupos heterobicicloalquilo para propósitos de la presente invención, y a menos

que se indique otra cosa, incluyen grupos espiro y grupos de anillos condensados. Los grupos "heterotricicloalquilo" son grupos cíclicos de tres anillos no aromáticos, en los que dichos anillos están condensados entre sí o forman un grupo espiro (en otras palabras, al menos dos de dichos anillos comparten uno o dos átomos y el tercer anillo comparte uno o dos átomos con al menos uno de dichos dos anillos). Los grupos heterotricicloalquilo de los compuestos de la presente invención pueden incluir uno o más heteroátomos O, S y/o N. En una realización, cada anillo en el heterobicloalquilo o heterocicloalquilo contiene hasta cuatro heteroátomos (es decir, entre cero y cuatro heteroátomos, con tal que al menos un anillo contenga al menos un heteroátomo). Los grupos heterocicloalquilo, heterobicloalquilo y heterotricicloalquilo de la presente invención también pueden incluir sistemas de anillo sustituidos con uno o más restos oxo. Los grupos heterocíclicos, que incluyen los grupos heterobicíclicos y heterotricíclicos, pueden comprender

dobles o triples enlaces, por ejemplo, heterocicloalquenilo, heterobicloalquenilo, y heterotricicloalquenilo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepinilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolino, tiomorfonilo, tiofanilo, pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, quinolizinilo, quinuclidinilo, 1,4-dioxaespiro[4.5]decilo, 1,4-dioxaespiro[4.4]nonilo, 1,4-dioxaespiro[4.3]octilo, y 1,4-dioxaespiro[4.2]heptilo.

"Heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos aromáticos que contienen uno o más heteroátomos (O, S, o N), preferiblemente entre uno y cuatro heteroátomos. Un grupo multicíclico que contiene uno o más heteroátomos en el que al menos un anillo del grupo es aromático es un grupo "heteroarilo". Los grupos heteroarilo de esta invención también pueden incluir sistemas de anillos sustituidos con uno o más restos oxo. Los ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, triazinilo, isoindolilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, dihidroquinolilo, tetrahydroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, benzofurilo, furopiridinilo, pirrolopirimidinilo, y azaindolilo.

"Halógeno" y "halo", como se usan en el presente documento, incluyen cloro, bromo, fluoro y yodo.

"Haloalquilo" como se usa en el presente documento, incluye grupos alquilo en los que uno o más de los átomos de hidrógeno se sustituyen por halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CF}_3$ y $-\text{CH}_2\text{CF}_3$.

"Envenenamiento por neurotoxinas" se refiere a envenenamiento provocado por una neurotoxina. Una neurotoxina es cualquier agente químico o sustancia que puede provocar muerte neural y de este modo daño neurológico. Un ejemplo de una neurotoxina es el alcohol, que, cuando abusa de él una

mujer embarazada, puede dar como resultado envenenamiento por alcohol y daño neurológico conocido por síndrome alcohólico fetal en un recién nacido..

Otros ejemplos de neurotoxinas incluyen, pero no se limitan a, ácido kaínico, ácido domoico, y ácido acromélico; ciertos pesticidas, tales como DDT; ciertos insecticidas, tales como organofosfatos; disolventes orgánicos volátiles tales como hexacarbonos (por ejemplo, tolueno); metales pesados (por ejemplo, plomo, mercurio, arsénico, y fósforo); aluminio; ciertos agentes químicos usados como armas, tales como Agente naranja y gas nervioso; y agentes antineoplásicos neurotóxicos.

10 Como se usa en el presente documento, el término "inhibidor selectivo de la PDE10" se refiere a una sustancia, por ejemplo, una molécula orgánica que inhibe eficazmente una enzima de la familia de la PDE10 en un grado mayor que las enzimas de las familias PDE 1 - 9 o la familia PDE11. En una realización, un inhibidor selectivo de la PDE10 es una sustancia, por ejemplo
15 una molécula orgánica, que tiene una CI_{50} para inhibición de la PDE10 que es menos que o aproximadamente la mitad de CI_{50} que tiene la sustancia para la inhibición de cualquier otra enzima PDE. En otras palabras, la sustancia inhibe la actividad de la PDE10 en el mismo grado a una concentración de aproximadamente un décimo o menos de la concentración requerida para
20 cualquier otra enzima PDE.

En general, una sustancia se considera que inhibe eficazmente la actividad de la PDE10 si tiene una CI_{50} de menos que o aproximadamente 10 μM , preferiblemente menos que o aproximadamente 0,1 μM .

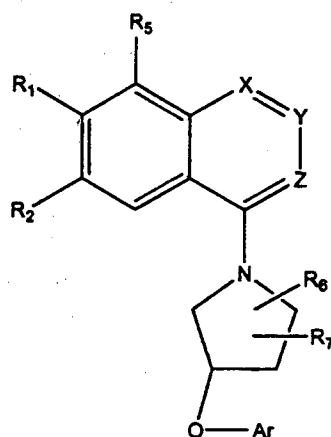
Un "inhibidor selectivo de la PDE10" se puede identificar, por ejemplo,
25 comparando la capacidad de una sustancia para inhibir la actividad de la

PDE10 con su capacidad para inhibir las enzimas PDE de las otras familias de PDE. Por ejemplo, una sustancia se puede ensayar para evaluar su capacidad para inhibir la actividad de la PDE10, así como PDE1, PDE2, PDE3, PDE4, PDE5, PDE6, PDE7, PDE8, PDE9, PDE11, incluyendo los subtipos.

- 5 El término "tratar", como en "un procedimiento para tratar un trastorno", se refiere a invertir, aliviar o inhibir el progreso del trastorno al que se aplica tal término, o uno o más síntomas del trastorno. Como se usa en el presente documento, este término también abarca, dependiendo de la afección del paciente, prevenir el trastorno, incluyendo prevenir el comienzo del trastorno o
- 10 de cualquier síntoma asociado a él, así como reducir la gravedad del trastorno o cualquiera de sus síntomas antes del comienzo. "Tratar", como se usa en el presente documento se refiere también a prevenir una repetición de un trastorno.

- Por ejemplo, "tratamiento de esquizofrenia, o trastorno esquizofreniforme
- 15 o esquizoafectivo" como se usa en el presente documento también abarca tratamiento de uno o más síntomas (positivos, negativos, y otras características asociadas) de dichos trastornos, por ejemplo tratamiento, de delirios y/o alucinaciones asociados a ellos. Otros ejemplos de síntomas de esquizofrenia y trastornos esquizofreniforme y esquizoafectivo incluyen habla desorganizada,
- 20 desánimo afectivo, alogia, anhedonia, afecto inapropiado, ánimo disfórico (en la forma de, por ejemplo, depresión, ansiedad o ira), y algunas indicaciones de disfunción cognitiva.

En otra realización la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I



o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo,

- 5 en la que X, Y y Z son cada uno de ellos independientemente CH o N con la condición de que al menos uno o dos de X, Y y Z sean N, pero no los tres, y con la condición de que Y y Z no sean ambos N;

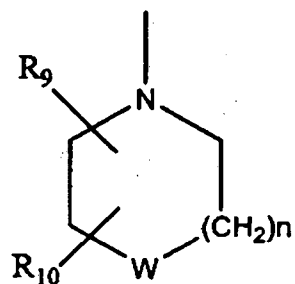
- en la que R₁, R₂ y R₅ son independientemente H, halógeno, C≡N, -COOH, -COOR₃, -CONR₃R₄, COR₃, -NR₃R₄, -NHCOR₃, -OH, arilo (C₆ - C₁₀),
 10 heteroarilo de 5 a 7 miembros, alquilo (C₁ - C₆), alquenilo (C₂ - C₆), alquinilo (C₂ - C₆), -O-alquilo (C₁ - C₆), -O-alquenilo (C₂ - C₆) o cicloalquilo (C₃ - C₈); o cuando R₁, R₂ y R₅ son independientemente -O-alquilo (C₁ - C₆), -O-alquenilo (C₂ - C₆), alquilo (C₁ - C₆), alquenilo (C₂ - C₆) o alquinilo (C₂ - C₆), R₁ y R₂ o R₁ y R₅ pueden opcionalmente estar conectados para formar un anillo de 5 a 8
 15 miembros;

en la que R₃ y R₄ son independientemente H, alquilo (C₁ - C₆) o arilo (C₆ - C₁₀) estando dicho arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C₁ - C₆);

en la que R₆ y R₇ son cada uno de ellos independientemente H,

139

halógeno, $-\text{COOR}_3$, $-\text{CONR}_3\text{R}_4$, $-\text{COR}_4$, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NHCOR}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{alquileo (C}_1 - \text{C}_6)$ -OH, $-\text{HNCOOR}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{HNCONHR}_4$, alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), alcoxi ($\text{C}_2 - \text{C}_6$), arilo ($\text{C}_6 - \text{C}_{10}$) o



5 en la que n es 0 ó 1;

W es carbono, oxígeno o NR_8 , en el que R_8 es hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), y cuando W es carbono, puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_3$, $-\text{CONR}_3\text{R}_4$, $-\text{COR}_3$, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NHCOR}_3$, $-\text{OH}$, arilo ($\text{C}_6 - \text{C}_{10}$), heteroarilo de 5 a 7 miembros, alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), haloalquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), alquenilo ($\text{C}_2 - \text{C}_6$), alquinilo ($\text{C}_2 - \text{C}_6$), $-\text{O}$ -alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), $-\text{O}$ -alquenilo ($\text{C}_2 - \text{C}_6$) o cicloalquilo ($\text{C}_3 - \text{C}_8$);

en la que R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_8$);

o R_9 y R_{10} se pueden opcionalmente combinar para formar un anillo cíclico;

15 en la que Ar es fenilo, naftilo, o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, dicho heteroarilo está opcionalmente condensado a un grupo benzo, y dicho heteroarilo contiene entre uno y cuatro heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que dicho anillo heteroarilo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre
20 adyacentes, y en la que cada uno de anillos fenilo, naftilo, heteroarilo, o heteroarilo benzo condensado antes mencionados puede estar opcionalmente

sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo ($C_1 - C_8$), cloro-, bromo-, yodo, fluoro-, hidroxialquilo($C_1 - C_8$)-, alcoxi ($C_1 - C_8$)- alquilo ($C_1 - C_8$)-, hidroxicicloalquilo($C_3 - C_8$)-, cicloalquilo($C_3 - C_8$), cicloalcoxi($C_3 - C_8$)-, alcoxi ($C_1 - C_8$)-cicloalquilo ($C_3 - C_8$)-, 5 heterocicloalquilo (de 3 - 8 miembros), hidroxí heterocicloalquilo (3 a 8 miembros), y alcoxi($C_1 - C_8$)- heterocicloalquilo (3 a 8 miembros), en los que dicho alquilo, alcoxi y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituido con entre uno y tres halos y en los que cada resto cicloalquilo o heterocicloalquilo ($C_3 - C_8$) puede estar independientemente sustituido con entre uno y tres 10 grupos alquilo ($C_1 - C_6$) o bencilo; o

en la que Ar es un anillo heteroarilo de 5- a 6 miembros, dicho heteroarilo está condensado a un grupo imidazo, pirido, pirimido, pirazo, piridazo, o pirrolo, y dicho heteroarilo contiene entre uno y cuatro heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que dicho 15 anillo heteroarilo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes, y en la que cada uno de los anillos heteroarilo condensados antes mencionados puede estar opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo ($C_1 - C_8$), cloro-, bromo-, yodo, fluoro-, haloalquilo($C_1 - C_8$), hidroxialquilo ($C_1 - C_8$)-, 20 C_8)-, alcoxi ($C_1 - C_8$)-alquilo ($C_1 - C_8$)-, hidroxicicloalquilo($C_3 - C_8$)-, cicloalquilo($C_3 - C_8$), cicloalcoxi ($C_3 - C_8$)-, alcoxi ($C_1 - C_8$)-cicloalquilo ($C_3 - C_8$)-, heterocicloalquilo (de 3 - 8 miembros), hidroxí heterocicloalquilo (3 a 8 miembros), y alcoxi($C_1 - C_8$)-heterocicloalquilo (3 a 8 miembros), en los que cada resto cicloalquilo o heterocicloalquilo ($C_3 - C_8$) puede estar 25 independientemente sustituido con entre uno y tres grupos alquilo ($C_1 - C_6$) o

126

bencilo; o

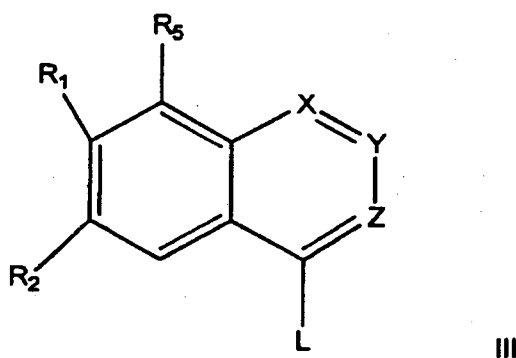
cuando Ar es anillo fenilo, naftilo, o heteroarilo, cada anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre (a) lactona formada a partir de $-(CH_2)_tOH$ con un orto

5 $-COOH$, en el que t es uno, dos o tres; (b) $-CONR_{14}R_{15}$, en el que R_{14} y R_{15} se seleccionan independientemente entre alquilo ($C_1 - C_8$) y bencilo, o R_{14} y R_{15} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heteroalquilo de 5- a 7- miembros que puede contener entre cero y tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno además del nitrógeno del grupo $-CONR_{14}R_{15}$,

10 en el que cuando cualquiera de dichos heteroátomos es nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con alquilo ($C_1 - C_8$) o bencilo, con la condición de que dicho anillo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes; o (c) $-(CH_2)_vNCOR_{14}R_{15}$ en el que v es cero, uno, dos o tres y $-COR_{14}R_{15}$ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos

15 forman un anillo de lactama de 4- a 6 miembros;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula III



en la que X, Y y Z son como se han definido anteriormente;

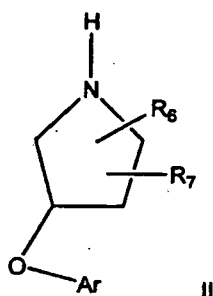
20 en la que R_1 , R_2 y R_5 son independientemente H, halógeno, $C\equiv N$, -

137

COOH, -COOR₃, -CONR₃R₄, COR₃, -NR₃R₄, -NHCOR₃, -OH, arilo (C₆ - C₁₀), heteroarilo de 5 a 7 miembros, alquilo (C₁ - C₆), alquenilo (C₂ - C₆), alquinilo (C₂ - C₆), -O-alquilo (C₁ - C₆), -O-alquenilo (C₂ - C₆) o cicloalquilo (C₃ - C₈); y cuando R₁, R₂ y R₅ son independientemente -O-alquilo (C₁ - C₆), -O-alquenilo (C₂ - C₆), alquilo (C₁ - C₆), alquenilo (C₂ - C₆) o alquinilo (C₂ - C₆), R₁ y R₂ o R₁ y R₅ pueden opcionalmente estar conectados para formar un anillo de 5 a 8 miembros;

en la que R₃ y R₄ son independientemente H, alquilo (C₁ - C₆) o arilo (C₆ - C₁₀) estando dicho arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C₁ - C₆);

y L es un grupo saliente adecuado; con un compuesto de fórmula II



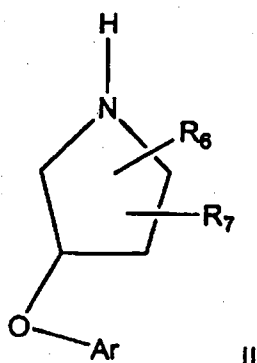
en la que Ar, R₆ y R₇ son como se han definido anteriormente.

Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, cloro, bromo, yodo, p-toluenosulfonato, alquil (C₁ - C₆) sulfato y alcano (C₁ - C₆) sulfonato, particularmente trifluorometanosulfonato.

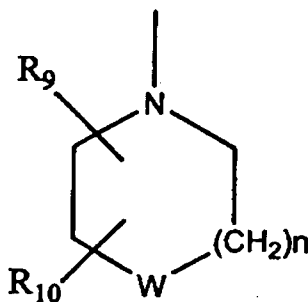
En una realización preferida, el grupo L saliente es cloro.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos intermedios que tienen la fórmula

128



en la que R_6 y R_7 son cada uno de ellos independientemente H, halógeno, $-\text{COOR}_3$, $-\text{CONR}_3\text{R}_4$, $-\text{COR}_4$, NR_3R_4 , $-\text{NHCOR}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{HNCOOR}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{HNCONHR}_4$, alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), $-\text{O}$ -alquilo ($\text{C}_2 - \text{C}_6$), arilo ($\text{C}_6 - \text{C}_{10}$) o



5

en la que n es 0 ó 1;

W es carbono, oxígeno o NR_8 , en el que R_8 es hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), y cuando W es carbono, puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_3$, $-\text{CONR}_3\text{R}_4$, $-\text{COR}_3$, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NHCOR}_3$, $-\text{OH}$,
 10 arilo ($\text{C}_6 - \text{C}_{10}$), heteroarilo de 5 a 7 miembros, alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), haloalquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), alquenilo ($\text{C}_2 - \text{C}_6$), alquinilo ($\text{C}_2 - \text{C}_6$), $-\text{O}$ -alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), $-\text{O}$ -alquenilo ($\text{C}_2 - \text{C}_6$) o cicloalquilo ($\text{C}_3 - \text{C}_8$);

en la que R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_8$);

o R_9 y R_{10} se pueden opcionalmente combinar para formar un anillo

15 cíclico;

1251

en la que R_3 y R_4 son independientemente H, alquilo ($C_1 - C_6$) o arilo ($C_6 - C_{10}$) estando dicho arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo ($C_1 - C_6$);

en la que Ar es fenilo, naftilo, o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, dicho heteroarilo está opcionalmente condensado a un grupo benzo, y dicho heteroarilo contiene entre uno y cuatro heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que dicho anillo heteroarilo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes, y en la que cada uno de los anillos fenilo, naftilo, heteroarilo, o heteroarilo benzocondensado antes mencionados puede estar opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo ($C_1 - C_8$), cloro-, bromo-, yodo, fluoro-, hidroxialquilo($C_1 - C_8$)-, alcoxi ($C_1 - C_8$)- alquilo ($C_1 - C_8$)-, hidroxicicloalquilo($C_3 - C_8$)-, cicloalquilo($C_3 - C_8$), cicloalcoxi($C_3 - C_8$)-, alcoxi ($C_1 - C_8$)-cicloalquilo ($C_3 - C_8$)-, heterocicloalquilo (de 3 - 8 miembros), hidrox heterocicloalquilo (3 a 8 miembros), y alcoxi($C_1 - C_8$)- heterocicloalquilo (3 a 8 miembros), en los que dicho alquilo, alcoxi y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituido con entre uno y tres halos y en los que cada resto cicloalquilo o heterocicloalquilo ($C_3 - C_8$) puede estar independientemente sustituido con entre uno y tres grupos alquilo ($C_1 - C_6$) o bencilo; o

en la que Ar es un anillo fenilo, naftilo, heteroarilo o heteroarilo benzocondensado, cada uno de dichos anillos puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre fenilo, naftilo y un anillo heteroarilo de 5- a 6 miembros que contiene entre uno y cuatro heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y

azufre, con la condición de que dicho anillo heteroarilo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes, y en la que cada sustituyente fenilo, naftilo o heteroarilo seleccionado independientemente puede él mismo estar sustituido con entre uno y tres

5 sustituyentes alquilo($C_1 - C_8$) o cicloalquilo($C_3 - C_8$), en los que los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo,

10 indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, purinilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, dihidroquinolilo, tetrahydroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, benzofurilo, furopiridinilo, pirrolopirimidinilo, y azaindolilo;

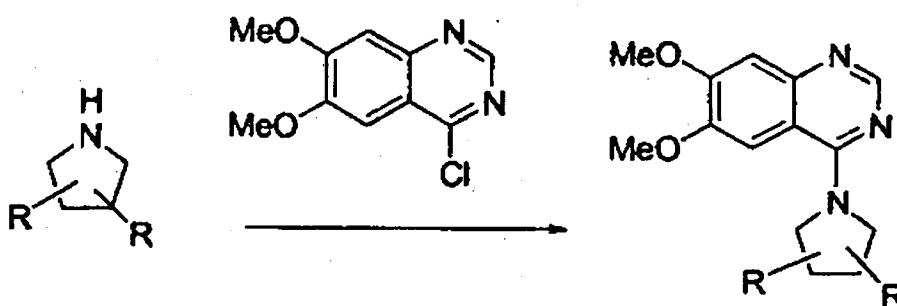
15 cuando Ar es anillo fenilo, naftilo, o heteroarilo, cada anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre (a) lactona formada a partir de $-(CH_2)_tOH$ con un orto $-COOH$, en el que t es uno, dos o tres; (b) $-CONR^{14}R^{15}$, en el que R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre alquilo ($C_1 - C_8$) y bencilo, o R^{14} y R^{15}

20 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heteroalquilo de 5- a 7- miembros que puede contener entre cero y tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno además del nitrógeno del grupo $-CONR^{14}R^{15}$, en el que cuando cualquiera de dichos heteroátomos es nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con alquilo ($C_1 - C_8$) o bencilo, con la condición de que

25 dicho anillo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos

átomos de azufre adyacentes; o (c) $-(CH_2)_vNCOR_{14}R_{15}$ en el que v es cero, uno, dos o tres y $-COR_{14}R_{15}$ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de lactama de 4- a 6- miembros.

Esquema 1



5

El esquema 1 muestra una reacción de acoplamiento entre 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina y un componente pirrolidina. Esta reacción se lleva a cabo típicamente en un disolvente inerte tal como tolueno, opcionalmente en presencia de una base, a un intervalo de temperatura entre aproximadamente 10 0°C y aproximadamente 200°C. Otros disolventes adecuados incluyen benceno, cloroformo, dioxano, acetato de etilo, 2-propanol y xileno, y tetrahidrofurano. Como alternativa, se pueden usar mezclas de disolvente tales como tolueno/isopropanol. Preferiblemente los reactivos se calientan a reflujo en una mezcla de disolventes de tolueno e isopropanol durante un período de 15 entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 24 horas. Otro conjunto de condiciones preferidas requiere el tratamiento de una solución en tetrahidrofurano de los reactivos con bicarbonato de sodio acuoso a reflujo. El procedimiento no se limita a 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina ya que se pueden usar otras quinazolininas, cinnolininas, e isoquinolininas sustituidas o no sustituidas

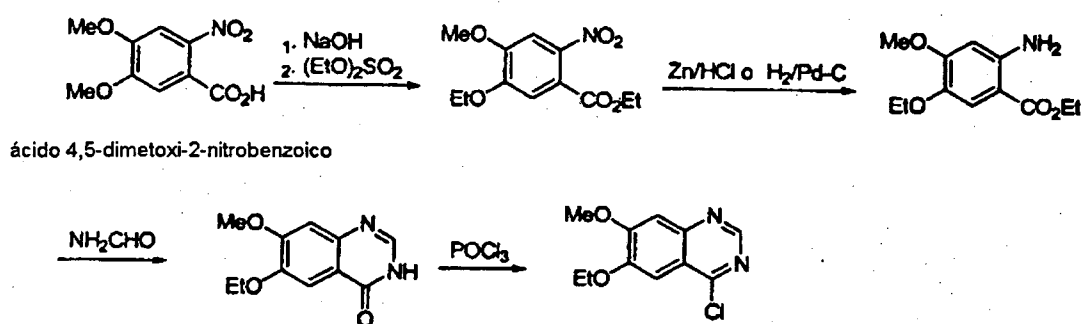
122

con tal que exista un grupo saliente en la posición 4. En esta reacción puede participar una diversidad amplia de pirrolidinas sustituidas.

Los derivados de 4-cloroquinazolina se preparan tratando el compuesto 4-ona correspondiente con POCl_3 como se describe en el procedimiento general 6 a continuación (WO 03/008388).

Los procedimientos para la síntesis de algunas de estas pirrolidinas se describen a continuación.

Esquema 2

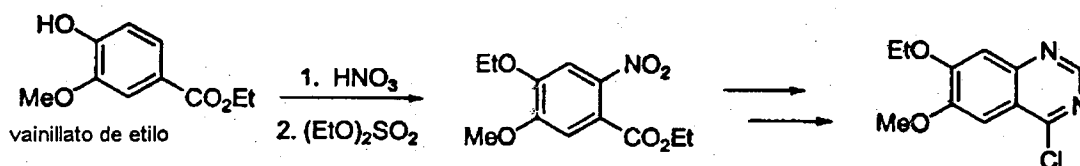


El esquema 2 muestra una secuencia para la síntesis de moldes de quinazolina en la que los grupos alcoxi en las posiciones 6- y 7- son diferentes. De acuerdo con un procedimiento, el éster metílico del ácido 4,5-dimetoxi-2-nitrobenzoico se saponifica con hidróxido sódico proporcionando un ácido fenólico. La alquilación con sulfato de dialquilo o un haluro de alquilo proporciona el nuevo benceno sustituido en el que los grupos alcoxi son ahora diferentes. A la reducción con cinc del grupo nitro dando una anilina sigue la reacción secuencial con formamida y oxiclورو de fósforo proporcionando un compuesto 4-cloroquinazolina que posee un grupo metoxi en la posición 7 y un grupo alcoxi diferente en la posición 6. Esta quinazolina se puede acoplar con

103

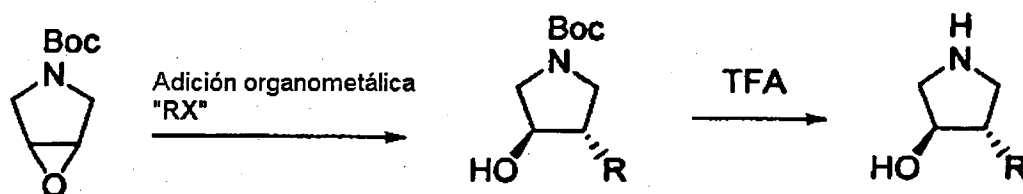
aminas mediante el procedimiento descrito en el esquema 1.

Esquema 3



El esquema 3 muestra un procedimiento relacionado que permite el patrón de sustitución alternativo. En esta secuencia, el vainillato de etilo disponible comercialmente se nitra con ácido nítrico, y después se alquila con el electrófilo deseado. Por ejemplo, se puede usar dietilsulfato o yodoetano para instalar un grupo etilo como se ha mostrado. Se usaría sulfato de propilo para instalar un grupo propilo, y así sucesivamente. La reducción con cinc y conversión en la 4-cloroquinazolina se produce como se ha indicado en el esquema 2, pero el producto en este caso posee un grupo metilo en la posición 6 de quinazolina, y un grupo alquilo diferente reside en la posición 7.

Esquema 4



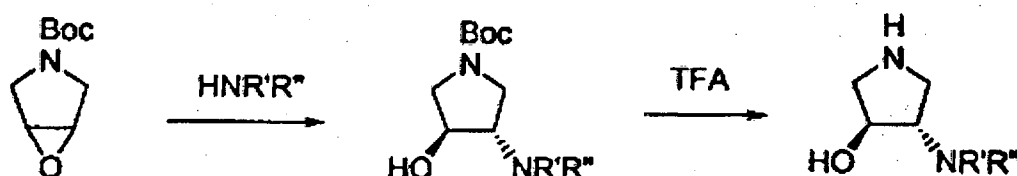
El esquema 4 describe un procedimiento para preparar los compuestos de pirrolidina N-protegidos que poseen un grupo 3-hidroxilo y un grupo 4-alquilo o 4-arilo. El procedimiento comienza con el epóxido mostrado. El epóxido se puede abrir con reactivos organometálicos tales como reactivos Grignard o cupratos proporcionando la pirrolidina protegida con Boc. (Hansen, S. U. y M.

199

Bols, *1-Azaribofuranoside Analogues as designed inhibitors of purine nucleoside phosphorylase. synthesis and biological evaluation*. Acta Chimica Scandinavica, 1998, 52: p. 1214 - 1222).

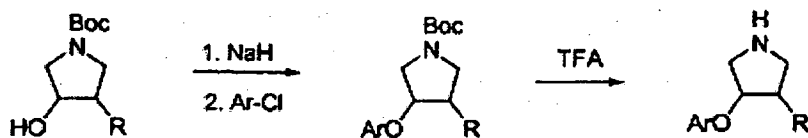
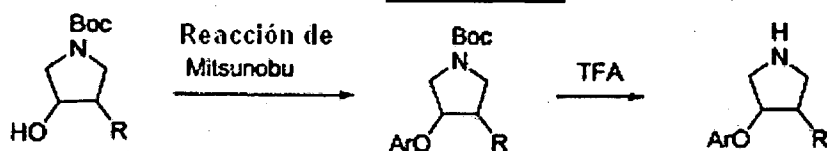
La escisión del grupo Boc con ácido trifluoroacético proporciona la
5 pirrolidina libre, que se puede acoplar con un anillo quinazolina descrito en el
esquema 1.

Esquema 5

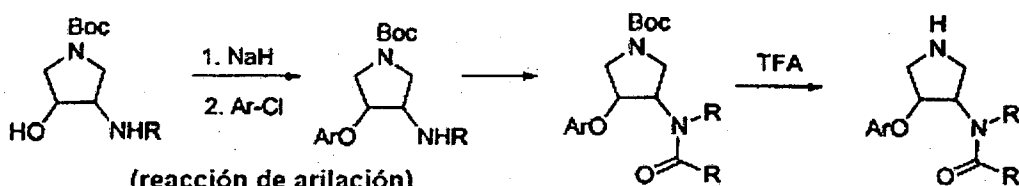


El esquema 5 muestra un procedimiento para la preparación de
10 derivados de pirrolidina que posee un grupo 3-hidroxilo y un grupo 4-amino.
Este procedimiento comienza con el epóxido mostrado. El epóxido se abre
mediante tratamiento con amoníaco o una amina primaria o secundaria
proporcionando la pirrolidina protegida con Boc. La escisión del grupo Boc con
ácido trifluoroacético proporciona la pirrolidina libre, que se puede acoplar con
15 un anillo de quinazolina como se ha descrito en el esquema 1.

Esquema 6



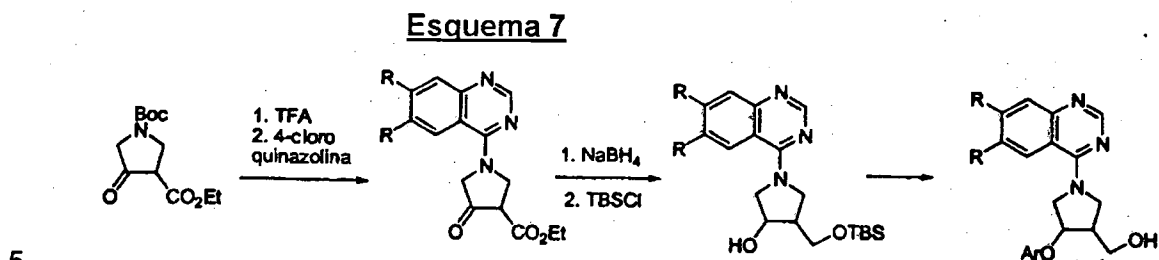
(reacción de arilación)



(reacción de arilación)

- El esquema 6 muestra dos procedimientos usados para incorporar grupos aril éter. En un caso, se usa la reacción de Mitsunobu bien conocida.
- 5 (Hughes, D. L., *The Mitsunobu Reaction*. Organic Reactions. Vol. 42. 1992, Nueva York, 335 - 656). Un procedimiento alternativo para incorporar el grupo aril éter implica la conversión del grupo hidroxilo en un alcóxido mediante tratamiento con una base fuerte tal como hidruro sódico. Después el alcóxido se trata con diversos haluros de arilo activados. Los ejemplos de haluros de
- 10 arilo activados incluyen haluros de arilo con heteroátomos en la posición 2 del anillo arilo respecto al haluro. Como se ilustra en la parte inferior del esquema 6, cuando la pirrolidina posee un grupo amina, la amina se puede acilar posteriormente a la reacción de arilación. La acilación se puede realizar mediante procedimientos descritos más adelante. En cada uno de los
- 15 procedimientos mostrados en el esquema 6, la desprotección del grupo Boc

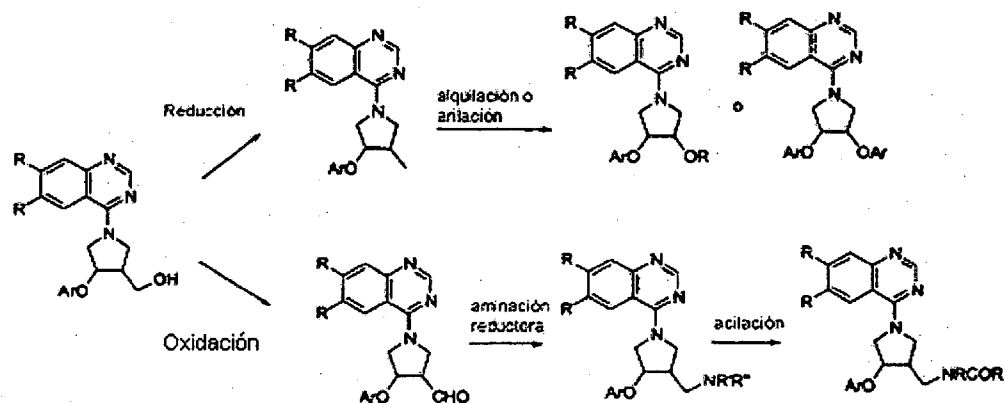
con un ácido fuerte tal como ácido trifluoroacético proporciona el derivado de pirrolidina, que se puede acoplar con la quinazolina deseada de acuerdo con el procedimiento descrito en el esquema 1.



El esquema 7 muestra un procedimiento usado para generar los compuestos de pirrolidil quinazolina que poseen un grupo 3-ariloxi y un grupo 4-hidroximetilo en el anillo pirrolidina. Este procedimiento comienza con el 1-terc-butil éster 3-etil éster del ácido 4-oxo-pirrolidina-1,3-dicarboxílico como se ha mostrado. El grupo Boc se escinde mediante tratamiento con TFA y la pirrolidina resultante se acopla con el derivado de 4-cloroquinazolina deseado de acuerdo con el procedimiento del esquema 1. La reducción de las funciones cetona y éster con borohidruro de sodio proporciona un compuesto de dihidroxilo, que después se protege selectivamente sobre el grupo hidroxilo primario como un silil éter usando cloruro de terc-butildimetil sililo. También se podrían emplear otros silil éteres. A esto sigue la conversión del grupo hidroxilo libre restante en un aril éter como se ha descrito en el esquema 6. Una vez que se instala el aril éter, el grupo sililo se puede escindir en condiciones ácidas proporcionando la pirrolidinilquinazolina que posee un grupo 3-ariloxi y un grupo 4-hidroximetilo.

147

Esquema 8



El alcohol del esquema 7 es una estructura versátil que se puede usar sin modificación o como un intermedio para la preparación de una diversidad de estructuras nuevas. Por ejemplo, como se muestra en el esquema 8, el grupo hidroxilo se puede reducir produciendo un grupo metilo. Un procedimiento para esta reducción requeriría la conversión del alcohol en el metano sulfonato, y posterior reducción con cinc en presencia de yoduro de sodio como se describe en la bibliografía. (Fugimoto, Y. y T. Tatsuno, *A novel method for reductive removal of tosyloxy and mesyloxy groups*. Tetrahedron Lett., 1976, 37: p. 3325 - 3326). El grupo hidroxilo también se podría alquilar o arilar proporcionando alquil- o aril- éteres, respectivamente. En el primer anterior esto es conocido por los expertos en la técnica como la síntesis de éter de Williamson. (Laue, T. y A. Plagens, *Named Organic Reactions*. 2000, West Sussex: John Wiley & Sons). La formación de los aril éteres se describió en el esquema 6. Como alternativa, el alcohol se podría oxidar mediante una diversidad de procedimientos proporcionando un aldehído. (Tidwell, T. T. *Oxidation of alcohols to carbonyl compounds via alkoxysulfonium ylides: the*

18

Moffat, Swern and related oxidations. Organic Reactions. Vol. 39. 1990, Nueva York. 297 - 572). Después el aldehído se puede convertir en diversas aminas mediante la reacción de aminación reductora bien conocida. En esta reacción, el aldehído se trata con una amina y un agente reductor en un disolvente

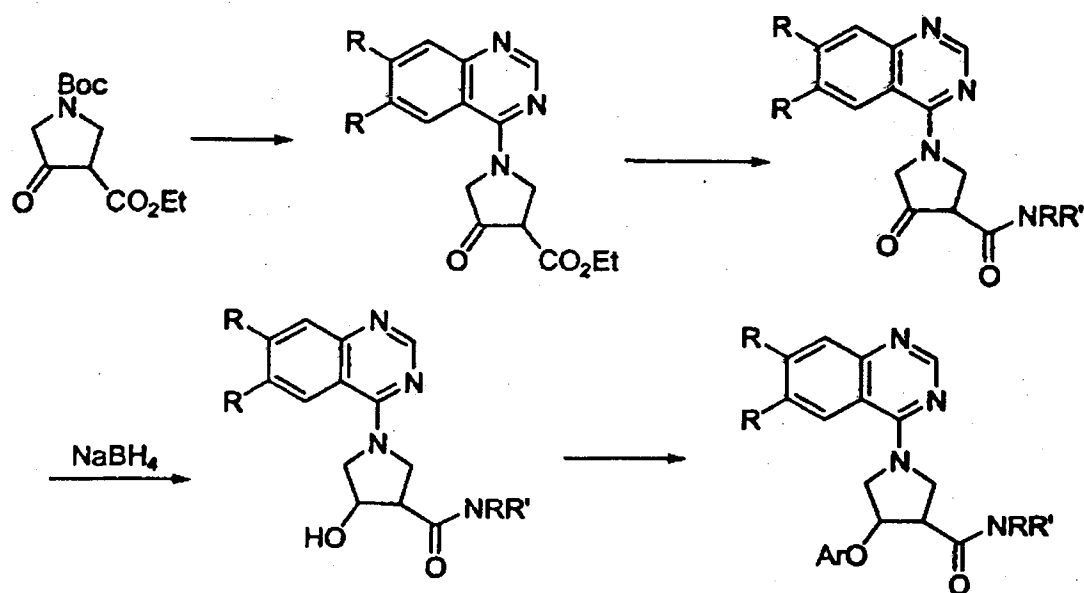
5 adecuado. Existen muchos agentes reductores eficaces conocidos por los expertos en la técnica. Dos de los agentes reductores más comunes son cianoborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio. Sin embargo, también se puede usar hidrogenación catalítica. Los disolventes adecuados incluyen diversos alcoholes, así como disolventes inertes tal como cloruro de

10 metileno, THF, éter, tolueno, benceno, glyme, o cloroformo. Preferiblemente, se usan disolventes alcohólicos con cianoborohidruro de sodio e hidrogenación catalítica, mientras que los disolventes inertes se usan a menudo con triacetoxiborohidruro de sodio. Los productos de amina primaria y secundaria se pueden convertir adicionalmente mediante acilación en amidas, uretanos y

15 ureas utilizando procedimientos de acilación convencionales. (Bodanszky, M., *Principles of Peptide Synthesis*. 2ª edición, 1993, Berlin Heidelberg: Springer - Verlag), (Humphrey, J. M. y A. R. Chamberlin, *Chemical Synthesis of Natural Product Peptides: Coupling Methods for the Incorporation of Noncoded Amino Acids into Peptides*. Chem. Rev., 1997. 97 (6): p. 2243 - 2266). Cada una de

20 las transformaciones descritas en el esquema 8 son bien conocidas por los expertos en la técnica, y se podrían llevar a cabo mediante cualquiera de una amplia diversidad de condiciones y reactivos encontrados en la bibliografía.

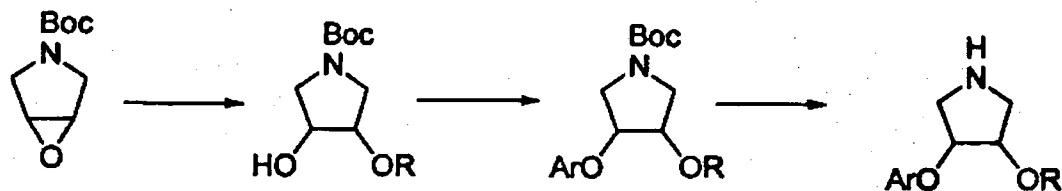
129

Esquema 9

El esquema 9 muestra un procedimiento útil para la preparación de pirrolidinilquinazolinas que poseen funcionalidad aril éter en la posición 3 de la pirrolidina y funcionalidad carboxamida en la posición 4 de pirrolidina. El procedimiento comienza con 1-terc- butil éster 3-etil éster del ácido 4-oxo-
 5 pirrolidina-1,3-dicarboxílico que se prepara de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía. (Lee, J. H., y col., *Synthesis and biological activity of Novel 1-b-methylcarbapenems with oxyiminopyrrolidinylamide moiety*. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2003. 13: p. 4399 - 4403). La escisión de Boc mediante
 10 tratamiento con ácido trifluoroacético precede al acoplamiento de la quinazolina deseada de acuerdo con el procedimiento del esquema 1. La funcionalidad éster después se puede convertir en el grupo carboxamida mediante el protocolo de aminación de Weinreb. (Basha, A., M. Lipton, y S. M. Weinreb, A *Mild, General Method for Conversion of Esters to Amides*. Tetrahedron, 1977.
 15 48: p. 4171 - 4174). Un procedimiento alternativo requiere calentar los

componentes éster y amina en presencia de una cantidad catalítica de cianuro de sodio. (Högberg, T. y col., *Cyanide as an Efficient Catalyst in the Aminolysis of Esters*. J. Org. Chem, 1987. 52: p. 2033 - 2036). Como alternativa, el grupo éster se puede escindir mediante hidrólisis y el ácido carboxílico resultante se puede después acoplar con componentes amina utilizando cualquiera de una serie amplia de procedimientos de acoplamiento conocidos. Por ejemplo, esto se puede hacer mediante la conversión del ácido carboxílico en el cloruro de ácido bajo condiciones conocidas comúnmente. El cloruro de ácido después se trata con el componente amina en presencia de base en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno proporcionando el producto amida. El acoplamiento también se puede mediar mediante reactivos de acoplamiento especializados conocidos por los expertos en la técnica, tales como DCC, HATU, BOP-Cl, PyBrop y muchos otros. (Humphrey, J. M. y A. R. Chamberlin, Chem. Rev. 1997. 97 (6): p. 2243 - 2266 y Bodanszky, M., *Principles of Peptide Synthesis*. 2^a edición, 1993, Berlin Heidelberg: Springer - Verlag). Los disolventes adecuados para acoplamientos mediante el cloruro de ácido o reacciones mediadas por agentes de acoplamiento incluyen cloruro de metileno, cloroformo, TCE, benceno, tolueno, THF, DMF, dioxano, y glyme entre otros. Con el grupo amida presente, la funcionalidad cetona se reduciría mediante tratamiento con un agente reductor tal como borohidruro de sodio generando un alcohol. La conversión del alcohol en la funcionalidad aril éter requerida se llevaría a cabo de acuerdo con los procedimientos del esquema 6.

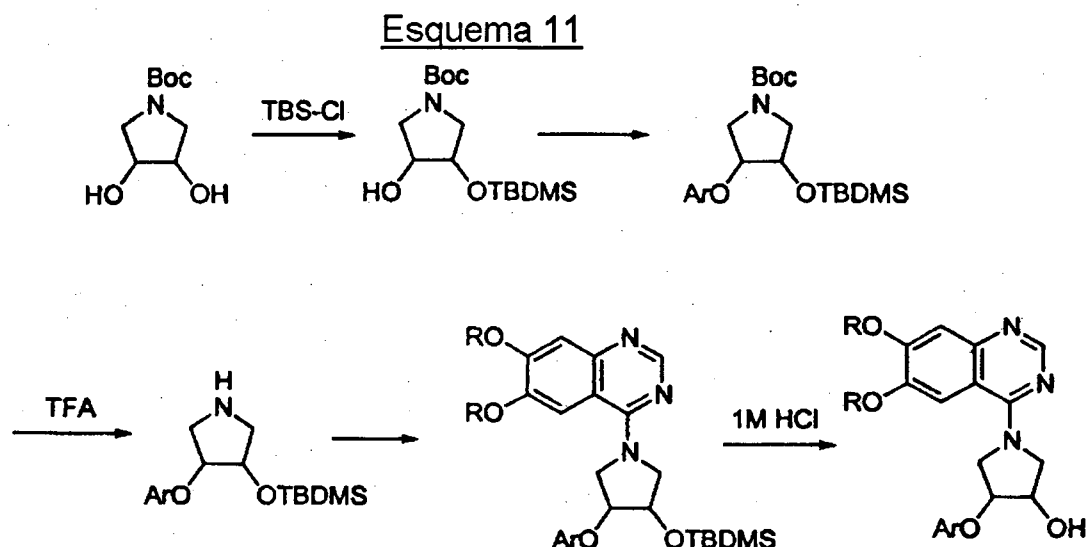
Esquema 10



El esquema 10 muestra una secuencia usada para preparar derivados de pirrolidina con sustitución aril éter en la posición 3 y sustitución alquil éter en la posición 4. El procedimiento mostrado en el esquema comienza con 6-Oxa-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano Boc-protégido pero se pueden usar otros grupos protectores en lugar de Boc. El sustrato se trata con un ácido fuerte en un disolvente alcohólico, que sirve para abrir el epóxido dando la 3-hidroxi-4-alcóxipirrolidina. Los alcoholes adecuados incluyen alcoholes primarios tales como metanol y etanol. Los alcoholes secundarios adecuados incluyen isopropanol. Los ácidos fuertes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido sulfúrico y ácido alcanforsulfónico. El grupo arilo se instala fácilmente mediante la reacción de Mitsunobu o mediante arilación del alcóxido formado mediante tratamiento del alcohol con hidruro sódico como se describe en esta memoria descriptiva. Después de la desprotección del grupo protector el grupo amina se puede acoplar con el componente cloroquinazolina como se ha descrito en el esquema 1. Como alternativa, la etapa de desprotección y acoplamiento a la quinazolina se puede lograr antes de la incorporación del sustituyente aril éter. De acuerdo con esta alternativa, la escisión de Boc con ácido trifluoroacético se usa para formar la pirrolidina libre y después se introduce la quinazolina, como en el esquema 1. El tratamiento con hidruro de sodio u otra base fuerte se usa para generar un alcóxido, que después se arila como se ha descrito en el

25

esquema 6.



El esquema 11 describe un procedimiento eficaz para la preparación de

5 compuestos de pirrolidil-quinazolina en el que el componente de pirrolidina posee un sustituyente 3-ariloxy y un grupo 4-hidroxilo. El procedimiento comienza con éster terc-butílico del ácido 3,4-dihidroxipirrolidina-1-carboxílico, que se prepara de acuerdo con un procedimiento publicado (Donohoe, T. J., y col., *Flexibility in The partial Reduction of 2,5-Disubstituted Pyrroles: Application*

10 *to the Synthesis of DMDP*. Org. Let., 2003. 5 (7): p. 999 - 1002. El diol se puede monoproteger en una de las funciones alcohol mediante tratamiento con un grupo protector tal como cloruro de terc-butil-dimetilsililo. La naturaleza del grupo protector no es crítica, ya que otros grupos protectores probablemente van a trabajar también. Después de protección, el grupo hidroxilo sobrante se

15 puede arilar mediante la reacción Mitsunobu o mediante arilación del alcóxido correspondiente en una reacción de sustitución nucleófila aromática. Estos procedimientos se describen en esta memoria descriptiva. Con el grupo arilo



instalado, la siguiente etapa es escindir el grupo N-protector sin escindir el grupo sililo. En el caso ilustrado, esto se lleva a cabo mediante tratamiento con TFA. La amina resultante después se acopla con el derivado de 4-cloroquinazolina deseado como se ha descrito en el ejemplo 1, y el grupo sililo
5 finalmente se escinde con un ácido tal como HCl acuoso.

El compuesto de la invención se puede administrar o bien solo o en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables, en dosis o bien individuales o múltiples. Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes sólidos, soluciones acuosas estériles y diversos
10 disolventes orgánicos. Por lo tanto después las composiciones farmacéuticas formadas se pueden administrar fácilmente en una diversidad de formas de dosificación tales como comprimidos, polvos, grageas, preparaciones líquidas, jarabes, soluciones inyectables y similares. Estas composiciones farmacéuticas pueden opcionalmente contener ingredientes adicionales tales como
15 aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. De este modo, el compuesto de la invención se puede formular para administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea), transdérmica (por ejemplo, parche) o rectal, o en una forma adecuada para administración mediante inhalación o insuflación.

20 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparados mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa,
25 celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato

15

de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos se pueden revestir mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral
5 pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de uso. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol,
10 metilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábica); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo, metil o propil p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico).

Para la administración bucal, la composición puede tomar la forma de
15 comprimidos o grageas formulados de manera convencional.

Los compuestos de la invención se pueden formular para administración parenteral mediante inyección, incluyendo el uso de técnicas de cateterización convencionales o infusión. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o
20 recipientes de dosificación múltiple, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o agentes de dispersión. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de
25 polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua exenta

15

de pirógenos estéril, antes de uso.

Cuando se requiere una solución de producto, se puede preparar disolviendo el complejo de inclusión aislado en agua (u otro medio acuoso) en una cantidad suficiente para generar una solución de la resistencia requerida para administración oral o parenteral a pacientes. Los compuestos se pueden formular para formas de dosificación de dispersión rápida (fddf), que se diseñan para liberar el ingrediente activo en la cavidad oral. Éstas se formulan a menudo usando matrices basadas en gelatina que se solubilizan rápidamente. Estas formas de dosificación son bien conocidas y se pueden usar para distribuir un amplio intervalo de fármacos. Las formas de dosificación de dispersión más rápida utilizan gelatina como vehículo o agente formador de estructura. Típicamente, la gelatina se usa para proporcionar resistencia suficiente a la forma de dosificación para prevenir la descomposición durante la retirada del envase, pero una vez colocada en la boca, la gelatina permite la inmediata disolución de la forma de dosificación. Como alternativa, se usan diversos almidones para el mismo efecto.

Los compuestos de la invención también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, conteniendo bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para la administración intranasal o administración mediante inhalación, los compuestos de la invención se distribuyen de manera conveniente en la forma de una solución o suspensión desde un recipiente de pulverización con bomba que se oprime o bombea por el paciente o con una presentación de pulverización de aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador, con

el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para distribuir una cantidad
5 medida. El recipiente presurizado o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Las cápsulas y los cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

10 Las formulaciones de aerosol para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente (por ejemplo, migraña) en el ser humano adulto medio se disponen preferiblemente de manera que cada dosis medida o "ráfaga" de aerosol contenga aproximadamente 20 mg a aproximadamente 1000 mg del compuesto de la invención. La dosis diaria global con un aerosol
15 estará en el intervalo entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 10 mg. La administración puede ser varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, dando por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

Una dosis diaria propuesta del compuesto de la invención, para administración oral, parenteral, rectal o bucal al ser humano adulto medio para
20 el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente, está entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 2000 mg, preferiblemente entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 200 mg del ingrediente activo de fórmula I por dosis unitaria, que se podría administrar, por ejemplo, de 1 a 4 veces al día.

VST

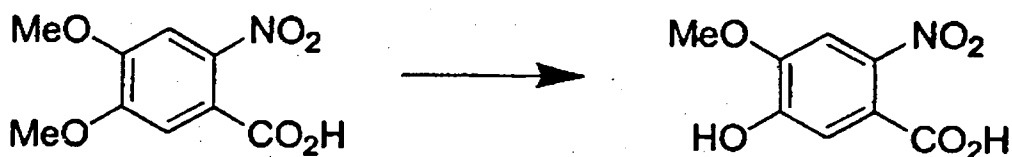
Los procedimientos de ensayo están disponibles para seleccionar una sustancia para inhibición de la hidrólisis de nucleótidos cíclicos por la PDE 10 y las PDE de otras familias de genes. La concentración de sustrato de nucleótido cíclico usada en el ensayo es $1/3$ de la concentración K_m , permitiendo comparaciones de los valores de CI_{50} a través de las diferentes enzimas. La actividad de la PDE se mide usando un procedimiento basado en ensayo de proximidad por centelleo (SPA) como se ha descrito previamente (Fawcett y col., 2000). El efecto de los inhibidores de la PDE se determina ensayando una cantidad fija de enzima (PDE 1 - 11) en presencia de concentraciones variables de sustancia y bajo sustrato, de manera que la CI_{50} se aproxima a la K_i (GMPc o AMPc en una relación 3:1 de no marcada a marcada con $^3[H]$ a una concentración de $1/3 K_m$). El volumen de ensayo final se lleva hasta 100 μl con tampón de ensayo [Tris - HCl 20 mM pH 7,4, $MgCl_2$ 5 mM, 1 mg/ml de albúmina sérica bovina]. Las reacciones se inician con enzima, se incuban durante 30 - 60 minutos $30^\circ C$ proporcionando $< 30\%$ de recambio de sustrato y se terminó con 50 μl de perlas SPA de silicato de itrio (Amersham) (que contenían una concentración 3 mM del nucleótido cíclico no marcado respectivo para las PDE 9 y 11). Las placas se volvieron a cerrar herméticamente y se agitaron durante 20 minutos, después de lo cual se dejó que las perlas sedimentaran durante 30 minutos en la oscuridad y después se contaron en un lector de placas TopCount (Packard, Meriden, CT). Las unidades de radiactividad se pueden convertir en porcentaje de actividad de un control no inhibido (100%), representado gráficamente frente a la concentración de inhibidor, y los valores de la CI_{50} del inhibidor se obtuvieron usando la extensión de Microsoft Excel "Fit Curve".

Usando tal ensayo, los compuestos de la presente invención se determinó que tenían una actividad de CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE10 menor que aproximadamente 10 micromolar.

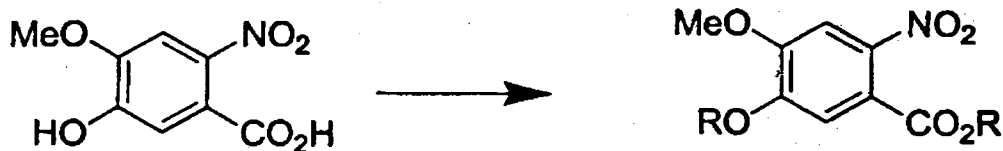
Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. Sin embargo, se ha de entender que la invención, descrita completamente en esta memoria descriptiva y narrada en las reivindicaciones, no pretende estar limitada por los detalles de los siguientes ejemplos.

Ejemplos

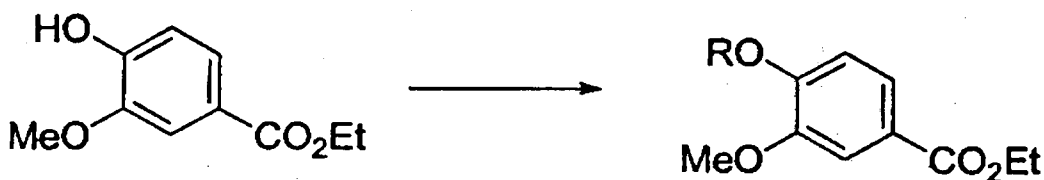
10 Procedimientos experimentales



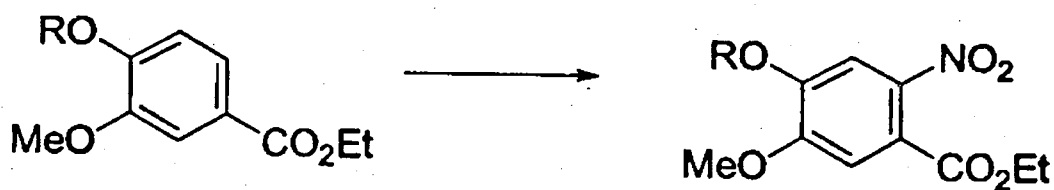
Preparación 1. Ácido 5-hidroxi-4-metoxi-2-nitrobenzoico. Al ácido 4,5-dimetoxi-2-nitrobenzoico se añadió HCl 6 M (60 ml). La mezcla amarilla resultante se calentó hasta 100°C durante 3 horas, y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido resultante se disolvió en 100 ml de agua y se vertió en una suspensión de HCl 9 M y hielo troceado. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron proporcionando 14,7 gramos de un sólido amarillo claro. La recrystalización en acetato de etilo/hexanos proporcionó 10,8 g (79%) del compuesto del título.



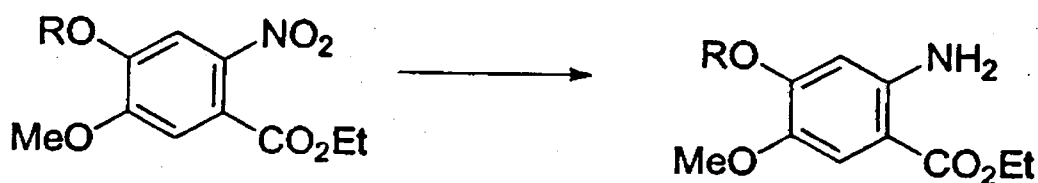
Procedimiento general 1. Éster alquílico del ácido 4-metoxi-2-nitro-5-alcoxibenzoico. En los procedimientos generales 1 - 6, R es alquilo C₁ a C₆. Al ácido 5-hidroxi-4-metoxi-2-nitrobenzoico (250 mg, 1,18 mmoles) en DMF (2,0 ml) se añadió carbonato potásico (250 mg, 2,36 mmoles) y 2,1 equivalentes molares del dialquilsulfato deseado. La mezcla se agita a 85°C durante 8 horas, se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con agua, y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos se lavan secuencialmente con NaOH 1 N y salmuera, se secan con sulfato de magnesio, y se concentraron proporcionando el compuesto del título.



Procedimiento general 2. Éster etílico del ácido 4-alcoxi-3-metoxibenzoico. A vainillato de etilo y un exceso de carbonato potásico en DMF se añaden los 1,2 equivalentes molares del dialquilsulfato deseado. La mezcla se agita durante 24 horas a temperatura ambiente, y después se diluye con agua y se extrae con éter. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan y se concentran proporcionando el compuesto del título.



- Procedimiento general 3. Éster etílico del ácido 4-alcoxi-5-metoxi-2-nitrobenzoico. Al éster etílico del ácido 4-alcoxi-3-metoxibenzoico deseado
- 5 (aproximadamente 10,0 g) en 12 ml de ácido sulfúrico a 0°C se añaden gota a gota 8 ml de una mezcla 1:1 de ácidos sulfúrico y nítrico a una velocidad tal que la temperatura de reacción se mantiene por debajo de 15 °C. Después la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se vierte en 100 g de hielo troceado. La mezcla acuosa resultante se extrae 3 veces con acetato de etilo y
- 10 los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan con sulfato de magnesio y se concentran. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo proporciona el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

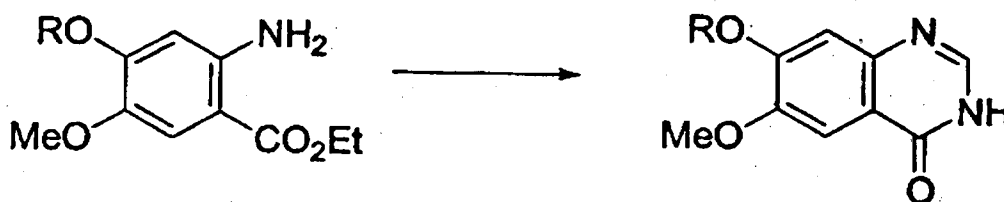


15

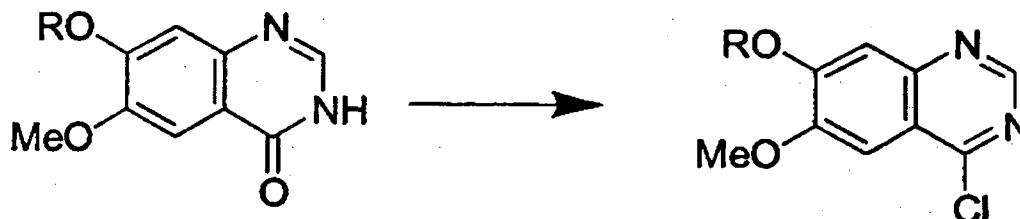
Procedimiento general 4. Éster etílico del ácido 2-amino-4-alcoxi-5-metoxibenzoico. A una suspensión del éster etílico del ácido 4-alcoxi-5-metoxi-2-nitro-benzoico en HCl 6 M en un baño de hielo se añade en porciones un exceso de cinc en polvo manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 25 °C.

Cuando el análisis de TLC indica el consumo total del material de partida la mezcla se diluye con agua fría y se extrae 3 veces con cloroformo. Los extractos combinados se lavan con salmuera y se concentran proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

5



Procedimiento general 5. 7-Alcoxi-6-metoxi-3H-quinazolin-4-ona. Al éster etílico del ácido 2-amino-4-alcoxi-5-metoxibenzoico deseado en formamida se añade un exceso de equivalentes de carbonato de amonio. La mezcla se calienta hasta 170 °C durante 24 horas, y después se enfría hasta temperatura ambiente y se vierte en 25 ml de agua. El precipitado resultante se filtra proporcionando un sólido amarillo. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo proporciona el compuesto del título.



15

Procedimiento general 6. 4-Cloro-7-alcoxi-6-metoxiquinazolina. Una muestra de 7-etoxi-6-metoxi-3H-quinazolin-4-ona en POCl_3 se calienta a reflujo durante 2 horas, y después se vierte en una mezcla de NaHCO_3 saturado y

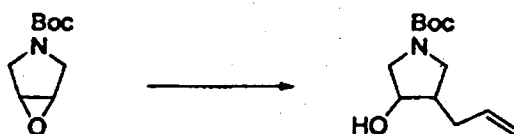
acetato de etilo. La mezcla se agita durante 15 minutos y se separan las fases. La parte orgánica se lava con salmuera, se seca con sulfato de magnesio y se concentra. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo 5:1 proporciona el compuesto del título.

5



Preparación 2. Éster terc-butílico del ácido 6-oxa-3-aza-

biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico. Una mezcla de N-Boc-2,5-dihidropirrol (21,2 g, 125,4 mmoles) y MCPBA al 70% (54,1 g, 314 mmoles) en tolueno (500 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, después de lo cual la suspensión se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en éter, y se lavó secuencialmente con sulfito ácido de sodio al 10%, NaOH 1 M, y salmuera. Después la solución se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo 85:15, proporcionando 8,85 g (38%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

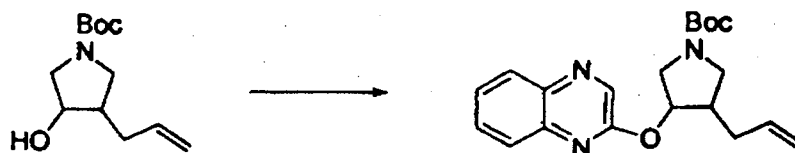


20

Preparación 3. Éster terc-butílico del ácido 3-alil-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico. Al éster terc-butílico del ácido 6-oxa-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-

carboxílico (277 mg, 15 mmoles) en éter a 0°C se añadieron 3 equivalentes molares de bromuro de alil magnesio, gota a gota. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente hasta que se completó según análisis de TLC, y después se inactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La

5 cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 5:1 proporcionó 141 mg (41%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.



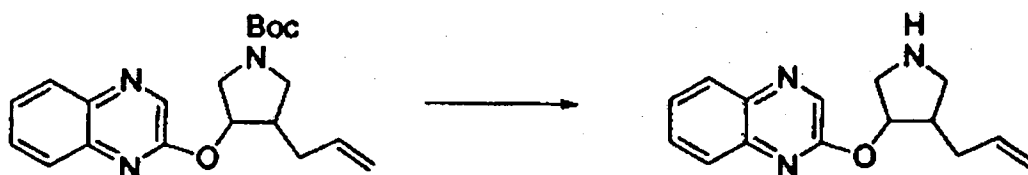
Preparación 4. Éster terc-butílico del ácido 3-alil-4-(quinoxalin-2-

10 iloxi)pirrolidina-1-carboxílico. Al éster terc-butílico del ácido 3-alil-4-hidroxi

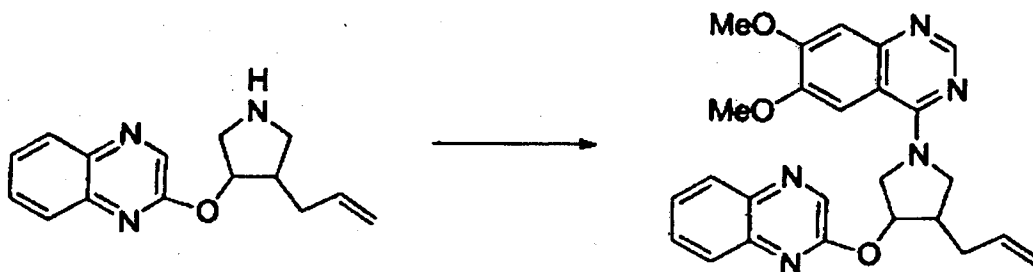
pirrolidina-1-carboxílico (114 mg, 0,5 mmoles) en THF se añadieron 1,15 equivalentes molares de trifenilfosfina, 1,2 equivalentes molares de DEAD y 1,4 equivalentes molares de 2-quinoxalol. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y después se concentró hasta una suspensión. La

15 suspensión se disolvió en cloroformo y se lavó secuencialmente con hidróxido sódico 1 N, ácido cítrico al 10%, y salmuera. La solución orgánica se concentró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 5:1 proporcionando 96 mg (54%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro

164



Preparación 5. 2-(4-Alilpirrolidin-3-iloxi)quinoxalina. Al éster terc-butílico del ácido 3-alil-4-(quinoxalin-2- iloxi)pirrolidina-1-carboxílico en cloruro de metileno se
 5 añadió un volumen igual de ácido trifluoroacético. La solución se agitó hasta que se consideró completa según TLC y después se concentró proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

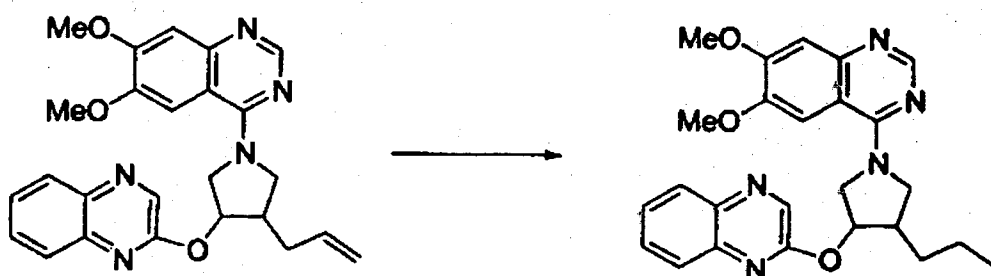


10

Ejemplo 1

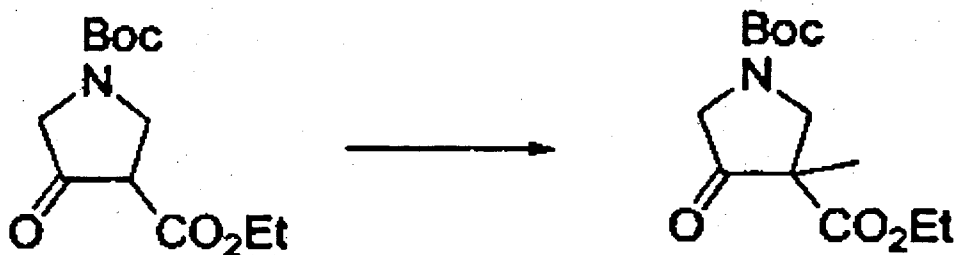
4-[3-Alil-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinoxalina. A 2-(4-alilpirrolidin-3-iloxi)quinoxalina 53 mg (0,2 mmoles) en 2 ml de THF y 0,5 ml de agua se añadieron 3 equivalentes molares de bicarbonato potásico y 1,1 equivalentes molares de 6,7-dimetoxi-4-cloroquinoxalina. La mezcla se calentó a
 15 reflujo durante 24 horas y después se concentró a vacío. El residuo se cromatografió eluyendo con etanol:acetato de etilo 2:98 produciendo 29 mg (29%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Espectro de masas (M + H) m/z = 444,3.

105

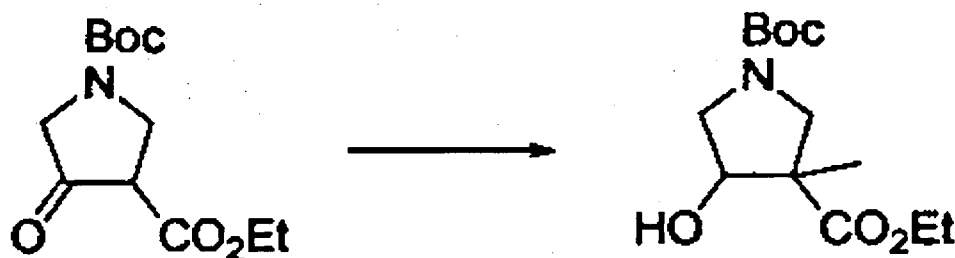


Ejemplo 2

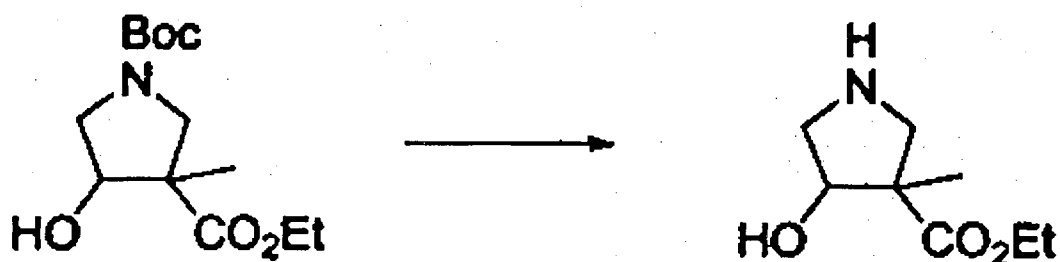
- 5 6,7-Dimetoxi-4-[3-propil-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina. A 23 mg (0,05 mmoles) de 4-[3-alil-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina se añadieron 50 mg de formiato amónico seguido de una suspensión de 5 mg de paladio al 10% sobre carbono en una pequeña cantidad de etanol. La mezcla se calentó hasta 75 ° C durante 1 hora, y se enfrió hasta
- 10 temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de celita y se concentró. El aceite resultante se disolvió en cloroformo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, y se cromatografió a través de gel de sílice eluyendo con etanol:acetato de etilo 5:95 produciendo un aceite incoloro. El aceite se trató con HCl etéreo y se concentró proporcionando 19 mg (79%) del compuesto del título
- 15 en forma de un sólido blanco. Espectro de masas (M + H) m/z = 446,3.



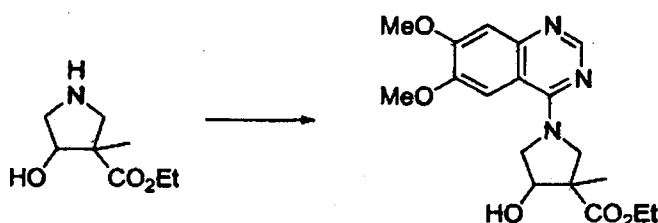
Preparación 6. 1-terc-butil éster 3-etil éster del ácido 3-metil-4-oxopirrolidina-1,3-dicarboxílico. Al 1-terc-butil éster 3-etil éster del ácido 4-oxopirrolidina-1,3-dicarboxílico (1,02 g, 4,0 mmoles) en THF a temperatura ambiente se añadió DBU (4,1 mmoles). Después de 15 minutos, se añadió yodometano (4,0 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró y la suspensión resultante se repartió entre cloroformo y agua. La parte acuosa se extrajo dos veces y las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo 4:1) proporcionó 677 mg (63%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.



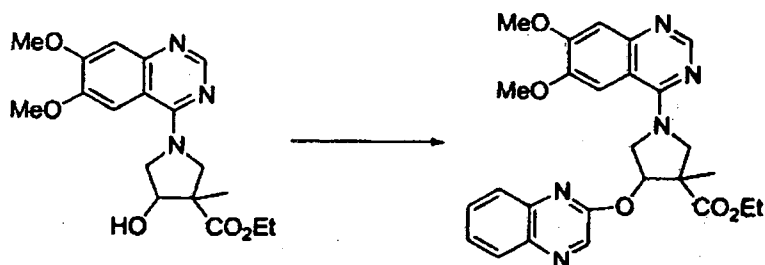
Preparación 7. 1-terc-butil éster 3-etil éster del ácido 4-hidroxi-3-metilpirrolidina-1,3-dicarboxílico 1. Al 1-terc-butil éster 3-etil éster del ácido 3-metil-4-oxopirrolidina-1,3-dicarboxílico (371 mg, 1,0 mmoles) en etanol se añadió borohidruro de sodio (19 mg, 5,0 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. Los extractos se secaron mediante filtración a través de algodón y se concentraron proporcionando 223 mg (82%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.



Preparación 8. Éster etílico del ácido 4-hidroxi-3-metilpirrolidina-3-carboxílico. Preparado de manera similar a la preparación 5.



5 Preparación 9. Éster etílico del ácido 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-4-hidroxi-3-metilpirrolidina-3-carboxílico. Preparado de manera similar al ejemplo 1.

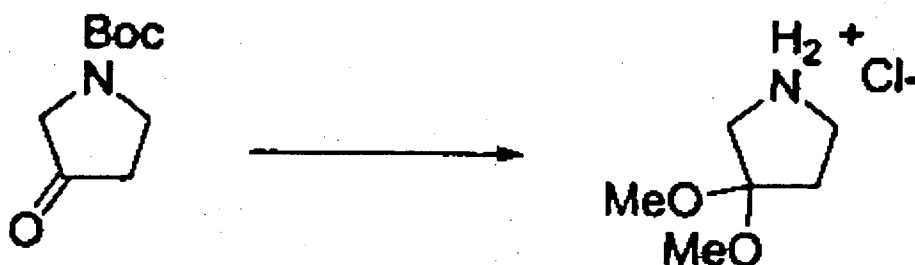


Ejemplo 3

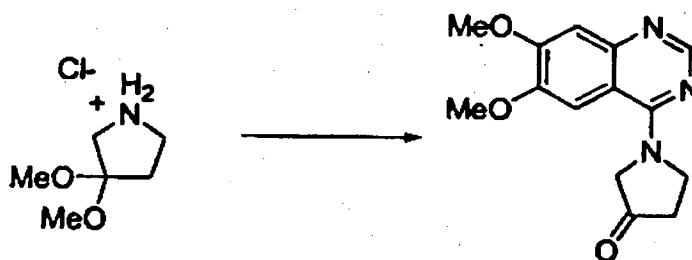
Éster etílico del ácido 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-3-metil-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidina-3-carboxílico. Al éster etílico del ácido 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-4-hidroxi-3-metilpirrolidina-3-carboxílico (37 mg, 0,10 mmoles) en THF se añadieron 5 mg (0,12 mmoles) de hidruro de sodio. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y después se añadió 2-cloroquinoxalina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, y después se inactivó con agua y se

168

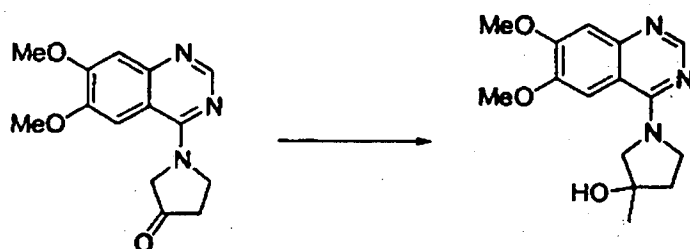
extrajo con cloroformo. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con etanol al 2% en acetato de etilo proporcionó un aceite incoloro. El tratamiento del aceite con HCl en éter y secado a vacío proporcionó el compuesto del título en forma de su sal clorhidrato en la cantidad de 41 mg (83%). Espectro de masas (M + H) m/z = 490,4.



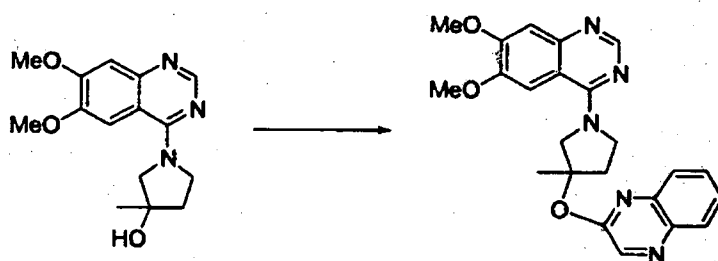
Preparación 10. 3,3-Dimetoxipirrolidina. Al éster terc-butilico del ácido 3-oxopirrolidina-1-carboxílico (4,05 g) en 20 ml de trimetilortoformiato se añadieron 40 ml de una solución 4N de HCl en metanol. La solución se agitó durante 4,5 horas, y el volumen se redujo hasta aproximadamente 15 ml a vacío. La solución se diluyó con 60 ml de acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 4 horas. Se recogieron los sólidos resultantes mediante filtración proporcionando 2,97 g del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.



Preparación 11. 1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ona. Una mezcla de 3,3-dimetoxipirrolidina (2,97 g, 17,8 mmoles) y 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (4,38 g, 19,5 mmoles) en THF (30 ml) y NaHCO_3 saturado (50 ml) se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfrió y se repartió entre agua y acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, y después se extrajo dos veces con HCl 1 N. Después de 20 min los extractos ácidos combinados se vertieron cuidadosamente en un exceso de carbonato potásico en agua. Después la mezcla se extrajo tres veces con cloruro de metileno y los extractos combinados se concentraron hasta una suspensión. La suspensión se diluyó con un volumen igual de hexanos y se agitó durante toda una noche. Los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración y se enjuagaron con éter proporcionando 3,71 g (76%) del compuesto del título en forma de un polvo de color tostado. EM 274,2.



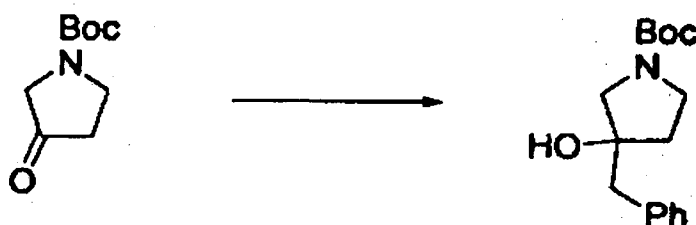
Preparación 12. 1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-3-metilpirrolidin-3-ol. A 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ona (78 mg, 0,286 mmoles) en THF (8 ml) a 0°C se añadió una solución de bromuro de metil magnesio (3 M en THF; 143 μl , 0,43 mmoles). La solución se agitó durante 10 minutos, y después se inactivó con cloruro de amonio. Después la mezcla se repartió entre agua y cloruro de metileno. La porción orgánica se secó y se concentró. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) proporcionó 38 mg (46%) del compuesto del título en forma de un sólido de color tostado.



Ejemplo 4

6,7-Dimetoxi-4-[3-metil-3-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina

5 Preparada de manera similar al ejemplo 1.

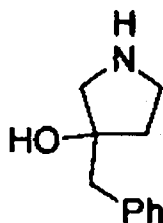


Preparación 13. Éster terc-butilico del ácido 3-bencil-3-hidroxipirrolidina-1-

10 carboxílico. Al éster terc-butilico del ácido 3-oxo-pirrolidina-1-carboxílico (1,50 g, 8,11 mmoles) en tetrahidrofurano (24 ml) en un baño de hielo se añadió una solución de cloruro de bencil magnesio 2,0 M en tetrahidrofurano (12,2 mmoles, 6,1 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora, y después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después la mezcla se

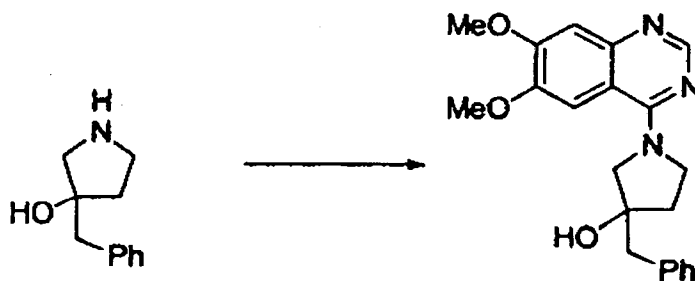
15 concentró y se repartió entre éter y agua. El pH se ajustó hasta aproximadamente 2 con HCl 1 M. La porción orgánica se secó, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo 4:1 proporcionó 700 mg (19%) del compuesto del título en forma de un aceite de

color amarillo claro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,40 (s, 9H), 1,68 - 1,78 (m, 1H), 1,79 - 1,88 (m, 1H), 2,39 - 2,45 (d, $J = 23,2$ Hz, 1H), 2,86 (s, 2H), 3,21 - 3,36 (m, 2H), 3,38 - 3,45 (m, 2H).



5

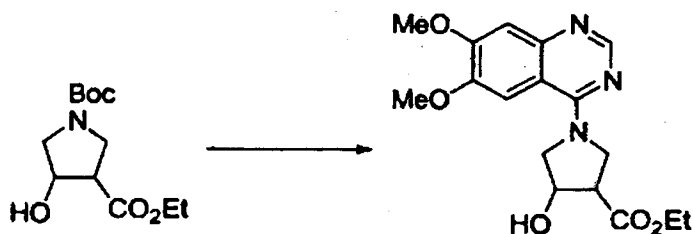
Preparación 14. 3-Bencilpirrolidin-3-ol. Preparado de manera similar a la preparación 5. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, sal HCl) 1,90 - 1,92 (m, 1H), 1,99 - 2,07 (m, 1H), 2,99 (s, 2H), 3,04 - 3,13 (m, 2H), 3,36 - 3,43 (m, 2H).



10

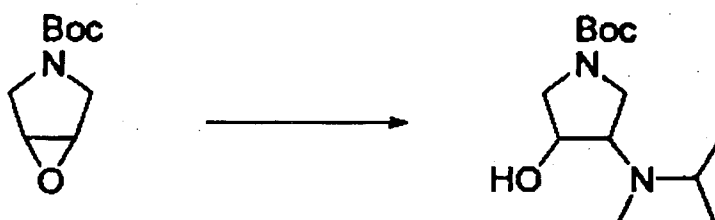
Ejemplo 5

3-Bencil-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ol. Preparado de manera similar al ejemplo 1. EM: (M^+H $m/z = 366,1$)

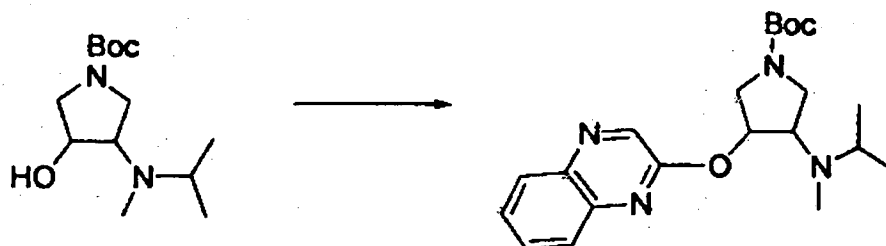


172

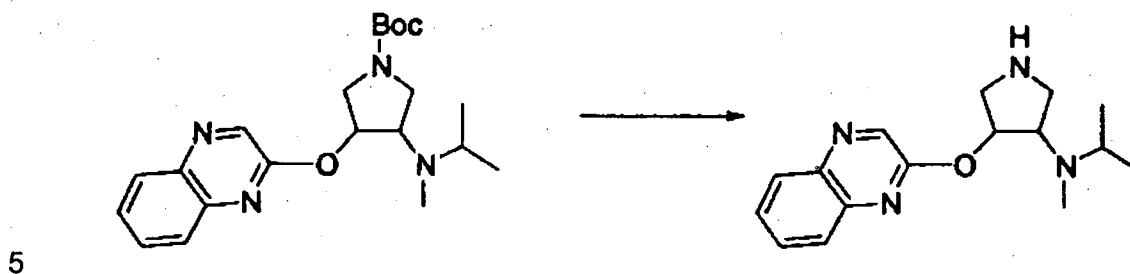
Preparación 15. Éster etílico del ácido 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)- 4-hidroxipirrolidina-3-carboxílico. Al 1- terc-butíl éster 3-etil éster del ácido 4-hidroxipirrolidina-1,3-dicarboxílico (2,25 g, 259 mmoles) en cloruro de metileno (20 ml) se añadió TFA (6 ml). La solución se agitó durante 1 hora, y después se diluyó con cloroformo (25 ml). La mezcla se concentró, y al residuo se añadió NaHCO₃ saturado (40 ml), tetrahidrofurano (15 ml), y un equivalente molar de 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina. La mezcla se calentó hasta 60°C y se agitó durante toda una noche. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua, y se extrajo 3 veces con 2-butanol. La mezcla se purificó mediante agitación como una suspensión en acetato de etilo durante 2 horas. El sólido se recogió mediante filtración produciendo 869 mg (29%) del compuesto del título en forma de un polvo blanco.



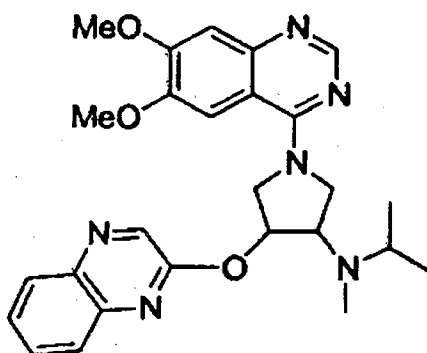
Preparación 16. Éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-4-(isopropilmetilamino)pirrolidina-1-carboxílico. El compuesto se preparó de manera similar al protocolo publicado [EP0485952A2]. [M + H] m/z = 259,3.



Preparación 17. Éster terc-butilico del ácido 3-(isopropilmetilamino)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidina-1-carboxílico. Preparado de forma similar a la preparación 4.

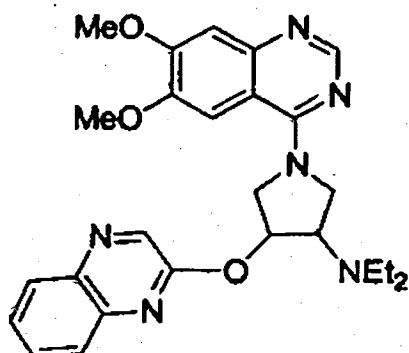


Preparación 18. Isopropilmetil-[4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]amina.
Preparado de manera similar a la preparación 5. ^{13}C RMN (CDCl_3) 17,6, 18,0, 32,7, 51,3, 51,5, 53,7, 69,1, 80,9, 126,9, 127,6, 129,1, 130,4, 139,5, 140,0, 140,5.



Ejemplo 6

[1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]isopropilmetilamina. Preparada de manera similar al ejemplo 1. EM ($\text{M} + \text{H}$) $m/z = 475,4$.



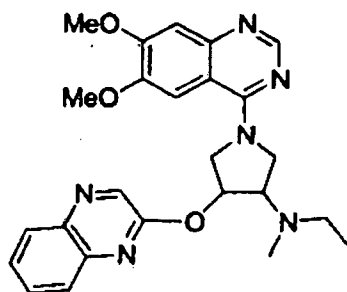
Los siguientes ejemplos 7 - 15 se preparan de manera similar al ejemplo

1.

5

Ejemplo 7

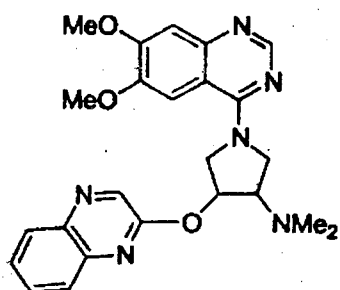
[1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]dietilamina. Preparada de manera similar. EM (M + H) m/z = 447,2.



10

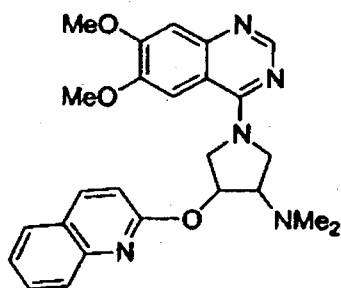
Ejemplo 8

[1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]etilmetilamina. Preparada de manera similar. EM (M + H) m/z = 461,4.



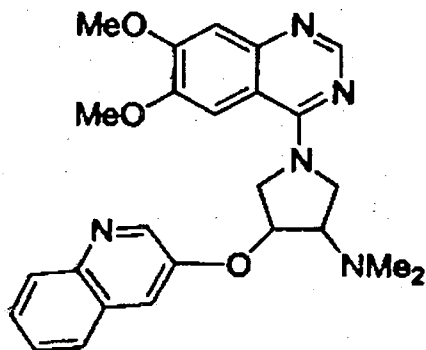
Ejemplo 9

- 5 [1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]dimetilamina. Preparada de manera similar. EM (M + H) m/z = 419,2.



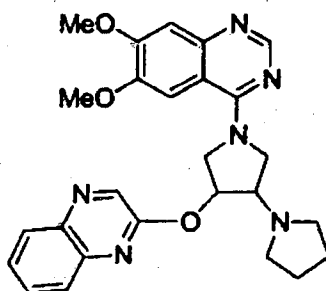
Ejemplo 10

- [1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinolin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]dimetilamina. Preparada de manera similar. EM (M + H) m/z = 446,4.



Ejemplo 11

[1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinolin-3-iloxi)pirrolidin-3-il]dimetilamina. Preparada de manera similar. EM (M + H) m/z = 446,4.

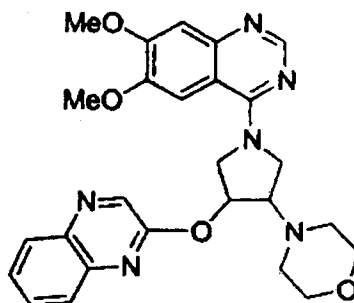


5

Ejemplo 12

6,7-Dimetoxi-4-[4'-(quinoxalin-2-iloxi)-[1,3']bipirrolidinil-1'-il]quinazolina.

Preparada de manera similar. EM (M + H) m/z = 473,4.



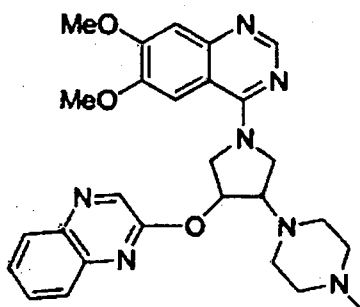
10

Ejemplo 13

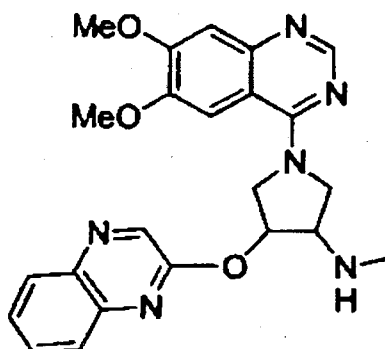
6,7-Dimetoxi-4-[3-morfolin-4-il-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina. Preparada de manera similar. EM (M + H) m/z = 489,4.

15

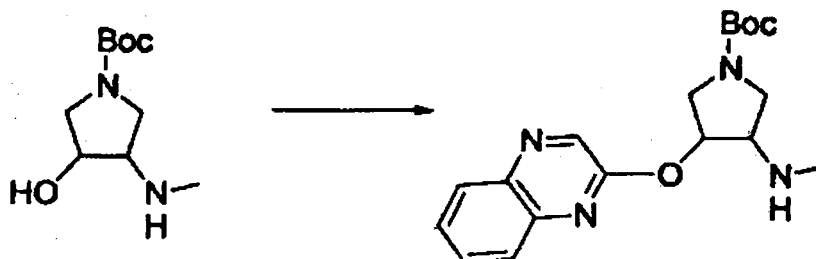
172

**Ejemplo 14**

- 5 6,7-Dimetoxi-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina. Preparada de manera similar. Espectro de masas (M^+H) m/z = 502,4.

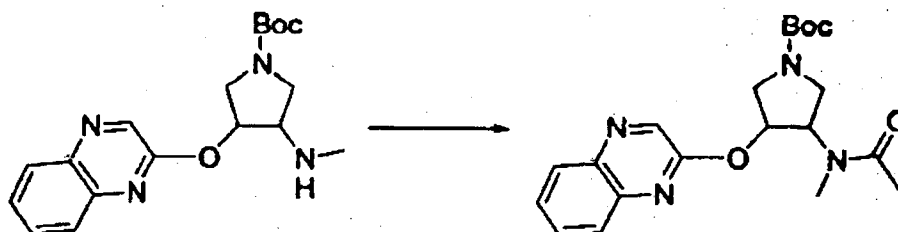
**Ejemplo 15**

- 10 Preparada de manera similar. [1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]metilamina. EM ($M + H$) m/z = 345,3.

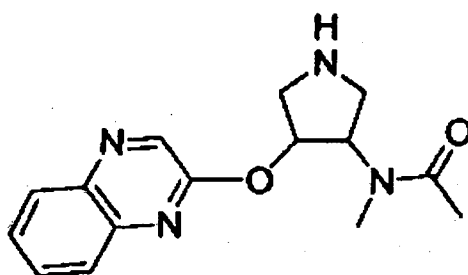


PB

Preparación 19. Éster terc-butílico del ácido 3-metilamino-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidina-1-carboxílico. Preparado de manera similar a la preparación 4.



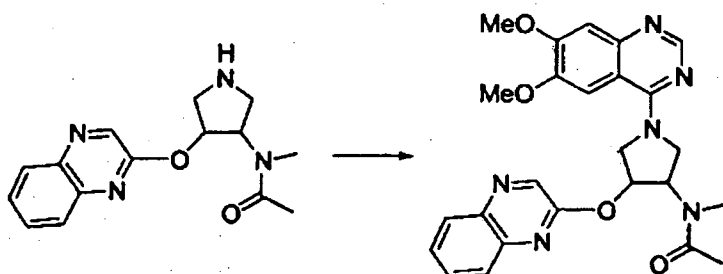
Preparación 20. Éster terc-butílico del ácido 3-(acetilmetilamino)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidina-1-carboxílico. Al éster terc-butílico del ácido 3-metilamino-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidina-1-carboxílico (240 mg, 0,70 mmoles) y trietilamina (78 mg, 767 mmoles) en 7 ml de cloruro de metileno en un baño de hielo se añadió anhídrido acético (75 mg, 0,73 mmoles) como una solución en 3 ml de cloruro de metileno. La solución se agitó a temperatura de un baño de hielo durante 1,5 horas, y a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se lavó con KHSO_4 0,1 M, se secó y se concentró proporcionando 291 mg del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo claro.



Preparación 21. N-Metil-N-[4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]acetamida.

Preparada de manera similar a la preparación 5. EM (M + H) m/z = 287,3.

179



Ejemplo 16

N-[1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-il)oxi]pirrolidin-3-il]-N-metilacetamida. Preparada de manera similar al ejemplo 1. EM (M + H) m/z =

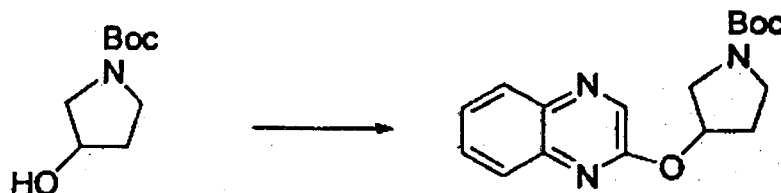
5 475,4



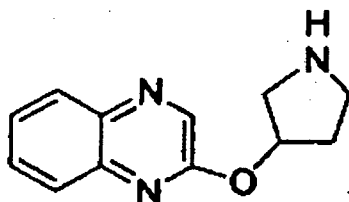
Preparación 22. Éster terc-butílico del ácido 3-hidroxipirrolidina-1-carboxílico. A 3-hidroxipirrolidina (10,00 g, 114,8 mmoles) y trietilamina (12,8 g, 17,6 ml) en cloruro de metileno (225 ml) a 0°C se añadió gota a gota durante 30 minutos di-terc-butildicarbonato (25,3 g, 115,9 mmoles). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El material orgánico se lavó después con cloruro amónico saturado, se secó mediante pase a través de un tapón de algodón, y se concentró. El residuo se

15 cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo aproximadamente 1:1 proporcionando el compuesto del título en una cantidad de 20,4 g (95%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 1,42 (s, 9H), 1,80 - 1,98 (m, 2H), 2,20 - 2,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,27 - 3,30 (m, 1H), 3,32 - 3,50 (m, 3H), 4,39 -

4,43 (m, 1H).



- Preparación 23. Éster terc-butílico del ácido 3-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidina-1-carboxílico. Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 3-hidroxipirrolidina-1-carboxílico (10,1 g, 54 mmoles), 2-quinoxalinol (11,8 g, 81 mmoles), trifenilfosfina (17,0 g, 64,8 mmoles), y dietilazodicarboxilato (DEAD; 11,3 g, 64,8 mmoles) se agitó en tetrahidrofurano (250 ml) durante 2 horas. Después la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en cloruro de metileno.
- 10 La solución orgánica se lavó secuencialmente con NaOH 1 N y ácido cítrico al 5%, y después se secó a través de algodón y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (3:1) proporcionó 15,4 g (91%) del compuesto del título en forma de un semisólido incoloro. EM (M + H) m/z = 316,2.



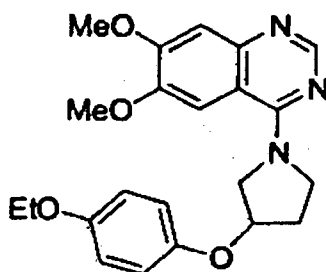
15

Preparación 24. 2-(pirrolidin-3-iloxi)quinoxalina Preparada de manera similar a la preparación 5.



Ejemplo 17

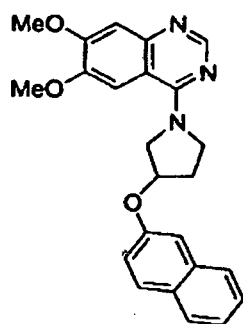
6,7-Dimetoxi-4-[3-(quinoxalin-2-iloxy)pirrolidin-1-il]quinazolina. Preparada de manera similar al ejemplo 1. Una mezcla de 2-(pirrolidin-3-iloxy)quinoxalina (10,5 g, 48,9 mmoles), 6,7-dimetoxi-4-cloroquinazolina (11,0 g, 48,9 mmoles), y carbonato de potasio (33,8 g, 244 mmoles) en THF (500 ml) y agua (100 ml) se calentó hasta 75°C durante 16 horas. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno. La solución se lavó con NaOH 1 N y se secó a través de un tapón de algodón. Después la solución se concentró y la espuma resultante marrón se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol 9:1 proporcionando 17,3 gramos de un polvo blanquecino. La trituración con acetato de etilo/metanol proporcionó 15,0 g de un polvo blanquecino. El sólido se suspendió en isopropanol y se trató con 1,0 equivalentes molares de ácido sulfúrico. Después de agitar durante toda una noche, se recogieron los sólidos mediante filtración proporcionando 18,0 g del compuesto del título en forma de un polvo blanco. Espectro de masas (M + H) m/z = 404,2.



Los siguientes ejemplos 18 - 40 se preparan de manera similar al ejemplo 17.

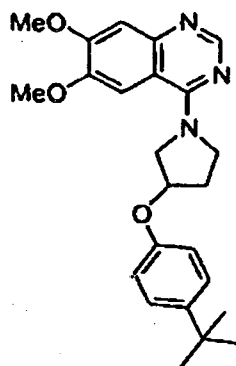
Ejemplo 18

- 5 4-[3-(4-etoxifenoxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina. EM (M + H)
m/z = 396,2.



Ejemplo 19

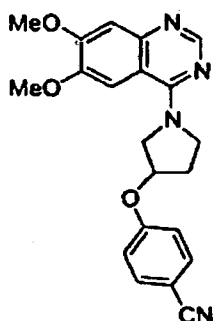
- 10 6,7-Dimetoxi-4-[3-(naftalen-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina. Espectro de
masas (M + H) m/z = 402,2.



Ejemplo 20

- 15 4-[3-(4-terc-butilfenoxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolina. Espectro

de masas (M + H) $m/z = 408,3$.



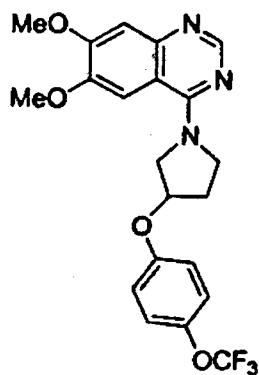
5

Ejemplo 21

4-[1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)pirrolidin-3-iloxi]benzonitrilo.

Espectro

de masas (M + H) $m/z = 377,1$.

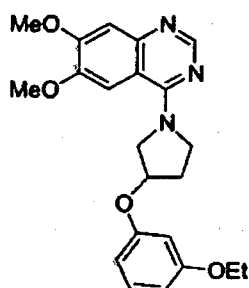


10

Ejemplo 22

6,7-Dimetoxi-4-[3-(4-trifluorometoxifenoxi)pirrolidin-1-il]quinazolina.

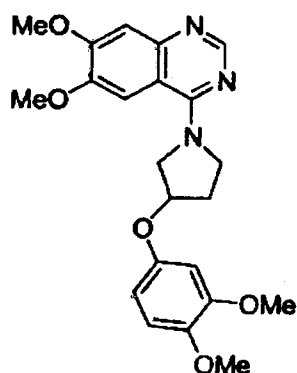
Espectro de masas (M + H) $m/z = 436,2$



Ejemplo 23

4-[3-(3-Etoxifenoxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina. Espectro de masas (M + H) m/z = 396,2.

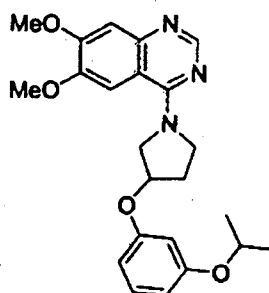
5



Ejemplo 24

4-[3-(3,4-Dimetoxifenoxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina. Espectro de masas (M + H) m/z = 412,2.

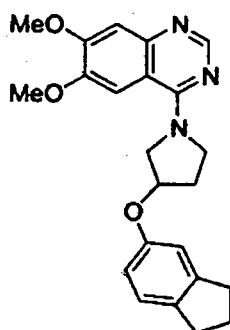
10



Ejemplo 25

4-[3-(3-Isopropoxifenoxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina. Espectro

5 de masas (M + H) m/z = 394,2.

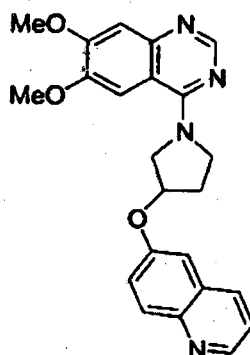


10

Ejemplo 26

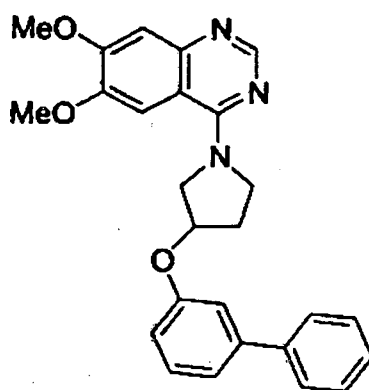
4-[3-(Indan-5-iloxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina. Espectro de

masas (M + H) m/z = 392,2.



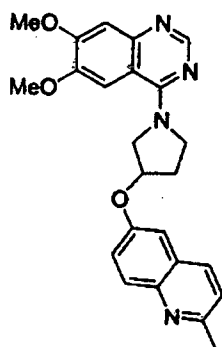
Ejemplo 27

6,7-Dimetoxi-4-[3-(quinolin-6-iloxy)pirrolidin-1-il]-quinazolina. Espectro de
5 masas (M + H) m/z = 403,2.



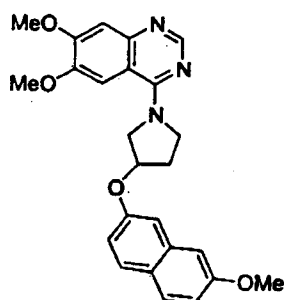
Ejemplo 28

10 4-[3-(Bifenil-3-iloxy)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina. Espectro de
masas (M + H) m/z = 428,2.

**Ejemplo 29**

6,7-Dimetoxi-4-[3-(2-metilquinolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina.

Espectro de masas (M + H) m/z = 417,2.

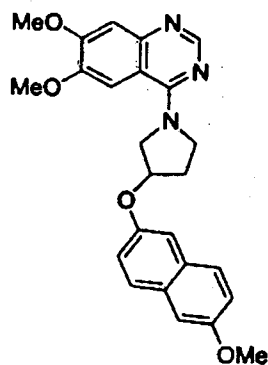


5

Ejemplo 30

6,7-Dimetoxi-4-[3-(7-metoxinaftalen-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina.

Espectro de masas (M + H) m/z = 432,2.

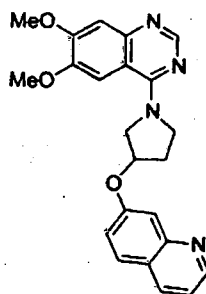


10

Ejemplo 31

6,7-Dimetoxi-4-[3-(6-metoxinaftalen-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina.

Espectro de masas (M + H) m/z = 432,2.

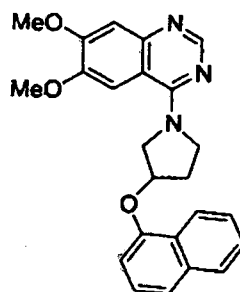


5

Ejemplo 32

6,7-Dimetoxi-4-[3-(quinolin-7-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina. Espectro de

masas (M + H) m/z = 403,2.

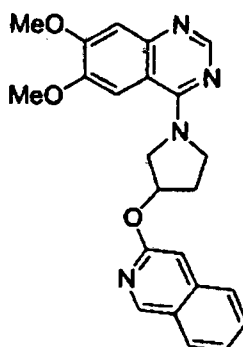


10

Ejemplo 33

6,7-Dimetoxi-4-[3-(naftalen-1-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina. Espectro de

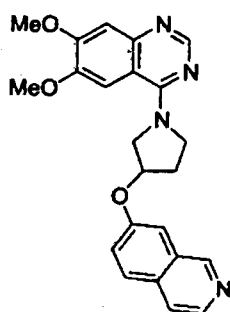
masas (M + H) m/z = 402,2.



Ejemplo 34

4-[3-(Isoquinolin-3-iloxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina. Espectro

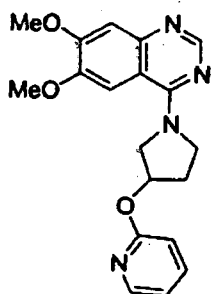
5 de masas (M + H) m/z = 403,2.



Ejemplo 35

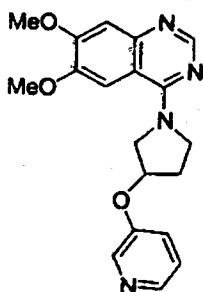
4-[3-(Isoquinolin-7-iloxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina. Espectro

de masas (M + H) m/z = 403,2.



Ejemplo 36

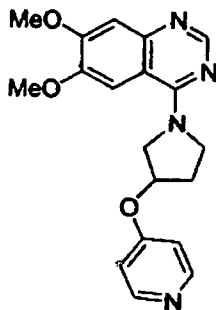
6,7-Dimetoxi-4-[3-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina. Espectro de masas (M + H) m/z = 353,1.



5

Ejemplo 37

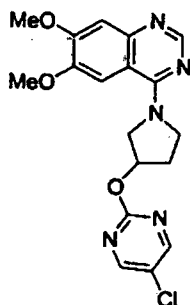
6,7-Dimetoxi-4-[3-(piridin-3-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina. Espectro de masas (M + H) m/z = 353,1.



10

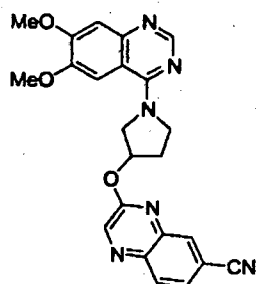
Ejemplo 38

6,7-Dimetoxi-4-[3-(piridin-4-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina. Espectro de masas (M + H) m/z = 353,2.

**Ejemplo 39**

4-[3-(5-Cloropirimidin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina.

Espectro de masas (M + H) m/z = 388,1.



5

Ejemplo 40

3-[1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)pirrolidin-3-iloxi]quinoxalina-6-

carbonitrilo. Espectro de masas (M⁺H) m/z = 429,2.

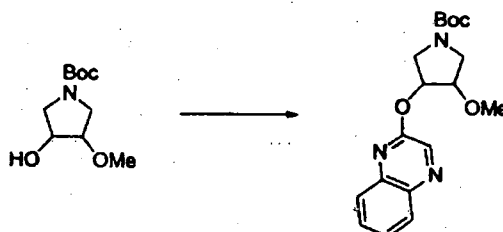
10



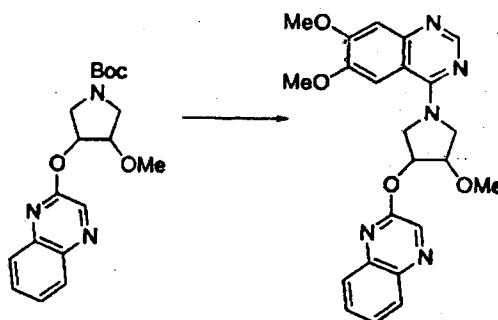
Preparación 25. Éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-4-metoxipirrolidina-
1-carboxílico. Al éster terc-butílico del ácido 6-oxa-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-

192

3-carboxílico (505 mg, 2,73 mmoles) en metanol (25 ml) se añadió ácido alcanfor sulfónico (317 mg, 1,36 mmoles). Después de agitar durante la noche la mezcla se repartió entre cloruro de metileno y agua. La parte orgánica se secó, se concentró y se cromatografió eluyendo con acetato de etilo/hexanos 4:6 proporcionando el compuesto del título.



Preparación 26. Éster terc-butílico del ácido 3-metoxi-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidina-1-carboxílico. Al éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-4-metoxipirrolidina-1-carboxílico (235 mg, 1,08 mmoles) y 2-cloroquinoxalina (213 mg, 1,29 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (51 mg, 1,29 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 horas, y después se repartió entre cloruro de metileno y agua. La parte orgánica se secó, se concentró y se cromatografió. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron.

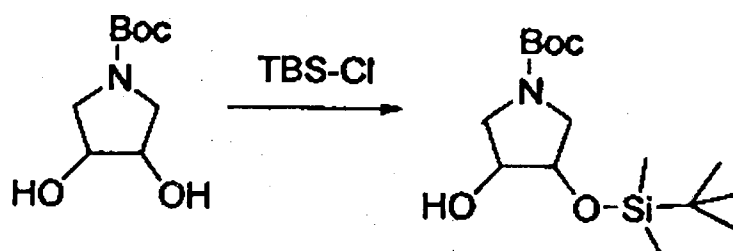


15

Ejemplo 41

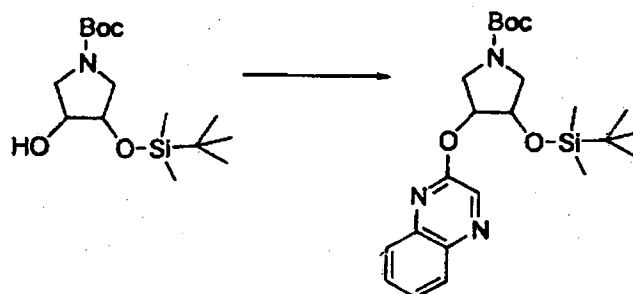
6,7-Dimetoxi-4-[3-metoxi-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina.

Al éster terc-butilico del ácido 3-metoxi-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidina-1-carboxílico (373 mg, 1,0 mmoles) se añadió cloruro de metileno (5 ml) y ácido trifluoroacético (5 ml). Después de 10 minutos, la solución se concentró a vacío, y se reconcentró otra vez en 5 ml de cloroformo. El residuo se disolvió en agua y se lavó con éter. La solución acuosa se basificó después con NaOH 1 N y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Los extractos se secaron y se concentraron. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y se añadió bicarbonato sódico saturado (5 ml) seguido de 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (1,08 mmoles, 242 mg). La mezcla resultante se calentó hasta 60°C durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre cloruro de metileno y agua. La parte orgánica se secó mediante paso través de un tapón de algodón y se concentró. El residuo se trató con HCl metanólico 4 M (0,75 ml, 3 mmoles). Después el volumen se redujo al 50% a vacío y la mezcla se agitó durante 1 hora. Los sólidos blancos se recogieron mediante filtración proporcionando 312 mg (75%) del compuesto del título en forma de su sal clorhidrato. Espectro de masas (M + H) m/z = 434,4.

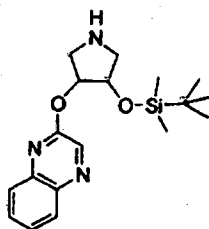


Preparación 27. Éster terc-butilico del ácido 3-(terc- butildimetilsilaniloxi)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxílico. Al éster terc-butilico del ácido 3,4-dihidroxipirrolidina-1-carboxílico (0,50 g, 2,46 mmoles) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente se añadió una dispersión al 60% de hidruro sódico en aceite mineral (108 mg, 2,71 mmoles). La mezcla se agitó durante 20 minutos.

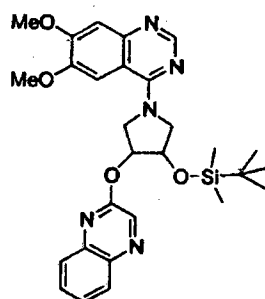
Después se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después la mezcla se concentró a vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno. La solución orgánica se lavó con ácido cítrico al 10%, se secó a través de algodón, y se concentró proporcionando 670 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.



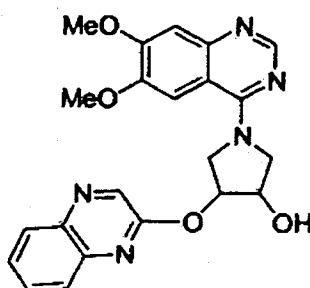
Preparación 28. Éster terc-butílico del ácido 3-(terc-butildimetilsilaniloxy)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidina-1-carboxílico. Una mezcla del éster terc-butílico del ácido 3-(terc-butildimetilsilaniloxy)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxílico (0,67 g, 2,11 mmoles), 2-quinoxalinol (0,46 g, 3,17 mmoles), trifenilfosfina (0,66 g, 2,54 mmoles), y dietilazodicarboxilato se agitó en tetrahidrofurano (20 ml) a 70°C durante 1 hora. Después la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en cloruro de metileno. Después la solución se lavó dos veces con NaOH 1 M, una vez con ácido cítrico al 5%, se secó a través de algodón, y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (9:1) proporcionó después 745 mg (79%) del compuesto del título en forma de un semisólido incoloro.



Preparación 29. 2-[4-(terc-butildimetilsilaniloxy)pirrolidin-3-iloxy]quinoxalina. Este compuesto se preparó de manera similar a la
5 preparación 5.



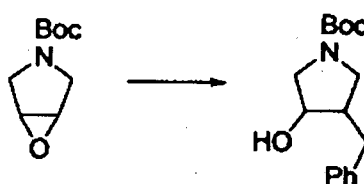
Preparación 30. 4-[3-(terc-butildimetilsilaniloxy)-4-(quinoxalin-2-iloxy)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina. Este compuesto se preparó de
10 manera similar al ejemplo 1.



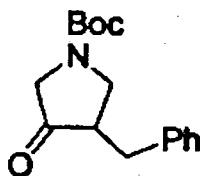
Ejemplo 42

1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxy)pirrolidin-3-ol. Una
solución de 4-[3-(terc-butildimetilsilaniloxy)-4-(quinoxalin-2-iloxy)pirrolidin-1-il]-

6,7-dimetoxiquinazolina en 25 ml de metanol y 10 ml de HCl 1 M se agitó a 60°C durante 1,5 horas. Después la solución se concentró y los sólidos se agitaron en forma de una suspensión en agua e isopropanol durante 16 horas. Después los sólidos se recogieron mediante filtración y se secaron a vacío proporcionando 480 mg de la sal clorhidrato del compuesto del título en forma de un polvo blanco. Espectro de masas (M + H) $m/z = 420,2$.



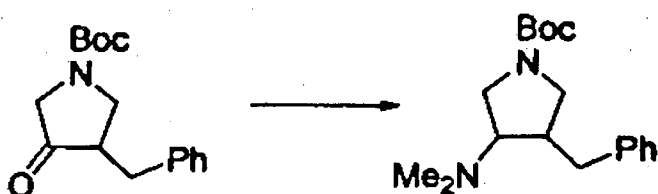
Preparación 31 Éster terc-butílico del ácido 3-bencil-4-hidroxipirrolidina-
 10 1-carboxílico. Al éster terc-butílico del ácido 6-oxa-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (1,32 g, 7,16 mmoles) se añadió una solución al 19% de bromuro de bencil magnesio en tetrahidrofurano (22,1 g, 21,5 mmoles). La mezcla se agitó durante 20 horas, y después se vertió en KHSO_4 0,5 M. La mezcla se extrajo tres veces con cloruro de metileno y los extractos combinados se secaron a
 15 través de algodón y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:1) proporcionó 459 mg (24%) del compuesto del título en forma de un aceite de color tostado.



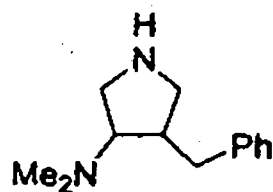
20 Preparación 32. Éster terc-butílico del ácido 3-bencil-4-oxopirrolidina-1-

M

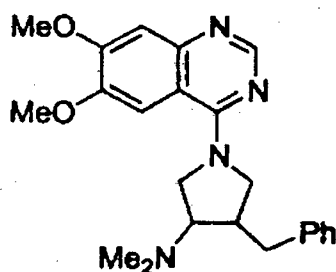
carboxílico. Al éster terc-butílico del ácido 3-bencil-4-hidroxipirrolidina-1-carboxílico (297 mg, 1,07 mmoles) y tamices moleculares de 4 ángstrom en cloruro de metileno (20 ml) se añadió clorocromato de piridinio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y después se filtró a través de Celita y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo 1:1 proporcionó 160 mg (54%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.



10 Preparación 33. Éster terc-butílico del ácido 3-bencil-4-
dimetilaminopirrolidina-1-carboxílico. Una solución comprendida por
 dimetilamina 2,0 M en tetrahidrofurano (1,48 ml, 2,96 mmoles), ácido acético
 (231 mg, 3,85 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (377 mg, 1,78 mmoles),
 y éster terc-butílico del ácido 3-bencil-4-oxopirrolidina-1-carboxílico (163 mg,
 15 0,59 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se
 diluyó con NaOH 1 M y se agitó durante 1,5 horas. Después la mezcla se
 extrajo tres veces con cloruro de metileno y los extractos combinados se
 secaron después y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice
 eluyendo con acetato de etilo / hexanos 3: 1 proporcionó 92 mg del compuesto
 20 del título en forma de un aceite incoloro.



Preparación 34. (4-Bencilpirrolidin-3-il)dimetilamina. Preparada de manera similar a la preparación 5.



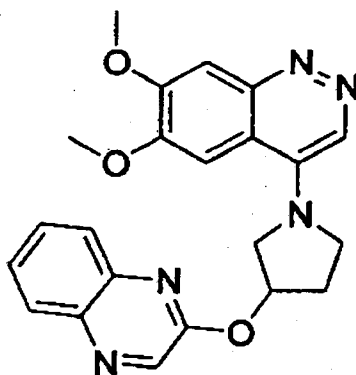
5

Ejemplo 43

[4-Bencil-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il]dimetilamina.

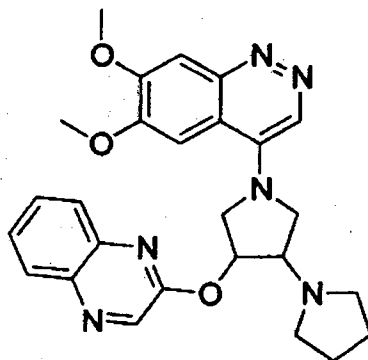
Preparada de manera similar al ejemplo 1. Espectro de masas ($M^+ H$) $m/z =$

10 393,4.



Ejemplo 44

6,7-Dimetoxi-4-[3-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]cinnolina. Preparada de manera similar al ejemplo 1, sustituyendo 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina por 4-cloro-6,7-dimetoxicinnolina. EM: (M + H) m/z = 404,3.

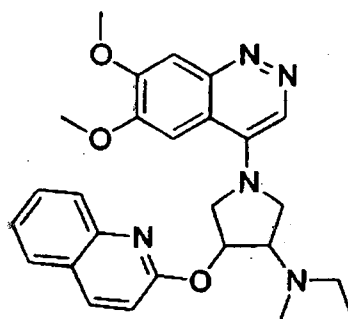


5

Ejemplo 45

6,7-Dimetoxi-4-[4'-(quinoxalin-2-iloxi)-[1,3']bipirrolidinil-1'-il]cinnolina.

Preparada de manera similar al ejemplo 1, sustituyendo 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina por 4-cloro-6,7-dimetoxicinnolina. EM: (M + H) m/z = 473,1.



Ejemplo 46

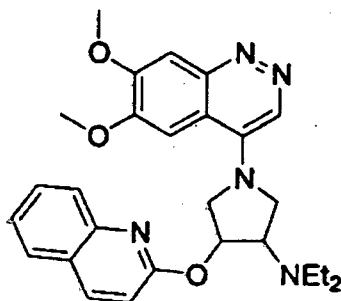
[1-(6,7-Dimetoxicinnolin-4-il)-4-(quinolin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]etilmetilamina.

Preparada de manera similar al ejemplo 1, sustituyendo 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina por 4-cloro-6,7-dimetoxicinnolina. EM: (M + H)

15

200

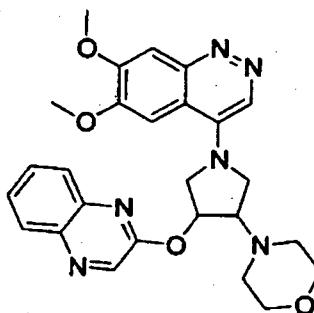
$m/z = 460,4$.



Ejemplo 47

5 [1-(6,7-Dimetoxicinnolin-4-il)-4-(quinolin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]dietilamina.

Preparada de manera similar al ejemplo 1, sustituyendo 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina por 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina. EM: (M^+H) $m/z = 474,4$.

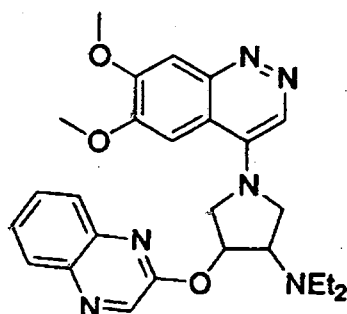


Ejemplo 48

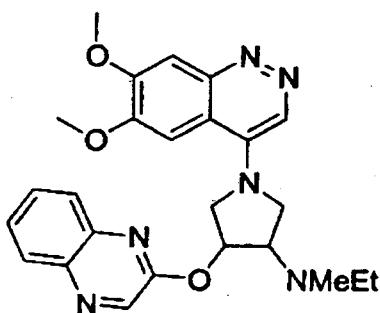
10 6,7-Dimetoxi-4-[3-morfolin-4-il-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]cinnolina.

Preparada de manera similar al ejemplo 1, sustituyendo 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina por 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina. EM: $(M + H)$ $m/z = 489,4$.

201

**Ejemplo 49**

[1-(6,7-Dimetoxicinnolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]dietilamina. Preparada de manera similar al ejemplo 1, sustituyendo 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina por 4-cloro-6,7-dimetoxiciinnolina. EM: (M + H) m/z = 475,4.

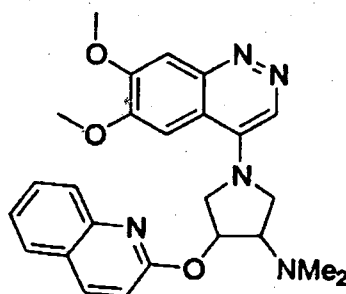


10

Ejemplo 50

[1-(6,7-Dimetoxicinnolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]etilmetilamina. Preparada de manera similar al ejemplo 1, sustituyendo 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina por 4-cloro-6,7-dimetoxiciinnolina. EM: (M + H) m/z = 461,4.

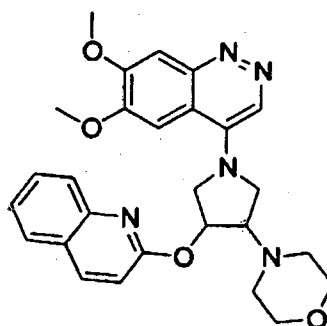
202



Ejemplo 51

[1-(6,7-Dimetoxicinnolin-4-il)-4-(quinolin-2-iloxi)pirrolidin-3-

- 5 il]dimetilamina. Preparada de manera similar al ejemplo 1, sustituyendo 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina por 4-cloro-6,7-dimetoxicinnolina. EM: (M + H) m/z = 446,4.



10

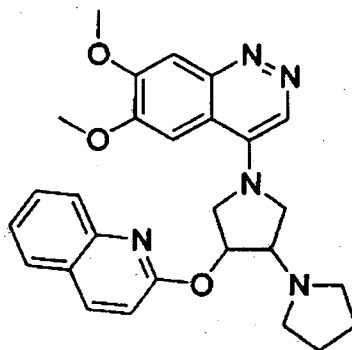
Ejemplo 52

6,7-Dimetoxi-4-[3-morfolin-4-il-4-(quinolin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]cinnolina.

Preparada de manera similar al ejemplo 1, sustituyendo 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina por 4-cloro-6,7-dimetoxicinnolina. EM: (M + H) m/z = 488,4.

15

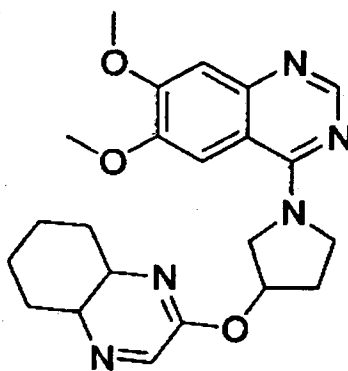
203



Ejemplo 53

5 6,7-Dimetoxi-4-[4'-(quinolin-2-iloxi)[1,3']bipirrolidin-1'-il]cinnolina.

Preparada de manera similar al ejemplo 1, sustituyendo 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina por 4-cloro-6,7-dimetoxicinnolina. EM: (M + H) m/z = 472,4.

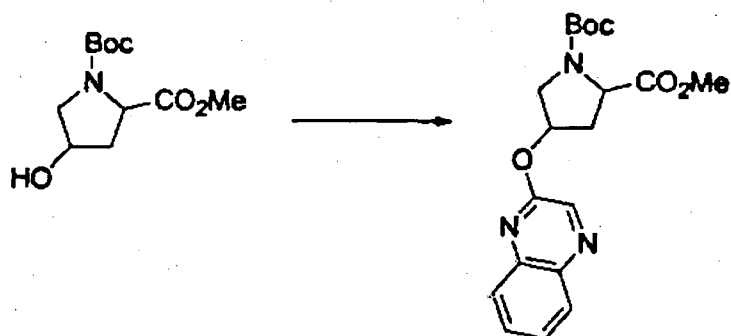


10

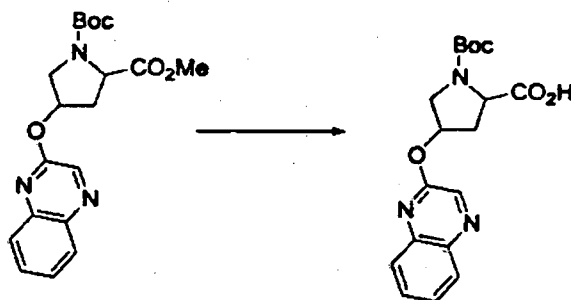
Ejemplo 54

4-[3-(4a,5,6,7,8,8a-hexahidroquinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina. Preparada de manera similar al ejemplo 1. EM: (M + H) m/z = 408,2.

209

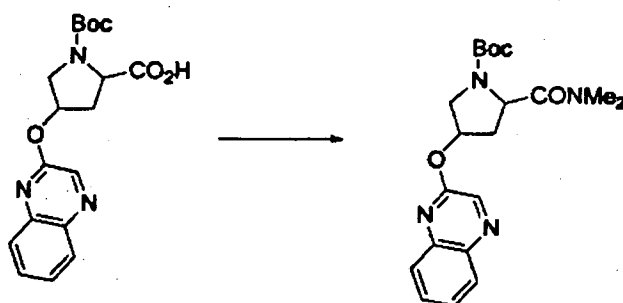


Preparación 35. 1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido 4-(Quinoxalin-2-iloxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico. Una mezcla del 1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido 4-hidroxipirrolidina-1,2- dicarboxílico (5,0 g, 20,4 mmoles), 2-quinoxalinol (4,47 g, 30,6 mmoles), trifenilfosfina (6,42 g, 24,5 mmoles), y dietilazodicarboxilato (4,26 g, 24,5 mmoles) en THF (100 ml) se agitó a 70°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió, se disolvió en cloruro de metileno, se lavó dos veces con NaOH 1 N y una vez con ácido cítrico al 5%, se secó y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos / acetato de etilo (3:1) proporcionó 7,09 g (93%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo. EM (M + H) = 374,1.



Preparación 36. Éster 1-terc-butílico del ácido 4-(quinoxalin-2-

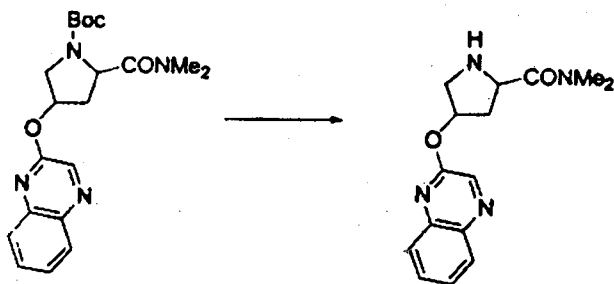
iloxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico. Al 1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido 4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidina-1,2- dicarboxílico (495 mg, 1,33 mmoles) en metanol (10 ml) a temperatura de baño de hielo se añadió NaOH 1 N (20 ml). La solución se agitó durante 3 días, y después se acidificó con ácido cítrico al 10%. La solución se extrajo tres veces con cloruro de metileno y los extractos combinados se secaron mediante pase a través de un tapón de algodón y se concentró. El residuo se cristalizó en hexanos / acetato de etilo 10:1 proporcionando 318 mg del compuesto del título en forma de un polvo blanco.



10

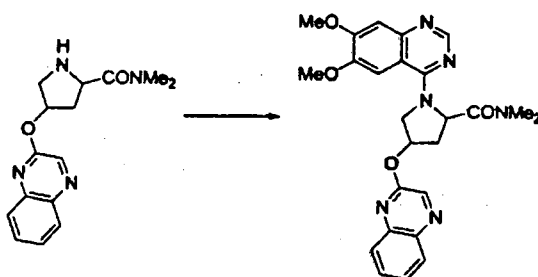
Preparación 37. Éster terc-butilico del ácido 2-dimetilcarbamoil-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidina-1-carboxílico. Al éster 1-terc-butilico del ácido 4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (145 mg, 0,404 mmoles), trietilamina (43 mg, 0,424 mmoles), y dimetilamina (0,505 mmoles; 252 μ l de una solución 2 M en THF) en cloruro de metileno (8 ml) se le añadió anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico al 50% p/p (283 mg, 0,444 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días, y después se inactivó con NaOH 1 N y se agitó vigorosamente durante 1 hora. El material orgánico se retiró, se secó a través de algodón, y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno / metanol (98:2) proporcionó 115 mg (74%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

206



Preparación 38. Dimetilamida del ácido 4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidina-2-

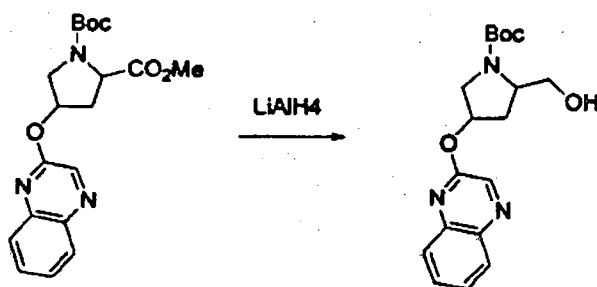
5 carboxílico. Preparada de manera similar a la preparación 5.



Ejemplo 55

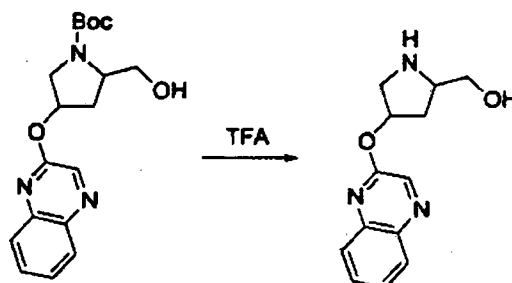
Dimetilamida del ácido 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidina-2- carboxílico. Preparada de manera similar al ejemplo 1. EM (M

10 + H) $m/z = 475,3$.



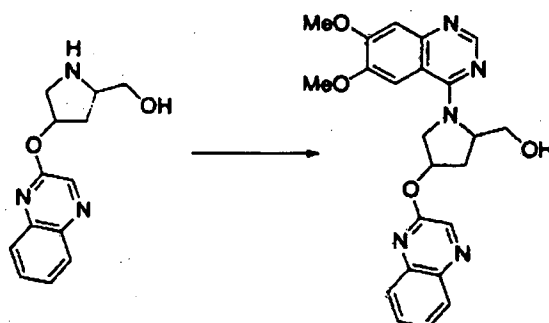
207

Preparación 39. Éster terc-butílico del ácido 2-hidroximetil-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidina-1-carboxílico. Al 1-terc-butiléster 2-metil éster del ácido 4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidina-1,2- dicarboxílico (956 mg, 2,56 mmoles) en 50 ml de tetrahidrofurano a -78°C se añadió gota a gota una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en éter (5,12 ml, 5,12 mmoles). La mezcla se agitó mientras se calentaba lentamente hasta 0°C durante 4 horas. La reacción se agitó bien durante la adición secuencial de 195 µl de agua, 195 µl de NaOH 1 N, y 585 µl de agua. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se retiraron los sólidos mediante filtración a través de celita. La concentración del filtrado proporcionó 980 mg del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo claro.



Preparación 40. Trifluoroacetato de [4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-2-il]metanol. Una muestra del éster terc-butílico del ácido 2-hidroximetil-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidina-1-carboxílico (500 mg, 1,45 mmoles) se agitó en cloruro de metileno (40 ml) y ácido trifluoroacético (4 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró después a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color púrpura.

208

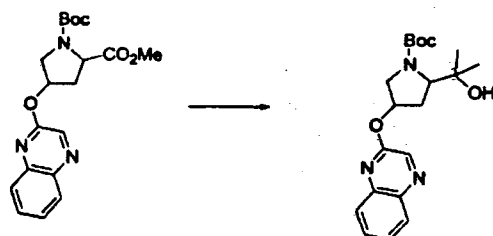


Ejemplo 56

Clorhidrato de [1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-2-il]metanol. Una mezcla de trifluoroacetato de [4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-2-il]metanol (355 mg, 1,45 mmoles), 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (326 g, 1,45 mmoles), y carbonato potásico (600 mg, 4,35 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) y agua (25 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas, y después se concentró, se diluyó con bicarbonato sódico saturado, y se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Los extractos combinados se

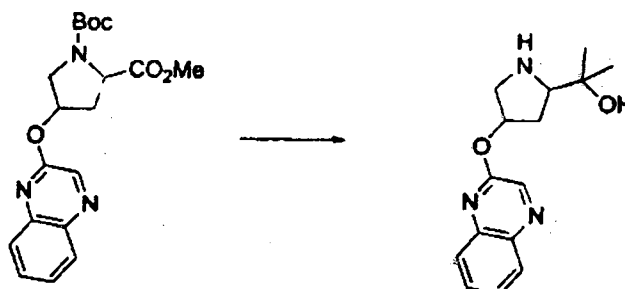
10 secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno / metanol (9:1) proporcionó 314 mg de un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en 2-propanol, y se añadió 1,0 equivalente de HCl concentrado. La mezcla se concentró y el residuo cristalizó en acetato de etilo / isopropanol

15 proporcionando 197 mg del compuesto del título en forma de un polvo blanquecino. EM (M + H) m/z = 434,2.



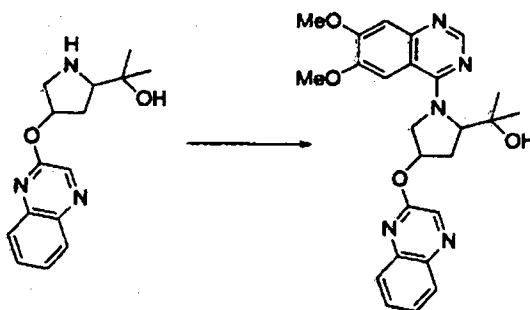
269

Preparación 41. Éster terc-butílico del ácido 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidina-1-carboxílico. A una mezcla agitada del 1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido 4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidina-1,2-dicarboxílico (1,01 g, 2,61 mmoles) en THF (25 ml) a -78°C se añadió una solución de bromuro de metil magnesio 3,0 M en éter dietílico (1,00 ml), gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 hora, y después se calentó hasta temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se repartió después entre éter y agua, y la parte orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos / acetato de etilo (3:2) proporcionó 520 mg (51%) del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo claro.



Preparación 42. 2-[4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-2-il]propan-2-ol.

Preparado de manera similar a la preparación 5.



20

Ejemplo 57

Clorhidrato de 2-[1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-2-il]propan-2-ol. Una mezcla de 2-[4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-2-il]propan-2-ol, 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina, y carbonato de potasio se
5 agitó en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (5 ml) a 70°C durante 16 horas. Se añadió tolueno y la mezcla se calentó hasta 100°C durante 6 días. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se diluyó con NaHCO₃ saturado, y se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Los extractos combinados se secaron mediante pase a través de un tapón de algodón y se concentraron. La
10 cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno / metanol (9:1) proporcionó 250 mg de un sólido de color marrón claro. Éste se suspendió en acetato de etilo y los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró y se cromatografió de nuevo, eluyendo con acetato de etilo / metanol (95:5) proporcionando 97 mg de un aceite amarillo claro. El aceite se disolvió
15 en 2-propanol, y se añadió 1,0 equivalente de HCl. La concentración produjo el compuesto del título en forma de un polvo amarillo. EM (M + H) m/z = 462,3.

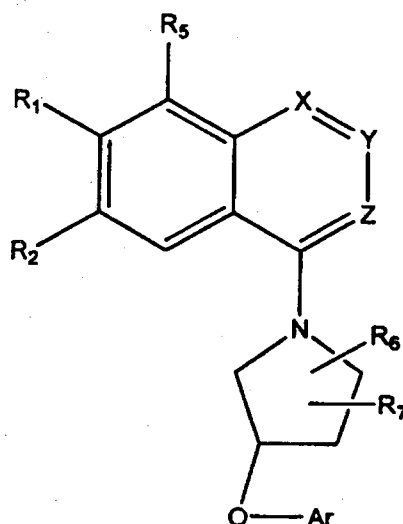
La invención descrita y reivindicada en esta memoria descriptiva no está limitada en alcance por las realizaciones específicas descritas en esta memoria descriptiva, ya que estas realizaciones se proponen como ilustraciones de
20 varios aspectos de la invención. Cualesquiera realizaciones equivalentes se pretende que estén dentro del alcance de esta invención. De hecho, diversas modificaciones de la invención además de las mostradas y descritas en esta memoria descriptiva serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior. Tales modificaciones también se pretende que caigan
25 dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

ul

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de fórmula I:



o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo,

- en la que X , Y y Z son cada uno de ellos independientemente CH o N
 10 con la condición de que al menos uno o dos de X , Y y Z sean N , pero no los tres, y con la condición de que Y y Z no sean ambos N ;

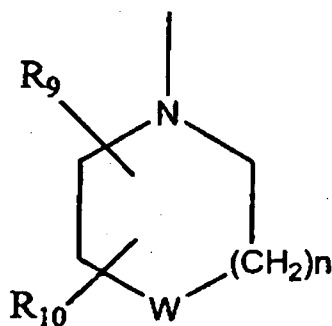
- en la que R_1 , R_2 y R_5 son independientemente H , halógeno, $C\equiv N$, $-COOH$, $-COOR_3$, $-CONR_3R_4$, COR_3 , $-NR_3R_4$, $-NHCOR_3$, $-OH$, arilo ($C_6 - C_{10}$), heteroarilo de 5 a 7 miembros, alquilo ($C_1 - C_6$), haloalquilo ($C_1 - C_6$), alquenilo ($C_2 - C_6$), alquinilo ($C_2 - C_6$), $-O$ -alquilo ($C_1 - C_6$), $-O$ -alquenilo ($C_2 - C_6$) o
 15 cicloalquilo ($C_3 - C_8$); o cuando R_1 , R_2 y R_5 son independientemente $-O$ -alquilo ($C_1 - C_6$), $-O$ -alquenilo ($C_2 - C_6$), alquilo ($C_1 - C_6$), alquenilo ($C_2 - C_6$) o alquinilo

22

(C₂ - C₆), R₁ y R₂ o R₁ y R₅ pueden opcionalmente estar conectados para formar un anillo de 5 a 8 miembros;

en la que R₃ y R₄ son independientemente H, alquilo (C₁ - C₆) o arilo (C₆ - C₁₀) estando dicho arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C₁ - C₆);

en la que R₆ y R₇ son cada uno de ellos independientemente H, halógeno, -COOR₃, -CONR₃R₄, -COR₄, NR₃R₄, -NHCOR₃, -OH, -alquilenos (C₁ - C₆)-OH, -NHCOOR₃, -CN, -HNCONHR₄, alquilo (C₁ - C₆), alcoxi (C₂ - C₆), arilo (C₆ - C₁₀) o



10

en la que n es 0 ó 1;

W es carbono, oxígeno o NR₈, en el que R₈ es hidrógeno o alquilo (C₁ - C₆), y cuando W es carbono, puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, -C≡N, -COOH, -COOR₃, -CONR₃R₄, -COR₃, -NR₃R₄, -NHCOR₃, -OH, arilo (C₆ - C₁₀), heteroarilo de 5 a 7 miembros, alquilo (C₁ - C₆), haloalquilo (C₁ - C₆), alquenilo (C₂ - C₆), alquinilo (C₂ - C₆), -O-alquilo (C₁ - C₆), -O-alquenilo (C₂ - C₆) o cicloalquilo (C₃ - C₈);

en la que R₉ y R₁₀ son independientemente hidrógeno o alquilo (C₁ - C₈);

o R_9 y R_{10} se pueden opcionalmente combinar para formar un anillo cíclico;

en la que Ar es fenilo, naftilo, o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, dicho heteroarilo está opcionalmente condensado a un grupo benzo, y dicho heteroarilo contiene entre uno y cuatro heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que dicho anillo heteroarilo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes, y en la que cada uno de anillos fenilo, naftilo, heteroarilo, o heteroarilo benzocondensado antes mencionados puede estar opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo ($C_1 - C_8$), cloro-, bromo-, yodo, fluoro-, hidroxialquilo($C_1 - C_8$)-, alcoxi ($C_1 - C_8$)- alquilo ($C_1 - C_8$)-, hidroxicicloalquilo($C_3 - C_8$)-, cicloalquilo($C_3 - C_8$), cicloalcoxi($C_3 - C_8$)-, alcoxi ($C_1 - C_8$)-cicloalquilo ($C_3 - C_8$)-, heterocicloalquilo (de 3 - 8 miembros), hidrox heterocicloalquilo (3 a 8 miembros), y alcoxi($C_1 - C_8$)- heterocicloalquilo (3 a 8 miembros), en los que dicho alquilo, alcoxi y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y tres halos y en los que cada resto cicloalquilo o heterocicloalquilo ($C_3 - C_8$) pueden estar independientemente sustituidos con entre uno y tres grupos alquilo ($C_1 - C_6$) o bencilo; o

en la que Ar es un anillo heteroarilo de 5- a 6 miembros, dicho heteroarilo está condensado a un grupo imidazo, pirido, pirimido, pirazo, piridazo, o pirrolo, y dicho heteroarilo contiene entre uno y cuatro heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que dicho anillo heteroarilo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes, y en la que cada uno de los anillos heteroarilo

219

condensados antes mencionados puede estar opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo ($C_1 - C_8$), cloro-, bromo-, yodo, fluoro-, haloalquilo($C_1 - C_8$), hidroxialquilo ($C_1 - C_8$)-, alcoxi ($C_1 - C_8$)-alquilo ($C_1 - C_8$)-, hidroxicicloalquilo($C_3 - C_8$)-, 5 cicloalquilo($C_3 - C_8$), cicloalcoxi ($C_3 - C_8$)-, alcoxi ($C_1 - C_8$)-cicloalquilo ($C_3 - C_8$)-, heterocicloalquilo (de 3 - 8 miembros), hidroxil heterocicloalquilo (3 a 8 miembros), y alcoxi($C_1 - C_8$)-heterocicloalquilo (3 a 8 miembros), en los que cada cicloalquilo ($C_3 - C_8$) o resto heterocicloalquilo puede estar independientemente sustituido con entre uno y tres grupos alquilo ($C_1 - C_6$) o 10 bencilo; o

cuando Ar es anillo fenilo, naftilo, o heteroarilo, cada anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre (a) lactona formada a partir de $-(CH_2)_tOH$ con un orto $-COOH$, en el que t es uno, dos o tres; (b) $-CONR_{14}R_{15}$, en el que R_{14} y R_{15} se 15 seleccionan independientemente entre alquilo ($C_1 - C_8$) y bencilo, o R_{14} y R_{15} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heteroalquilo de 5- a 7- miembros que puede contener entre cero y tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno además del nitrógeno del grupo $-CONR_{14}R_{15}$, en el que cuando cualquiera de dichos heteroátomos es 20 nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con alquilo ($C_1 - C_8$) o bencilo, con la condición de que dicho anillo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes; o (c) $-(CH_2)_vNCOR_{14}R_{15}$ en el que v es cero, uno, dos o tres y $-COR_{14}R_{15}$ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de lactama de 4- a 6 miembros.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que X y Z son cada uno N, R₁ y R₂ son cada uno O-alquilo(C₁-C₄) y R₅ es H.
- 5 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar es fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por -O-alquilo(C₁-C₅), -alquilo(C₁-C₅), CN, hidroxilo, fenilo y -O-alquilo(C₁-C₅) sustituido con 1 a 3 halógenos.
- 10 4. El compuesto de la reivindicación 3 en el que Ar es fenilo sustituido con trifluorometoxi.
- 5 5. El compuesto de la reivindicación 1 en el que Ar es naftilo o naftilo sustituido con -O-alquilo(C₁-C₅).
- 15 6. El compuesto de la reivindicación 1 en el que Ar es quinoxalinilo, quinolinilo o isoquinolinilo.
- 20 7. El compuesto de la reivindicación 1 en el que uno o ambos de R₆ y R₇ es metoxi o en el que uno o ambos de R₆ y R₇ es -NR₃R₄.
- 25 8. El compuesto de la reivindicación 1 en el que dicho grupo heteroarilo es un grupo heteroarilo o heteroarilo benzo condensado seleccionado entre piridinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo,

216

isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, purinilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, dihidroquinolilo, tetrahydroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, benzofurilo, furopiridinilo, pirrolopirimidinilo, y azaindolilo.

9. El compuesto de la reivindicación 2 en el que R₁ y R₂ son cada uno metoxi.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo constituido por:

4-[3-Alil-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina;

6,7-Dimetoxi-4-[3-propil-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;

Éster etílico del ácido 1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-3-metil-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-3-carboxílico

6,7-Dimetoxi-4-[3-metil-3-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;

[1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-3-

il]isopropilmetilamina;

[1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-3-

il]dietilamina;

[1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-3-

il]etilmetilamina;

[1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-3-

27

- il]dimetilamina;
 [1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinolin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]dimetilamina;
 [1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinolin-3-iloxi)pirrolidin-3-il]dimetilamina;
 5 il]dimetilamina;
 6,7-Dimetoxi-4-[4'-(quinoxalin-2-iloxi)-[1,3']bipirrolidinil-1'-il]quinazolina;
 6,7-Dimetoxi-4-[3-morfolin-4-il-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;
 6,7-Dimetoxi-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;
 10 il]metilamina;
 N-[1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]-N-metilacetamida;
 15 6,7-Dimetoxi-4-[3-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;
 4-[3-(4-Etoxfenoxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina;
 6,7-Dimetoxi-4-[3-(naftalen-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;
 4-[3-(4-*terc*-Butilfenoxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina;
 4-[1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)pirrolidin-3-iloxi]benzonitrilo;
 20 6,7-Dimetoxi-4-[3-(4-trifluorometoxifenoxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;
 4-[3-(3-Etoxfenoxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina;
 4-[3-(3,4-Dimetoxifenoxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina;
 4-[3-(3-Isopropoxifenoxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina;
 4-[3-(Indan-5-iloxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina;
 25 6,7-Dimetoxi-4-[3-(quinolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;

- N4-[3-(Bifenil-3-iloxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina;
 6,7-Dimetoxi-4-[3-(2-metilquinolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;
 6,7-Dimetoxi-4-[3-(7-metoxinaftalen-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;
 6,7-Dimetoxi-4-[3-(6-metoxinaftalen-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;
 5 6,7-Dimetoxi-4-[3-(quinolin-7-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;
 6,7-Dimetoxi-4-[3-(naftalen-1-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;
 4-[3-(Isoquinolin-3-iloxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina;
 4-[3-(Isoquinolin-7-iloxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina;
 6,7-Dimetoxi-4-[3-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;
 10 6,7-Dimetoxi-4-[3-(piridin-3-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;
 6,7-Dimetoxi-4-[3-(piridin-4-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina;
 4-[3-(5-Cloropirimidin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina;
 Éster terc-butilico del ácido 3-[1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)pirrolidin-3-iloxi]quinoxalina-6-carbonitrilo;
 15 6,7-Dimetoxi-4-[3-metoxi-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]quinazolina.tetrahidrofurano (pirrolidin-3-iloxi)quinoxalina.;
 1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-3-ol;
 [4-Bencil-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il]dimetilamina;
 6,7-Dimetoxi-4-[3-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]cinnolina;
 20 6,7-Dimetoxi-4-[4'-(quinoxalin-2-iloxi)-[1,3']bipirrolidinil-1'-il]cinnolina;
 [1-(6,7-Dimetoxicinnolin-4-il)-4-(quinolin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]etilmetilamina;
 [1-(6,7-Dimetoxicinnolin-4-il)-4-(quinolin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]dietilamina;
 6,7-Dimetoxi-4-[3-morfolin-4-il-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]cinnolina;
 25 il]cinnolina;

[1-(6,7-Dimetoxicinnolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]dietilamina;

[1-(6,7-Dimetoxicinnolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]etilmetilamina;

5 [1-(6,7-Dimetoxicinnolin-4-il)-4-(quinolin-2-iloxi)pirrolidin-3-il]dimetilamina;

6,7-Dimetoxi-4-[3-morfolin-4-il-4-(quinolin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]cinnolina;

6,7-Dimetoxi-4-[4'-(quinolin-2-iloxi)[1,3']bipirrolidinil-1'-il]cinnolina;

4-[3-(4a^a,5,6,7,8,8a-Hexahidroquinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]-6,7-

10 dimetoxiquinazolina;

Dimetilamida del ácido 1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidina-2-carboxílico;

Clorhidrato de [1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-2-il]metanol; y

15 Clorhidrato de 2-[1-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-4-(quinoxalin-2-iloxi)pirrolidin-2-il]propan-2-ol.

11. Una composición farmacéutica para tratar trastornos sicóticos, trastornos alucinatorios y psicosis inducida por drogas; trastornos de ansiedad, trastornos de movimiento, trastornos de ánimo, trastornos neurodegenerativos y adicción a drogas, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 eficaz en el tratamiento de dicho trastorno o afección.

25 12. Un procedimiento de tratamiento de un trastorno seleccionado entre

5 trastornos sicóticos, trastornos alucinatorios y psicosis inducida por drogas; trastornos de ansiedad, trastornos de movimiento, trastornos de ánimo, y trastornos neurodegenerativos, dicho procedimiento comprende la administración de una cantidad de un compuesto de la reivindicación 1 eficaz en el tratamiento de dicho trastorno.

- 10 13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que dicho trastorno se selecciona entre el grupo constituido por: demencia, enfermedad de Alzheimer, demencia multi - infarto, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con drogas, demencia asociada a tumores intracraneales o trauma cerebral, demencia asociada a enfermedad de Huntington, o enfermedad de Parkinson, o demencia relacionada con SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno de estrés postraumático; retraso mental; un trastorno de aprendizaje, por
- 15 ejemplo trastorno de lectura, trastorno de matemáticas, o un trastorno de expresión escrita; trastorno de déficit de atención/hiperactividad; deterioro cognitivo relacionado con la edad, episodio depresivo mayor de tipo suave, moderado o grave; un episodio de ánimo maníaco o mixto; un episodio de ánimo hipomaníaco; un episodio depresivo con características atípicas; un
- 20 episodio depresivo con características melancólicas; un episodio depresivo con características catatónicas; un episodio de ánimo con comienzo después del parto; depresión después de apoplejía; trastorno depresivo mayor; trastorno distímico; trastorno depresivo menor; trastorno disfórico premenstrual; trastorno depresivo post -
- 25

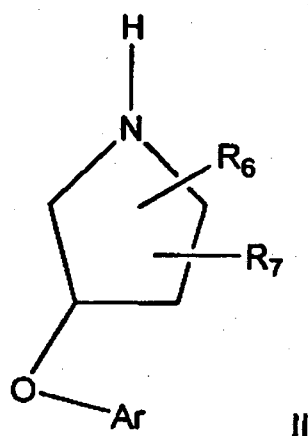
221

5 sicótico de esquizofrenia; un trastorno depresivo mayor
superimpuesto sobre un trastorno sicótico que comprende un
trastorno alucinatorio o esquizofrenia; un trastorno bipolar que
comprende trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno
ciclotímico, enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington;
demencia, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto,
demencia relacionada con SIDA, demencia frontotemporal;
neurodegeneración asociada a trauma cerebral; neurodegeneración
asociada a apoplejía; neurodegeneración asociada a infarto cerebral;
10 neurodegeneración inducida por hipoglucemia; neurodegeneración
asociada a convulsiones epilépticas; neurodegeneración asociada a
envenenamiento por neurotoxinas; atrofia multisistémica, de tipo
paranoide, desorganizado, catatónico, indiferenciado o residual;
trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo de tipo
15 alucinatorio o el tipo depresivo; trastorno alucinatorio; trastorno
sicótico inducido por sustancias, psicosis inducida por alcohol,
anfetamina, cannabis, cocaína, halucinógenos, inhalantes, opioides,
o fenciclidina; trastorno de personalidad de tipo paranoide; y
trastorno de personalidad de tipo esquizoide.

20

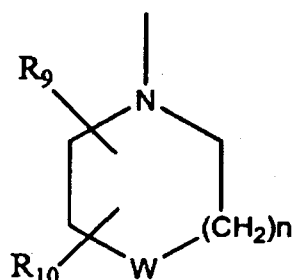
14. Un compuesto que tiene la fórmula

222



en la que R_6 y R_7 son cada uno de ellos independientemente H, halógeno, $-\text{COOR}_3$, $-\text{CONR}_3\text{R}_4$, $-\text{COR}_4$, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NHCOR}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{HNCOOR}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{HNCONHR}_4$, alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), $-\text{O}$ -alquilo ($\text{C}_2 - \text{C}_6$), arilo ($\text{C}_6 - \text{C}_{10}$) o

5



en la que n es 0 ó 1;

W es carbono, oxígeno o NR_8 , en el que R_8 es hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), y cuando W es carbono, puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, $\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_3$, $-\text{CONR}_3\text{R}_4$, $-\text{COR}_3$, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NHCOR}_3$, $-\text{OH}$, arilo ($\text{C}_6 - \text{C}_{10}$), heteroarilo de 5 a 7 miembros, alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), haloalquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), alquenilo ($\text{C}_2 - \text{C}_6$), alquinilo ($\text{C}_2 - \text{C}_6$), $-\text{O}$ -alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), $-\text{O}$ -alquenilo ($\text{C}_2 - \text{C}_6$) o cicloalquilo ($\text{C}_3 - \text{C}_8$);

15 en la que R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_8$);

o R_9 y R_{10} se pueden opcionalmente combinar para formar un anillo cíclico;

en la que R_3 y R_4 son independientemente H, alquilo ($C_1 - C_6$) o arilo ($C_6 - C_{10}$) estando dicho arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo ($C_1 - C_6$);

en la que Ar es fenilo, naftilo, o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, dicho heteroarilo está opcionalmente condensado a un grupo benzo, y dicho heteroarilo contiene entre uno y cuatro heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que dicho anillo heteroarilo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos adyacentes átomos de azufre adyacentes, y en la que cada uno de anillos fenilo, naftilo, heteroarilo, o heteroarilo benzocondensado antes mencionados puede estar opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo ($C_1 - C_8$), cloro-, bromo-, yodo-, fluoro-, hidroxialquilo($C_1 - C_8$)-, alcoxi ($C_1 - C_8$)- alquilo ($C_1 - C_8$)-, hidroxicicloalquilo($C_3 - C_8$)-, cicloalquilo($C_3 - C_8$), cicloalcoxi($C_3 - C_8$)-, alcoxi ($C_1 - C_8$)-cicloalquilo ($C_3 - C_8$)-, heterocicloalquilo (de 3 - 8 miembros), hidrox heterocicloalquilo (3 a 8 miembros), y alcoxi($C_1 - C_8$)-heterocicloalquilo (3 a 8 miembros), en los que dicho alquilo, alcoxi y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y tres halos y en los que cada resto cicloalquilo o heterocicloalquilo ($C_3 - C_8$) pueden estar independientemente sustituidos con entre uno y tres grupos alquilo ($C_1 - C_6$) o bencilo; o

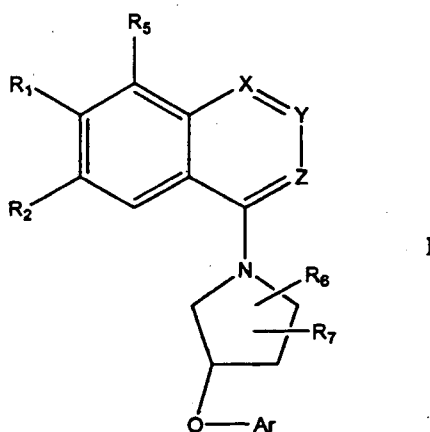
en la que Ar es un anillo fenilo, naftilo, heteroarilo o heteroarilo benzocondensado, pudiendo estar cada uno de dichos anillos opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente

entre fenilo, naftilo y un anillo de 5 a 6 miembros que contiene entre uno y cuatro heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que dicho anillo heteroarilo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes, y en la que cada uno de los sustituyentes fenilo, naftilo o heteroarilo seleccionados independientemente puede estar a su vez sustituido con entre uno y tres sustituyentes alquilo ($C_1 - C_8$) o cicloalquilo ($C_3 - C_8$), donde ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, purinilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, dihidroquinolilo, tetrahydroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, benzofurilo, fuopiridinilo, pirrolopirimidinilo, y azaindolilo;

cuando Ar es un anillo fenilo, naftilo, o heteroarilo, cada anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre (a) lactona formada a partir de $-(CH_2)_tOH$ con un orto $-COOH$, en el que t es uno, dos o tres; (b) $-CONR^{14}R^{15}$, en el que R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre alquilo ($C_1 - C_8$) y bencilo, o R^{14} y R^{15} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heteroalquilo de 5- a 7- miembros que pueden contener entre cero y tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno además del nitrógeno del grupo $-CONR^{14}R^{15}$, en el que cuando cualquiera de dichos heteroátomos es

nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con alquilo ($C_1 - C_8$) o bencilo, con la condición de que dicho anillo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes; o (c) $-(CH_2)_vNCOR_{14}R_{15}$ en el que v es cero, uno, dos o tres y $-COR_{14}R_{15}$ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de lactama de 4- a 6 miembros.

15. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula



10

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que X , Y y Z son cada uno de ellos independientemente CH o N con la condición de que al menos uno o dos de X , Y y Z sean N , pero no los tres, y con la condición de que Y y Z no sean ambos N ;

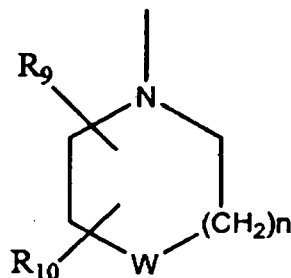
en la que R_1 , R_2 y R_5 son independientemente H , halógeno, $C\equiv N$, $-COOH$, $-COOR_3$, $-CONR_3R_4$, COR_3 , $-NR_3R_4$, $-NHCOR_3$, $-OH$, arilo ($C_6 - C_{10}$), heteroarilo de 5 a 7 miembros, alquilo ($C_1 - C_6$), alquenilo ($C_2 - C_6$), alquinilo (C_2

226

- C₆), -O-alquilo (C₁ - C₆), -O-alquenilo (C₂ - C₆) o cicloalquilo (C₃ - C₈); o cuando R₁, R₂ y R₅ son independientemente -O-alquilo (C₁ - C₆), -O-alquenilo (C₂ - C₆), alquilo (C₁ - C₆), alquenilo (C₂ - C₆) o alquinilo (C₂ - C₆), R₁ y R₂ o R₁ y R₅ pueden opcionalmente estar conectados para formar un anillo de 5 a 8 miembros;

en la que R₃ y R₄ son independientemente H, alquilo (C₁ - C₆) o arilo (C₆ - C₁₀) estando dicho arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C₁ - C₆);

en la que R₆ y R₇ son cada uno de ellos independientemente H, halógeno, -COOR₃, -CON R₃R₄, -COR₄, -NR₃R₄, -NHCOR₃, -OH, -alquilenilo (C₁ - C₆)-OH, -HNCOOR₃, -CN, -HNCONHR₄, alquilo (C₁ - C₆), alcoxi (C₂ - C₆), arilo (C₆ - C₁₀) o



en la que n es 0 ó 1;

W es carbono, oxígeno o NR₈, en el que R₈ es hidrógeno o alquilo (C₁ - C₆), y cuando W es carbono, puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, C≡N, -COOH, -COOR₃, -CONR₃R₄, -COR₃, -NR₃R₄, -NHCOR₃, -OH, arilo (C₆ - C₁₀), heteroarilo de 5 a 7 miembros, alquilo (C₁ - C₆), haloalquilo (C₁ - C₆), alquenilo (C₂ - C₆), alquinilo (C₂ - C₆), -O-alquilo (C₁ - C₆), -O-alquenilo (C₂ - C₆) o cicloalquilo (C₃ - C₈);

en la que R₉ y R₁₀ son independientemente hidrógeno o alquilo (C₁ - C₈);

227

o R_9 y R_{10} se pueden opcionalmente combinar para formar un anillo cíclico;

en la que Ar es fenilo, naftilo, o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, dicho heteroarilo está opcionalmente condensado a un grupo benzo, y dicho heteroarilo contiene entre uno y cuatro heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que dicho anillo heteroarilo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos adyacentes átomos de azufre adyacentes, y en la que cada uno de anillos fenilo, naftilo, heteroarilo, o heteroarilo benzocondensado antes mencionados puede estar opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo ($C_1 - C_8$), cloro-, bromo-, yodo-, fluoro-, hidroxialquilo($C_1 - C_8$)-, alcoxi ($C_1 - C_8$)- alquilo ($C_1 - C_8$)-, hidroxicicloalquilo($C_3 - C_8$)-, cicloalquilo($C_3 - C_8$), cicloalcoxi($C_3 - C_8$)-, alcoxi ($C_1 - C_8$)-cicloalquilo ($C_3 - C_8$)-, heterocicloalquilo (de 3 - 8 miembros), hidroxil heterocicloalquilo (3 a 8 miembros), y alcoxi($C_1 - C_8$)- heterocicloalquilo (3 a 8 miembros), en los que dicho alquilo, alcoxi y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y tres halos y en los que cada resto cicloalquilo o heterocicloalquilo ($C_3 - C_8$) pueden estar independientemente sustituidos con entre uno y tres grupos alquilo ($C_1 - C_6$) o bencilo; o

en la que Ar es un anillo fenilo, naftilo, heteroarilo o heteroarilo benzocondensado, pudiendo estar cada uno de dichos anillos opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre fenilo, naftilo y un anillo de 5 a 6 miembros que contiene entre uno y cuatro heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que dicho anillo heteroarilo no puede contener dos átomos de

oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes, y en la que cada uno de los sustituyentes fenilo, naftilo o heteroarilo seleccionados independientemente puede estar a su vez sustituido con entre uno y tres sustituyentes alquilo ($C_1 - C_8$) o cicloalquilo ($C_3 - C_8$), donde ejemplos de grupos

5 heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, purinilo, oxadiazolilo,

10 tiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, dihidroquinolilo, tetrahydroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, benzofurilo, furopiridinilo, pirrolopirimidinilo, y azaindolilo; o

cuando Ar es un anillo fenilo, naftilo, o heteroarilo, cada anillo puede

15 estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre (a) lactona formada a partir de $-(CH_2)_tOH$ con un orto $-COOH$, en el que t es uno, dos o tres; (b) $-CONR_{14}R_{15}$, en el que R_{14} y R_{15} se seleccionan independientemente entre alquilo ($C_1 - C_8$) y bencilo, o R_{14} y R_{15} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heteroalquilo de 5- a

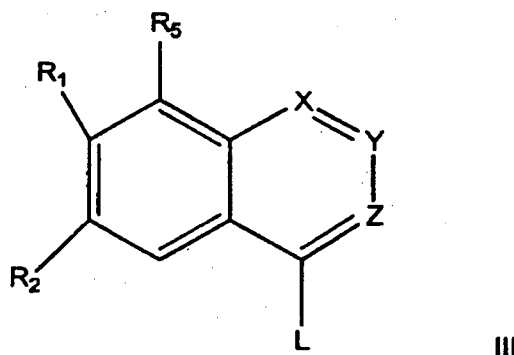
20 7- miembros que pueden contener entre cero y tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno además del nitrógeno del grupo $-CONR_{14}R_{15}$, en el que cuando cualquiera de dichos heteroátomos es nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con alquilo ($C_1 - C_8$) o bencilo, con la condición de que dicho anillo no puede contener dos átomos de oxígeno

25 adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes; o (c) $-(CH_2)_vNCOR_{14}R_{15}$ en el

22A

que v es cero, uno, dos o tres y $-\text{COR}_{14}\text{R}_{15}$ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de lactama de 4- a 6 miembros.

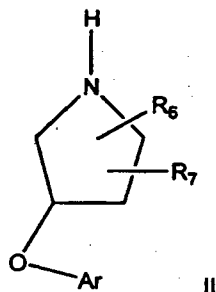
que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula III



5

en la que X, Y y Z son cada uno de ellos independientemente CH o N con la condición de que uno o dos de X, Y y Z sean N, pero no los tres, y con la condición de que Y y Z no sean ambos N;

- 10 en la que R_1 , R_2 y R_5 son como se han definido anteriormente;
 en la que L es un grupo saliente adecuado; con un compuesto de fórmula II

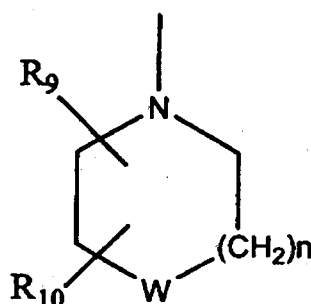


15

en la que R_6 y R_7 son cada uno de ellos independientemente H,

230

halógeno, $-\text{COOR}_3$, $-\text{CONR}_3\text{R}_4$, $-\text{COR}_4$, NR_3R_4 , $-\text{NHCOR}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{alquileo (C}_1 - \text{C}_6)$, $-\text{OH}$, HNCOOR_3 , $-\text{NHCOOR}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{HNCONHR}_4$, alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), $-\text{O}$ -alquilo ($\text{C}_2 - \text{C}_6$), fenilo o



5 en la que n es 0 ó 1;

W es carbono, oxígeno o NR_8 , en el que R_8 es hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), y cuando W es carbono, puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, $\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_3$, $-\text{CONR}_3\text{R}_4$, $-\text{COR}_3$, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NHCOR}_3$, $-\text{OH}$, arilo ($\text{C}_6 - \text{C}_{10}$), heteroarilo de 5 a 7 miembros, alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), haloalquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), alquenilo ($\text{C}_2 - \text{C}_6$), alquinilo ($\text{C}_2 - \text{C}_6$), $-\text{O}$ -alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), $-\text{O}$ -alquenilo ($\text{C}_2 - \text{C}_6$) o cicloalquilo ($\text{C}_3 - \text{C}_8$);

en la que R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_8$);

o R_9 y R_{10} se pueden opcionalmente combinar para formar un anillo cíclico;

15 en la que R_3 y R_4 son independientemente H, alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) o arilo ($\text{C}_6 - \text{C}_{10}$) estando dicho arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$);

en la que Ar es hidrógeno, fenilo, naftilo, o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, está opcionalmente condensado a un grupo benzo, y conteniendo 20 entre uno y cuatro heteroátomos en el anillo seleccionados entre oxígeno,

nitrógeno y azufre, con la condición de que dicho anillo heteroarilo no puede
contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre
adyacentes, y en la que cada uno de los anillos fenilo, naftilo, y heteroarilo
antes mencionados puede estar opcionalmente sustituido con entre uno y tres
5 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxialquilo($C_1 - C_8$)-,
alcoxi ($C_1 - C_8$)-alquilo ($C_1 - C_8$)-, -O-alquil ($C_1 - C_8$)halo, hidroxicicloalquilo($C_3 -$
 C_8)-, cicloalquilo($C_3 - C_8$), cicloalcoxi($C_3 - C_8$)-, alcoxi ($C_1 - C_8$)-cicloalquilo ($C_3 -$
 C_8)-, heterocicloalquilo, hidroxil heterocicloalquilo, y alcoxi($C_1 - C_8$)-
heterocicloalquilo, en los que cada resto cicloalquilo o heterocicloalquilo ($C_3 -$
10 C_8) pueden estar independientemente sustituidos con entre uno y tres grupos
alquilo ($C_1 - C_6$) o bencilo;

en la que Ar es un anillo fenilo, naftilo, heteroarilo o heteroarilo
benzocondensado, cada uno de dichos anillos puede estar opcionalmente
sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente
15 entre fenilo, naftilo y anillo heteroarilo de 5- a 6 miembros que contiene entre
uno y cuatro heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre,
con la condición de que dicho anillo heteroarilo no puede contener dos átomos
de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes, y en la que cada
sustituyente fenilo, naftilo o heteroarilo independientemente seleccionado
20 puede él mismo estar sustituido con entre uno y tres sustituyentes alquilo($C_1 -$
 C_8) o cicloalquilo($C_3 - C_8$), en los que los ejemplos de grupos heteroarilo
incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirimidinilo,
pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo,
isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo,
25 indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo,

223

ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, purinilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, dihidroquinolilo, tetrahidroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo,
5 benzofurilo, fuopiridinilo, pirrolopirimidinilo, y azaindolilo;

en la que Ar es un anillo fenilo, naftilo, o heteroarilo, cada anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre (a) lactona formada a partir de $-(CH_2)_tOH$ con un orto $-COOH$, en el que t es uno, dos o tres; (b) $-CONR_{14}R_{15}$, en el que R_{14} y R_{15} se
10 seleccionan independientemente entre alquilo ($C_1 - C_8$) y bencilo, o R_{14} y R_{15} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heteroalquilo de 5- a 7- miembros que puede contener entre cero y tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno además del nitrógeno del grupo $-CONR_1^4R^{15}$, en el que cuando cualquiera de dichos heteroátomos es nitrógeno puede estar
15 opcionalmente sustituido con alquilo ($C_1 - C_8$) o bencilo, con la condición de que dicho anillo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes; o (c) $-(CH_2)_vNCOR_{14}R_{15}$ en el que v es cero, uno, dos o tres y $-COR_{14}R_{15}$ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de lactama de 4- a 6- miembros.

20

25

DERIVADOS NOVEDOSOS PIRROLIDILO DE COMPUESTOS**HETEROAROMÁTICOS****Resumen**

La invención se refiere a nuevos derivados pirrolidilo de compuestos heteroaromáticos aza benzo - condensados que sirven como inhibidores eficaces de la fosfodiesterasa (PDE). La invención también se refiere a compuestos que son inhibidores selectivos de la PDE - 10. La invención se refiere adicionalmente a intermedios para la preparación de tales compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos; y el uso de tales compuestos en procedimientos para tratar ciertos trastornos del sistema nervioso central (SNC) u otros. La invención se refiere también a procedimientos para tratar trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos, por ejemplo psicosis y trastornos que comprenden cognición deficiente como un síntoma.

23A

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT

NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD
(PCT Regla 71.1)

De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:

FULLER, Grover, F., Jr.
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Sello de Recibido 23 de Noviembre de 2006, Departamento de patentes

Fecha de expedición: 27.11.2006

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC26130A

Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/003989

Fecha de presentación internacional: 19.12.2005

Fecha de prioridad: 31.12.2004

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al

solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

235

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea
D-80298 Munich
Tel.+49 89 2399 - O - Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Funcionario Autorizado: Siefert, Alesandra
Tel: +49 89 2399- 2469

236

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC26130A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/003989
Fecha de presentación internacional: 19.12.2005
Fecha de prioridad: 31.12.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: INV. C07D403/14 A61K31/517 A61P25/00
C07D403/12 C07D403/04 C07D401/14 C07D401/12 C07D207/12
Solicitante: PFIZER PRODUCTOS INC.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 9 hojas, incluida la presente hoja de portada.
3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

- a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de hojas, descritas a continuación:

☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

- b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

237

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☒ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☒ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☒ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 18.04.2006

Fecha de elaboración de este reporte: 27.11.2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea
D-80298 Munich
Tel.+49 89 2399 - O - Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Funcionario Autorizado: Marzi, Elena
Telefono No. +49 89 2399-

238

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual fu representado
- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
 - ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

Descripción, Páginas

1 – 64 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 – 15 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban

más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

239

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 12 -13 parcialmente con relación a la aplicación industrial, 1(parte) y 14 incompleta

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. con respecto la aplicación industrial, en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

Ver hoja sep/rada

- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☒ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.1, 14

- ☐ no fue posible formular una opinión significativa sin la lista de secuencias; el solicitante no aportó en el plazo previsto:
- ☐ una lista de secuencias en papel de acuerdo a la norma prevista en el Anexo C de las instrucciones Administrativas y dicha lista no estuvo a disposición de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en forma manera aceptable para ella.
- ☐ una lista de secuencias en formato electrónico de acuerdo con la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicha lista no estuvo a disposición de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en forma y manera aceptable para ella.
- ☐ la tasa por presentación tardía de una lista de secuencias en respuesta a un requerimiento según las Reglas 13 ter. 1 (a) o (b) y 13 ter.2.
- ☐ no se pudo formular una opinión significativa sin las tablas relativas a las listas de secuencias; el solicitante no presentó en el plazo establecido dichas tablas en formato electrónico de acuerdo con los requisitos técnicos establecidos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, y dichas tablas no estuvieron a disposición de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en forma y manera aceptable para ella.
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si se han presentado únicamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ ver Recuadro Suplementario para más detalles.

**Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35
(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación
industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal
declaración**

1. Declaración

Novedad (N)

Si: Reivindicaciones 1-13, 15

No: Reivindicaciones 14

Nivel Inventivo (IS) Si: Reivindicaciones 2,9,10
No: Reivindicaciones 1,3-8, 11-15

Aplicación Industrial (IA) Si: Reivindicaciones 1-11, 14,15
No: Reivindicaciones

241

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VI. Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9)

Ver hoja adjunta

Recuadro No. VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional.

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones, de la descripción y de los dibujos o sobre si las reivindicaciones se fundan totalmente en la descripción:

ver hoja adjunta

292

Ítem III

No formulación de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

1. Las reivindicaciones 12- 13 se relacionan con materia considerada por esta Autoridad cubierta por provisiones de la Regla 67.1(iv) del PCT. De manera que no se formulará ningún concepto con respecto a la aplicación industrial de la materia en estas reivindicaciones (Artículo 34(a)(I) del PCT).
2. La presente reivindicación 1 no cumple con los requisitos del Artículo 5 y 6 del PCT de tal manera que hace imposible una búsqueda significativa. Es poco claro cuáles características técnicas son necesarias para lograr el término funcional “profármaco” (ver la reivindicación 1, línea 6) y por lo tanto cuáles compuestos caerían dentro del alcance de las presentes reivindicaciones. Adicionalmente, esta definición funcional es una mera invitación para que aquel experto realice un programa de investigación con el fin de encontrar los variantes adecuados. El invento no puede realizarse sobre la totalidad del área sin imponer una carga indebida sobre el experto, y por lo tanto la divulgación es considerada insuficiente. De manera que la búsqueda no incluyó el “profármaco” de los compuestos de la fórmula I.
3. La fase inicial de la búsqueda reveló una cantidad muy grande de documentos con relación al asunto de novedad. Tantos documentos fueron encontrados que fue imposible determinar cuáles partes de la reivindicación 14 podrían afirmarse que definirían la materia para la cual la protección pudiese legítimamente ser buscada (Artículo 6 del PCT). Por lo anterior, no pudo realizarse una búsqueda significativa sobre la totalidad de la materia reivindicada de la reivindicación 14, y se cita entonces una selección de documentos que desvirtúan la novedad.

Ítem V

Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial; citas y explicaciones sustentando dicha declaración

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:
 - D1: WO2005/120514, 22 de diciembre de 2005
 - D2: WO 96/39145, 12 de diciembre de 1996
 - D3: JP 10 175972, 30 de junio de 1998
 - D4: WO 2004/113297, 29 de diciembre de 2004
 - D5: US 2003/207858, 6 de noviembre de 2003
 - D6: US 3 577 432, 4 de mayo de 1971
 - D7: LEE, J. ET AL.; BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS 2000, vol. 10, páginas 1063- 1066, XP002374117
 - D8: BELLIER, B. ET AL.; JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 1997, vol. 40, páginas 3947- 3956, XP002374118
2. **Novedad**

2.1 Reivindicaciones 1- 13, 15:

217

D7 divulga compuestos proteína tirosinquinasa de arilo y heteroarilo quinazolina que tienen una inhibición selectiva de las propiedades de autofosforilación HER- 2. Existe una coincidencia entre la fórmula general de la reivindicación 1 de D7 y la presente fórmula (I) en donde en el antecedente D7, tanto R_5 y R_6 son ambos hidrógeno, A es un sistema cíclico de heterocicloalquilo de 5 átomos, X es un enlace y R es ariloxilo. Sin embargo, la presente solicitud se considera una selección novedosa puesto que esta combinación particular de sustitutos no está específicamente divulgada en el antecedente D7.

D8 divulga compuestos de 4- piperidino- quinazolina los cuales son inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa dependiente de calmodulina. Los presentes compuestos difieren de aquellos en D8 puesto que son derivados de pirrolidino y tienen un diferente patrón de sustitución en este anillo heterocíclico.

Por lo tanto, las presente reivindicaciones 1- 10 de la solicitud cumplen con el Artículo 33(1) del PCT.

2.2 Reivindicación 14

D2 divulga compuestos de la fórmula general (I). Existe una coincidencia entre la fórmula (I) de D2 y la fórmula (II) de la reivindicación 14 de la presente solicitud cuando en D2, Ra es hidrógeno, m es 1, n es 2 y X es O. Las realizaciones específicas de D2 se encuentran dentro de la región de la coincidencia (ver la reivindicación 10).

D3 divulga piridil éteres. Existe una coincidencia entre la fórmula de la reivindicación 1 de D3 y la fórmula (II) de la presente reivindicación 14 cuando en D3 p es 0, Y es O, R^1 es hidrógeno. Las realizaciones específicas de D3 se encuentran dentro de la región de la coincidencia (ver los ejemplos 1, 5, 6, 7, 8 de la Tabla 1, página 6).

D4 divulga 1- sustituido- 3- fenoxipirrolidinas. Existe una coincidencia entre la fórmula general I de D4 y la fórmula (II) de la presente solicitud cuando en el antecedente R4, R es hidrógeno y n es 0. Las realizaciones específicas de D4 se encuentran dentro de la región de la coincidencia (ver los ejemplos 14, 15, 16, 17).

D5 divulga la síntesis de piridil éteres. Los compuestos 7, 21, 25, 27a y 27b se encuentran dentro de la fórmula (II) de la presente solicitud.

D6 divulga los compuestos 1- 4, 5c- 11c y 12c los cuales se encuentran dentro de la fórmula (II) de la presente reivindicación 14.

Se considera que los antecedentes D2- D6 desvirtúan la novedad para la presente reivindicación 14, puesto que esto solo es una selección de documentos obtenidos (ver el Ítem III.3).

3. Nivel Inventivo

El estado de la técnica más cercano es representado por el antecedente D8 el cual divulga compuestos de 4- piperidino- quinazolina los cuales pueden ser útiles para tratar trastornos y disfunciones cerebrales (ver resumen wpi). Los presentes compuestos difieren de aquellos encontrados en D8 puesto que son derivados de pirrolidino y tienen un diferente patrón de sustitución sobre este anillo heterocíclico.

29A

El problema objetivo debe verse como la necesidad de proporcionar compuestos adicionales que puedan ser útiles para el tratamiento de trastornos cerebrales.

La solución a este problema consiste en la proporción de compuestos de la fórmula I. No existe ninguna pista en el estado de la técnica anterior que conduciría al experto en reemplazar el anillo de piperidino del antecedente D8 por el anillo de pirrolidino de la presente solicitud. Un nivel inventivo puede entonces ser reconocido para la materia reivindicada la cual de hecho resuelve el problema arriba mencionado.

Tiene derecho el solicitante de reivindicar todas las modificaciones obvias sobre las cuales ha divulgado de manera específica. Sin embargo, debe ser razonable predecir que todas las variantes descritas en las reivindicaciones tengan las propiedades o los usos que el solicitante les atribuye. Se observa que los compuestos ejemplificados ilustran solo una pequeña parte de la reivindicación 1, es decir cuando X e Y son ambos nitrógeno o cuando X y Z son ambos nitrógeno. Parece no haber ningún fundamento en la solicitud para poder predecir que los compuestos que no poseen dicha estructura son también efectivos en el tratamiento de trastornos del sistema nerviosa central. Por lo tanto, se considera que el problema técnico de proporcionar compuestos efectivos en tratar trastornos del SNC no es resuelto de manera creíble para toda la materia reivindicada sino solamente para compuestos de las reivindicaciones 2, 9, y 10.

Para aquellos problemas que no resuelven el problema anterior, el problema a resolverse es visto en la necesidad de proporcionar compuestos químicos adicionales. Ante la ausencia de propiedades útiles, un compuesto químico no es patentable por el solo hecho de potencialmente enriquecer la química. Por lo tanto no puede reconocerse un nivel inventivo para la presente solicitud.

4. Aplicación Industrial

Para la evaluación de las reivindicaciones 12- 13 sobre la cuestión de si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados entre los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La Oficina de Patentes Europea, EPO, por ejemplo, no reconoce como cumplimiento del requisito de la aplicación industrial, un contenido de reivindicaciones con respecto al uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero si permite sin embargo, reivindicaciones con respecto a un compuesto para primer uso en un tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la producción de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

Ítem VI

Ciertos documentos citados

Ciertos documentos publicados

Solicitud No.
Patente No.

Fecha de publicación
(día/mes/año)

Fecha de presentación
(día/mes/año)

Fecha de prioridad
(día/mes/año)

WO2005/120514

22/XII/2005

30/V/2005

7/VI/2004

245

D1 divulga un compuesto: la (6,7- dimetoxi- 4- [3- (quinoxalin- 2- iloxi)- pirrolidin- 1- il]quinazolina, el cual se encuentra dentro de la fórmula general (I) de la presente solicitud.

Ítem VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Las reivindicaciones 14 y 15 deben redactarse de manera más concisa y fácilmente entendibles por medio de una referencia a la reivindicación 1 y todas las definiciones redundantes deben removerse (Artículo 6 del PCT).

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

NOV 30 2006

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

296

To:

FULLER, Grover, F., Jr.
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

27.11.2006

Applicant's or agent's file reference
PC26130A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2005/003989

International filing date (day/month/year)
19.12.2005

Priority date (day/month/year)
31.12.2004

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Siefert, Alexandra

Tel. +49 89 2399-2469



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

247

Applicant's or agent's file reference PC26130A		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA416
International application No. PCT/IB2005/003989		International filing date (day/month/year) 19.12.2005	Priority date (day/month/year) 31.12.2004	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D403/14 A61K31/517 A61K31/502 A61P25/00 C07D403/12 C07D403/04 C07D401/14 C07D401/12 C07D207/12				
Applicant PFIZER PRODUCTS INC.				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 9 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 18.04.2006		Date of completion of this report 27.11.2006		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Marzi, Elena Telephone No. +49 89 2399-		



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/B2005/003989

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-64 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

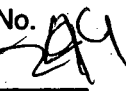
- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/003989 

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 12-13 with respect to industrial applicability, 1 (part) and 14 incomplete search

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*).
- ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1,14
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/003989

250

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-13, 15
	No: Claims	14
Inventive step (IS)	Yes: Claims	2,9,10
	No: Claims	1, 3-8, 11-15
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-11, 14,15
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/003989

251

Re Item III

1. Claims 12-13 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

2. Present claim 1 do not fulfill the requirements of Art. 5 and 6 PCT to such an extent as to render a meaningful search impossible. It is unclear which technical features are necessary to perform the functional term "prodrug" (see claim 1, line 6) and thus which compounds fall within the scope of the present claims. Moreover, this functional definition is a mere invitation to the skilled person to perform a research program in order to find the suitable variants. The invention cannot be carried out over the whole area without imposing an undue burden on the skilled person, and the disclosure is thus considered to be insufficient. Consequently, the search did not include "prodrug" of the compounds of formula 1.

3. The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claim 14 may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, a meaningful search of the whole claimed subject-matter of claim 14 could not be carried out, and a selection of novelty-destroying documents are cited.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO2005/120514, 22 December 2005

D2 : WO 96/39145, 12 December 1996

D3 : JP 10 175972, 30 June 1998

D4 : WO 2004/113297, 29 December 2004

D5 : US 2003/207858, 6 November 2003

D6 : US 3 577 432, 4 May 1971

D7 : LEE, J. ET AL.; BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS 2000, vol. 10, pages 1063-1066, XP002374117

D8: BELLIER, B. ET AL.; JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 1997, vol. 40, pages 3947-3956, XP002374118

2. Novelty

2.1 Claim 1-13, 15:

D7 disclose protein tyrosine kinase aryl and heteroaryl quinazoline compounds having selective inhibition of HER-2 autophosphorylation properties. There is overlap between the general formula of claim 1 of D7 and the present formula (I) when in D7 R_5 and R_6 are both hydrogen, A is a heterocycloalkyl ring system of 5 atoms, X is a bond and R is aryloxy. However, the present application is considered to be a novel selection because this particular combination of substituents is not specifically disclosed in D7.

D8 disclose 4-piperidino-quinazoline compounds which are selective calmodulin dependent phosphodiesterase inhibitors. The present compounds differ from those of D8 because they are pyrrolidino derivatives and have a different substitution pattern on this heterocyclic ring.

Therefore the present claims 1-10 application comply with Art.33(1) PCT.

2.2 Claim 14

D2 disclose compounds of general formula (I). There is overlap between formula (I) of D2 and formula (II) of claim 14 of the present application when in D2 R_a is hydrogen, m is 1, n is 2 and X is O. Specific embodiments of D2 fall within the region of overlap (see claim 10).

D3 discloses pyridyl ethers. There is overlap between formula of claim 1 of D3 and formula (II) of the present claim 14 when in D3 p is 0, Y is O, R^1 is hydrogen. Specific embodiments of D3 fall within the area of overlap (see examples 1,5,6,7,8 of Table 1, page 6).

D4 discloses 1-substituted 3-phenoxy-pyrrolidines. There is overlap between general formula I of D4 and formula (II) of the present application when in D4 R is hydrogen and

n is 0. Specific embodiments of D4 fall within the region of overlap (example 14, 15, 16, 17).

D5 discloses the synthesis of pyridyl ethers. Compounds 7, 21, 25, 27a and 27b fall within formula (II) of the present application.

D6 discloses compounds 1-4, 5c-11c and 12c which fall within formula (II) of present claim 14.

D2-D6 are considered to be novelty destroying for present claim 14, whereby this is only a selection of documents retrieved (see Item III.3).

3. Inventive step

The closest prior art is document D8 which discloses 4-piperidino-quinazoline compounds which can be useful for treating cerebral disfunctions disorders (see wpi abstract). The present compounds differ from those of D8 because they are pyrrolidino derivatives and have a different substitution pattern on this heterocyclic ring.

The objective problem must be seen in the provision of further compounds which can be useful for treating cerebral disorders.

The solution of this problem consisted in the provision of compounds of formula I. There is no hint in the prior art which would lead the skilled man to replace the pyperiodino ring of D8 by the pyrrolidino ring of the present application. An inventive step can therefore be acknowledged for the claimed subject-matter which actually solves the above-mentioned problem.

The applicant is entitled to claim all the obvious modifications of that which he has specifically disclosed. It must however be reasonable to predict that all the variants described in the claims have the properties or the uses the applicant ascribe to them. It is noted that the exemplified compounds illustrate only a small part of claim 1, namely when X and Y are both nitrogen or when X and Z are both nitrogen. There appears to be no basis in the application for predicting that compounds which not possess that structure are also effective in treating CNS disorders. Therefore, it is considered that

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

25A
International application No.

PCT/IB2005/003989

the technical problem to provide compounds effective in treating CNS disorders is not credibly solved for all the subject-matter claimed but only for compounds of claim 2, 9 and 10.

For compounds not solving the above problem, the problem to be solved is seen in the provision of further chemical compounds. In the absence of useful properties a chemical compounds is not held to be patentable merely because it potentially enriches chemistry. Therefore an inventive step can not be acknowledged for the present application.

4. Industrial Applicability

For the assessment of the present claims 12-13 on the question whether they are industrially applicable, no fixed criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VI

Certain documents cited

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO2005/120514	22 December 2005	30 May 2005	7 June 2004

D1 discloses one compound (6,7-dimethoxy-4-[3-(quinoxalin-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]quinazoline which falls within general formula (I) of the present application.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/003989

Re Item VIII

Certain observations on the international application

Claims 14 and 15 should be made more concise and readily comprehensible by means of a reference back to claim 1 and all the redundant definitions should be deleted. (Art. 6 PCT).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-062880-00000-0000

Fecha: 2007-06-21 16:33:51 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 255

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Fdo B.
Firma Responsable

Fecha 21-JUN-7

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 257

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC.

REFERENCIA	Radicación No.	7 62880
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/003989
	Fecha inicio fase nacional	31/07/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	3721
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

23 AGO. 2007

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa11

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07-62880

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **583** DE

FECHA **18 DE DICIEMBRE DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **14 DE MARZO DE 2008**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X