



Organización
Digital

BT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION

08-127178

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

PIRIDO (3.2-e)PIRACINAS, SU USO COMO

INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA 10, Y

PROCESOS PARA PREPARARLOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K³¹/4985 A61P²⁷/18

71. SOLICITANTE

ELBION GMBH

DOMICILIO

RADEBEUL, ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

BT



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-127178- -00000-0000

Fecha: 2008-11-28 16:34:15 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 238

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL**

30 Dic 2008

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ELBION GMBH**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Alemania.

Dirección: Meissner Strasse 191,
01445 Radebeul,
Alemania

Domicilio: Radebeul,
Alemania

IDENTIFICACIÓNC.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 438.019 T.P. 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Norbert HÖFGEN**
Hufenweg 1,
01458 Ottendorf-Okrilla,
Alemania

3. **Barbara LANGEN**
Herderstrasse 1,
01445 Radebeul,
Alemania

5. **Rudolf SCHINDLER**
Pirnaer Landstrasse 146,
01257 Dresden,
Alemania

7. **Chris RUNDFELDT**
Melanchthonstr. 11,
01640 Coswig,
Alemania

2. **Hans STANGE**
Dresdner Strasse 3,
01587 Riesa,
Alemania

4. **Ute EGERLAND**
Magdalenenstr. 1,
01445 Radebeul,
Alemania

6. **Thomas PFEIFER**
Wichernstr. 5,
01445 Radebeul,
Alemania

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/004748Fecha: 29 de mayo de 2007Publicación Internacional No. WO 2007/137820 A1Fecha: 6 de diciembre de 2007

6

Título (54)

PIRIDO [3,2-e] PIRACINAS, SU USO COMO INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA
10, Y PROCESOS PARA PREPARARLAS

7

Clasificación Internacional (51) C07D 471/014

2

8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	<u>US</u>	<u>30 de mayo de 2006</u>	<u>60/809,242</u>

9

Comprobante de pago No.: 08-88,413 **Fecha:** 10 de noviembre de 2008

10

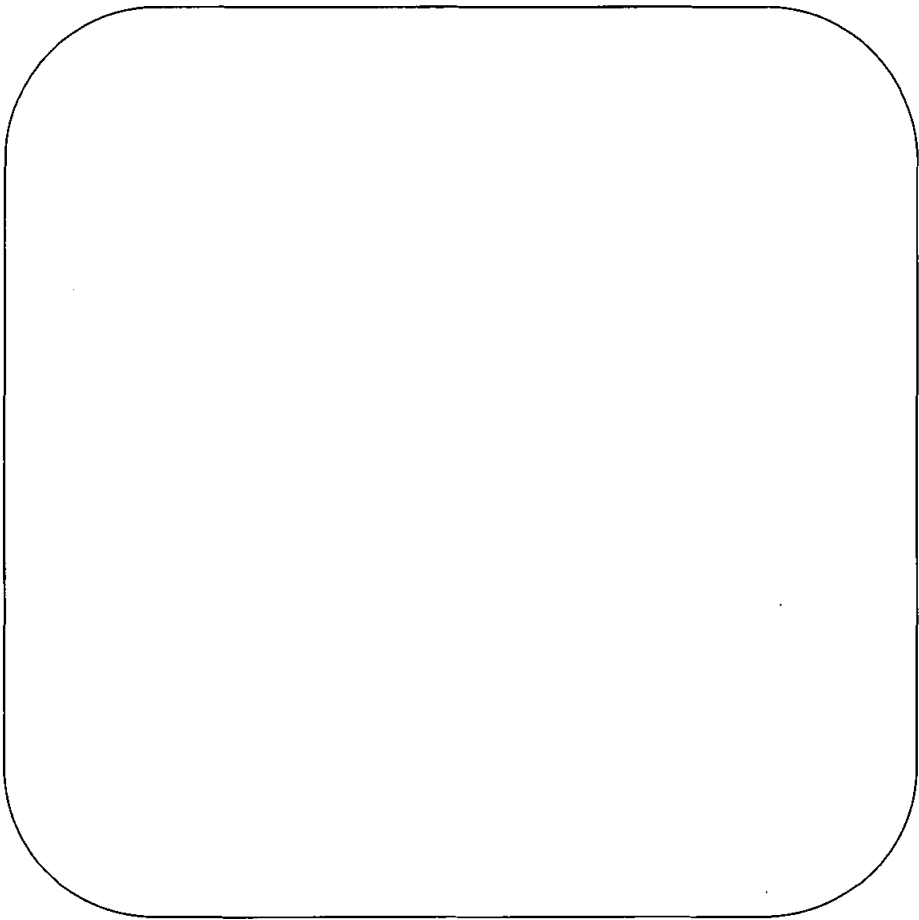
Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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 12x12
- ☐ 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.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

3

11

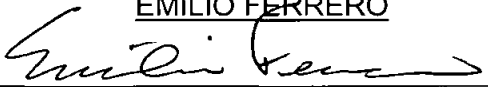
FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

SCT

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/137820 A1

Descripción:

Páginas 62 en el idioma original

Páginas 92 en español

Reivindicaciones: Número (s) 40

Figuras: Número (s) 8

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio de nombre del solicitante
ELBION AG por **ELBION GMBH.**

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

ELBION GMBH

domiciliado (s) en/of

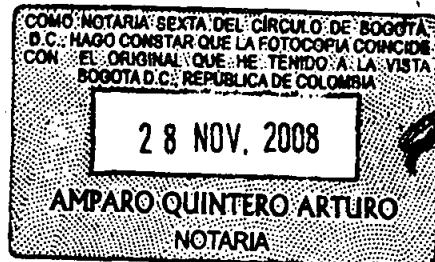
Meissner Strasse 191, 01445 Radebeul, Germany

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, Ipa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, Ipa. 23555 y DANIEL PEÑA, Ipa. 65.620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratase de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles,

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, Ipa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, Ipa. 23555 and DANIEL PEÑA, Ipa. 65.620, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits



File-No. 2256/2008

I hereby certify that this document was signed in my presence by

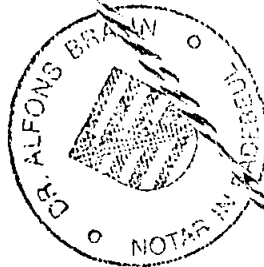
Mr. Dr. Bernd Kastler, born on 20th of November 1949, of Meißner Straße 191, 01445 Radebeul,

personally known.

Upon my inspection of a certified excerpt of the commercial register, dated 16 of october 2008, I further certify that elbion GmbH is registered with the Municipal Court of Dresden - Commercial Register - under No. HRB 25710 and that Mr. Dr. Bernd Kastler is entitled to act jointly as this company's legal representative.

Radebeul, 16 of october 2008

[Signature]
Dr. Braun, notary
01445 Radebeul,
Rathenaustraße 6



Escritura No. 2256/2008

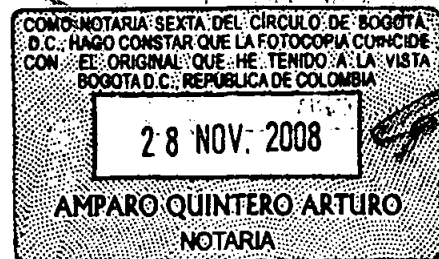
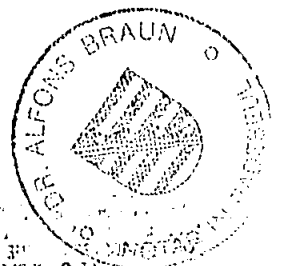
Doy fe de que es auténtica la firma operanda en el dorso, prestada ante mi y correspondientes a

Don **Dr. Bernd Kastler**, nacido el 20 de noviembre de 1949, domicilio comercial en 01445 Radebeul, Meißner Str. 191, a quien conozco personalmente.

Visto una copia legalizada del Registro Mercantil del Juzgado Municipal de Dresden del día 16 de octubre de 2008, yo, el notario, DOY FE, que la empresa elbion GmbH está inscrita bajo HRB 25710, siendo su representante solidario el señor Dr. Bernd Kastler.

Radebeul, el 16 de octubre de 2008

[Signature]
Dr. Braun, notario
01445 Radebeul,
Rathenaustraße 6





Apostille

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1.) Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2.) ist unterschrieben von	Dr. Alfons Braun
3.) in seiner Eigenschaft als	Notar in Radebeul
4.) sie ist versehen mit dem Siegel des	Notars Dr. Alfons Braun in Radebeul

Bestätigt

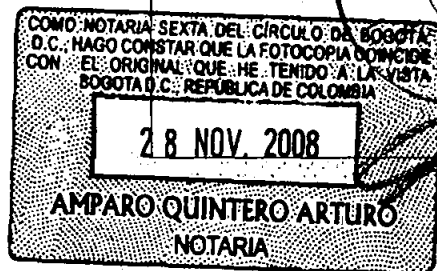
5.) in Dresden	6.) am 05.11.2008
7.) durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Dresden	
8.) unter Nummer E 910a-386/08	

9.) Siegel

10.) Unterschrift




Martin Schultze-Griebler



La presente traducción oficial No. 0211B/08 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traduce una apostilla en alemán, que acompaña al Protocolo Notarial (Escritura) No. 2266 /2008 en idioma inglés y español, en un DOCUMENTO DE CESIÓN.

APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. está firmado por

3. en su calidad de

4. lleva el sello del

Dr. Alfons Braun

Notario en Radebeul

Notario Dr. Alfons Braun

en Radebeul

Certificado

5. en Dresde

6. el 5 de noviembre de 2008

7. por el Vicepresidente del Tribunal Regional de Dresde

8. bajo el No. 910a- 386/08

9. Sello/timbre

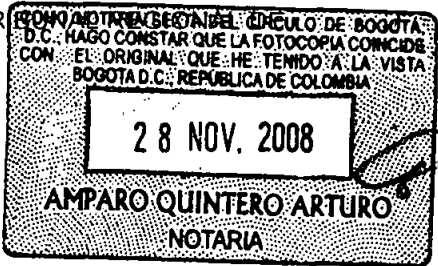
10. Firma




Martin Schultze-Griebler

SELLO: ESTADO LIBRE DE SAJONIA - EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL DE DRESDE

Bogotá, D.C., 26 de noviembre de 2008




HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

847520

2008 NOV 27 P 12:24

Benavides Torres
SECRETARÍA DE ASISTENCIA
TÉCNICA

MSC
JEFE DE RELACIONES
BOGOTÁ D.C.

12101284
118

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA

28 NOV. 2008

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4a N° 72-35

BOGOTA, 8 - COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

4

domiciliado(s) en

A

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)

PIRIDO [3,2-2] PYRAZINAS, SU USO COMO
INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA 10,
Y PROCESOS PARA PREPARARLOS

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin
limitación, a favor de la sociedad

constituida y existente de conformidad con las leyes de

domiciliada en

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de
invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1- Norbert HÖFGEN

2- Hans STANGE

3- Barbara LANGEN

4- Ute EGERLAND

5- Rudolf SCHINDLER

6- Thomas PFEIFER

7- Chris RUNDFELDT

of

1- Hufenweg 1, 01458 Ottendorf-Okrilla Germany

2- Dresdner Strasse 3, 01587 Riesa Germany

3- Herderstrasse 1, 01445 Radebeul Germany

4- Magdalenenstr. 1, 01445 Radebeul Germany

5- Pirnaer Landstrasse 146, 01257 Dresden Germany

6- Wichernstr. 5, 01445 Radebeul Germany

7- Melanchthonstr. 11, 01640 Coswig Germany

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

PYRIDO[3,2-2]PYRAZINES, THEIR USE AS
INHIBITORS OF PHOSPHODIESTERASE 10, AND
PROCESSES FOR PREPARING THEM

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour
of

ELBION GMBH

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
Germany

Domiciled in

Meissner Strasse 191, 01445 Radebeul, Germany

all rights inherent to said invention and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding
patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

por/by

Norbert Höfgen

Hans Stange

Barbara Langen

X Norbert Höfgen

X Hans Stange

X Barbara Langen

Ute Egerland

Rudolf Schindler

Thomas Pfeifer

Chris Rundfeldt

Firma/Signature

X Ute Egerland

X Rudolf Schindler

X Chris Rundfeldt

File-No. 2266/2008

I hereby certify that this document was signed in my presence by

Mr. Dr. Norbert Höfgen, born on 20th of february 1957,

Mr. Dr. Hans Stange, born on 28th of december 1951,

Mrs. Barbara Langen, born on 28th of october 1963,

Mrs. Ute Egerland, born on 24th of january 1960,

Mr. Dr. Rudolf Schindler, born on 29th of december 1960,

Mr. Dr. Chris Rundfeldt, born on 2th of february 1961,

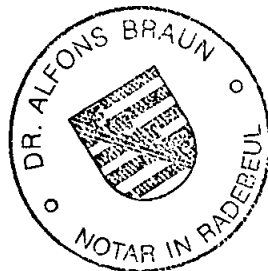
everybody of Meißner Straße 191, 01445 Radebeul,

everybody personally known.

Radebeul, 16 october 2008

Dr. Braun

Dr. Braun, notary
01445 Radebeul,
Rathenaustraße 6



Escritura No. 2266/2008

Doy fe de que son auténticas las firmas operandas en el dorso, prestadas ante mi y correspondientes a

Don Dr. Norbert Höfgen, nacido el 20 de febrero de 1957,

Don Dr. Hans Stange, nacido el 28 de diciembre de 1951,

Dona Barbara Langen, nacida el 28 de octubre de 1963,

Dona Ute Egerland, nacida el 24 de enero de 1960,

Don Dr. Rudolf Schindler, nacido el 29 de diciembre de 1960,

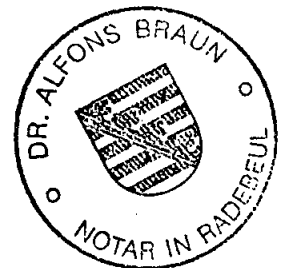
Don Dr. Chris Rundfeldt, nacido el 2 de febrero de 1961,

todos con domicilio comercial en 01445 Radebeul, Meißner Str. 191,

todos conozco personalmente.

Radebeul, el 16 de octubre de 2008

Dr. Braun
Dr. Braun, notario
01445 Radebeul,
Rathenaustraße 6





Apostille

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1.) Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2.) ist unterschrieben von

Dr. Alfons Braun

3.) in seiner Eigenschaft als

Notar in Radebeul

4.) sie ist versehen mit dem Siegel des

Notars Dr. Alfons Braun
in Radebeul

Bestätigt

5.) in Dresden

6.) am 05.11.2008

7.) durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Dresden

8.) unter Nummer E 910a-386/08

9.) Siegel



10.) Unterschrift


Martin Schultze-Griebner

La presente traducción oficial No. 0211A/08 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traduce una apostilla en alemán, que acompaña al Protocolo Notarial (Escritura) No. 2256 /2008 en idioma inglés y español, en un DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN Y PODER.

APOSTILLA	
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)	
1. País: República Federal de Alemania	
Este documento público	
2. está firmado por	Dr. Alfons Braun
3. en su calidad de	Notario en Radebeul
4. lleva el sello del	Notario Dr. Alfons Braun en Radebeul
Certificado	
5. en Dresde	6. el 5 de noviembre de 2008
7. por el Vicepresidente del Tribunal Regional de Dresde	
8. bajo el No. 910a- 386/08	
9. Sello/timbre	10. Firma
	 Martin Schultze-Griebler

SELLO: ESTADO LIBRE DE SAJONIA - EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL DE DRESDE

Bogotá, D.C., 26 de noviembre de 2008


HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2008 NOV 27 P 12: 24

M. R.
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

847521

Gerardo P. R.
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

RECIBO LEGALIZACION

No. 1210 12854

2/8

CAVELIER
ABOGADOS
 EDIFICIO SISKI
 CARREERA 4a N° 72-35
 BOGOTA, 8 - COLOMBIA

CESION

Yo,  osotros) abajo firmado (s)

domiciliado(s) en

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

constituida y existente de conformidad con las leyes de

domiciliada en

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1- Norbert HÖFGEN

2- Hans STANGE

3- Barbara LANGEN

4- Ute EGERLAND

5- Rudolf SCHINDLER

6- Thomas PFEIFER

7- Chris RUNDFELDT

of

1- Hufenweg 1, 01458 Ottendorf-Okrilla Germany

2- Dresdner Strasse 3, 01587 Riesa Germany

3- Herderstrasse 1, 01445 Radebeul Germany

4- Magdalenenstr. 1, 01445 Radebeul Germany

5- Pirnaer Landstrasse 146, 01257 Dresden Germany

6- Wichernstr. 5, 01445 Radebeul Germany

7- Melanchthonstr. 11, 01640 Coswig Germany

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

PYRIDO[3,2-2]PYRAZINES, THEIR USE AS INHIBITORS OF PHOSPHODIESTERASE 10, AND PROCESSES FOR PREPARING THEM

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

ELBION GMBH

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of Germany

Domiciled in

Meissner Strasse 191, 01445 Radebeul, Germany

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

por/by

Norbert Höfgen

Hans Stange

Barbara Langen

Ute Egerland

Rudolf Schindler
 Firma/Signature

Thomas Pfeifer

Chris Rundfeldt



Y3

Notariat 3 Lörrach

Turninger Strasse 186, 79539 Lörrach Tel.: 07621/9867730 Fax: 07621/9867740
johann.dieckmann@notloerrach.justiz.bwl.de

3 UR 1130 / 2008

E-Mail:

Attestation of Signature

I hereby certify that the attached signatures has in my presence been acknowledged as personally subscribed by

Mr. Thomas Pfeifer, born 31.05.1969, living in D-79576 Weil am Rhein, Märktweg 30,
(since February 2008)

identified by valid German identity card.

79539 Lörrach, the 29th October 2008

Notariat 3 Lörrach



Dr. Dieckmann
Notary Public for and in the State
of Baden-Württemberg
Federal Republic of Germany

29

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Justizrat Dr. Dieckmann

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Siegel

des Notariats Lörrach

Bestätigt

5. in Freiburg i. Br.

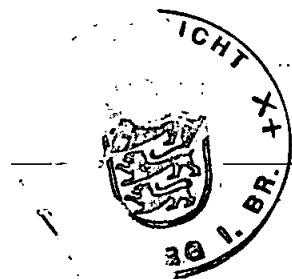
6. am 06.11.2008

7. durch Präsident des Landgerichts Teigeler

8. unter Nr. E 910 - 1861/08

9. Stempel

10. Unterschrift



Dieckmann

15
TRADUCCIÓN OFICIAL No. 11.26/08a realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia, registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de cesión mediante el cual 1. Norbert HÖFGEN; 2. Hans STANGE; 3. Barbara LANGEN; 4. Ute EGERLAND; 5. Rudolf SCHINDLER; 6. Thomas PFEIFER y 7. Chris RUNDFELDT, domiciliados en Hufenweg 1, 01458 Ottendorf-Okrilla, Alemania; 2. Dresdner Strasse 3, 01587 Riesa, Alemania; 3. Herderstrasse 1, 01445 Radebeul, Alemania; 4. Magdalenenstr. 1, 01445 Radebeul, Alemania; 5. Pirnaer Landstrasse 146, 01257 Dresdner, Alemania; 6. Wichernstr. 5, 01445 Radebeul, Alemania y 7. Melanchthonstr. 11, 01640 Coswig, Alemania, declaran ser únicos y verdaderos inventores de la invención PIRIDO[3,2-2] PIRAZINAS, SU USO COMO INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA 10, Y PROCESOS PARA PREPARARLAS y declaran así mismo que ceden y transfieren sin limitación a favor de ELBION GMBH, una sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en Meissner Strasse 191, 01445 Radebeul, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar a su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

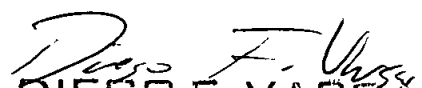
Thomas Pfeifer

Firma Ilegible

Notariat 3 Lörrach

3 UR 1130 / 2008

Certificación de Firma


DIEGO F. VARGAS Z

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL

RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

MINISTERIO DE JUSTICIA

Por el presente certifico que la firma adjunta ha sido reconocida en mi presencia como la que fue personalmente suscrita por el

(6)

Sr. Thomas Pfeifer, nacido el 31.05.1969, residente en D-79576 Weil
am Rhein, Märktweg 30, (desde febrero de 2008)

Identificado por medio de licencia de conducción válida.

79539 Lörrach, el 29 de octubre de 2008

Natariat 3 Lörrach

Firma Ilegible

Dr. Dieckmann

Notario Público para y en el Estado de

Baden-Württemberg

República Federal de Alemania

30.10.2008

841255

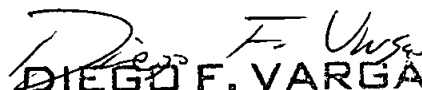
(Anexo)

Sello de Apostille expedido en la República Federal de Alemania y
certificado el 06.11.2008 con el **Nr. E 910 - 1861/08**

841255

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta
oficina para su confrontación.

DVZ\DVZ\ID-139208\WPCL002H\COLO 16740-841-001-4


DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2008 NOV 27 P 12: 25

ARC
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

84 7522

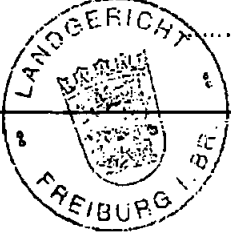
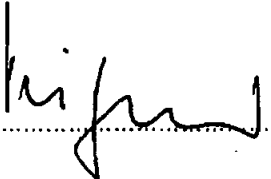
Diego Vago
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES	
RECIBO LEGALIZACION	
No. <u>121012854</u>	<u>3/8</u>

1A

La presente traducción oficial No. 0211C/08 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traduce una apostilla en alemán, que acompañan al Protocolo Notarial 3 UR 1130 / 2008 de la Notaría 3 de Lörrach en idioma inglés, en un DOCUMENTO DE CESIÓN.

APOSTILLA (Convention de la Haye du 5 octobre 1961)	
1. País: República Federal de Alemania	
Este documento público	
2. está firmado por el magistrado Dr. Dieckmann	
3. en su calidad de Notario	
4. lleva el sello de la Notaría de Lörrach	
Certificado	
5. en Freiburg i. Br.	6. el 6 de noviembre de 2008
7. por el President del Tribunal Regional Teigeler	
8. bajo el No. 910a- 1861/08	
9. Sello/timbre	10. Firma
	
	

SELLO: TRIBUNAL REGIONAL DE FREIBURG I. BR.

Bogotá, D.C., 26 de noviembre de 2008


HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

RECEIVED
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
BOGOTA D.C.
NOV 27 2008

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2008 NOV 27 P 12:25

MSC
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

847523

Benito Tony
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES	
RECIBO LEGALIZACION	
No. 121012854	468

13

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 December 2007 (06.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/137820 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/14 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)

(74) Agent: WEICKMANN & WEICKMANN; Postfach 86
08 20, 81635 München (DE).

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/004748

(22) International Filing Date: 29 May 2007 (29.05.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/809,242 30 May 2006 (30.05.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ELBION
AG [DE/DE]; Meissner Strasse 191, 01445 Radebeul (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HÖFGEN, Norbert
[DE/DE]; Hufenweg 1, 01458 Ottendorf-Okrilla (DE).
STANGE, Hans [DE/DE]; Dresdner Strasse 3, 01587
Riesa (DE). LANGEN, Barbara [DE/DE]; Herderstrasse
1, 01445 Radebeul (DE). EGERLAND, Ute [DE/DE];
Magdalenenstr. 1, 01445 Radebeul (DE). SCHINDLER,
Rudolf [DE/DE]; Pirnaer Landstrasse 146, 01257 Dresden
(DE). PFEIFER, Thomas [DE/DE]; Wichernstr. 5,
01445 Radebeul (DE). RUNDFELDT, Chris [DE/DE];
Melanchthonstr. 11, 01640 Coswig (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, MT, 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
- with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau

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

(54) Title: PYRIDO[3,2-e]PYRAZINES, THEIR USE AS INHIBITORS OF PHOSPHODIESTERASE 10, AND PROCESSES FOR PREPARING THEM

(57) Abstract: The invention relates to pyrido[3,2-e]pyrazines, to processes for preparing them, to pharmaceutical preparations which comprise these compounds and to the pharmaceutical use of these compounds, which are inhibitors of phosphodiesterase 10, as active compounds for treating diseases of mammals including a human which can be influenced by using the compounds according to the invention to inhibit phosphodiesterase 10 activity in the central nervous system. More particularly, the invention relates to the treatment of neurologic and psychiatric disorders, for example psychosis and disorders comprising cognitive deficits as symptoms.

WO 2007/137820 A1

**Pyrido[3,2-e]pyrazines, their use as inhibitors of phosphodiesterase
10, and processes for preparing them**

5

Description

The invention relates to pyrido[3,2-e]pyrazines, to processes for preparing them, to pharmaceutical preparations which comprise these compounds and
10 to the pharmaceutical use of these compounds, which are inhibitors of phosphodiesterase 10, as active compounds for treating diseases of mammals including a human which can be influenced by using the compounds according to the invention to inhibit phosphodiesterase 10 activity in the central nervous system. More particularly, the invention relates
15 to the treatment of neurologic and psychiatric disorders, for example psychosis and disorders comprising cognitive deficits as symptoms.

Background

20 Psychotic disorders, especially schizophrenia, are severe mental disorders which extremely impair daily life. The symptoms of psychosis may be divided into two fractions. In the acute phase, it is predominated by hallucinations and delusions being called the positive symptoms. When the agitated phase abates the so called negative symptoms become obvious.
25 They include cognitive deficits, social phobia, reduced vigilance, indifference and deficits in verbal learning and memory, verbal fluency and motor function.

Although several antipsychotics are available since, the present therapy of
30 psychosis is not satisfactory. The classic antipsychotics, such as haloperidol, with a high affinity to dopamine D2 receptor show extreme side effects, such extrapyramidal symptoms (=EPS) and do not improve the negative symptoms of schizophrenia so that they do not enable the patient to return to

everyday life.

Clozapine which has emerged as a benchmark therapeutic ameliorating positive, negative and cognitive symptoms of schizophrenia and devoid of EPS shows agranulocytosis as a major, potential lethal side-effect (Capuano et al., 2002). Besides, there is still a high amount of therapy resistant cases (Lindenmayer et al., 2002).

In conclusion, there is still a need for developing new antipsychotics which ameliorate positive, negative and cognitive symptoms of psychosis and have a better side effect profile.

The exact pathomechanism of psychosis is not yet known. A dysfunction of several neurotransmitter systems has been shown. The two major neurotransmitter systems that are involved are the dopaminergic and the glutamatergic system:

Thus, acute psychotic symptoms may be stimulated by dopaminergic drugs (Capuano et al., 2002) and classical antipsychotics, like haloperidol, have a high affinity to the dopamine D2 receptor (Nyberg et al., 2002). Animal models based on a hyperactivity of the dopaminergic neurotransmitter system (amphetamine hyperactivity, apomorphine climbing) are used to mimic the positive symptoms of schizophrenia.

Additional there is growing evidence that the glutamatergic neurotransmitter system plays an important role in the development of schizophrenia (Millan, 2005). Thus, NMDA antagonists like phencyclidine and ketamine are able to stimulate schizophrenic symptoms in humans and rodents (Abi-Saab et al., 1998; Lahti et al., 2001). Acute administration of phencyclidine and MK-801 induce hyperactivity, stereotypies and ataxia in rats mimicking psychotic symptoms. Moreover, in contrast to the dopaminergic models the animal models of psychosis based on NMDA antagonists do not only mimic the positive symptoms but also the negative and cognitive symptoms of psychosis (Abi-Saab et al., 1998; Jentsch and Roth, 1999). Thus, NMDA

antagonists, additionally induce cognitive deficits and social interaction deficits.

Eleven families of phosphodiesterases have been identified in mammals so far (Essayan, 2001). The role of PDEs in the cell signal cascade is to inactivate the cyclic nucleotides cAMP and/or cGMP (Soderling and Beavo, 2000). Since cAMP and cGMP are important second messenger in the signal cascade of G-protein-coupled receptors PDEs are involved in a broad range of physiological mechanisms playing a role in the homeostasis of the organism.

The PDE families differ in their substrate specificity for the cyclic nucleotides, their mechanism of regulation and their sensitivity to inhibitors. Moreover, they are differentially localized in the organism, among the cells of an organ and even within the cells. These differences lead to a differentiated involvement of the PDE families in the various physiological functions.

PDE10A is primarily expressed in the brain and here in the nucleus accumbens and the caudate putamen. Areas with moderate expression are the thalamus, hippocampus, frontal cortex and olfactory tubercle (Menniti et al., 2001). All these brain areas are described to participate in the pathomechanism of schizophrenia (Lapiz et al. 2003) so that the location of the enzyme indicates a predominate role in the pathomechanism of psychosis.

In the striatum PDE10A is predominately found in the medium spiny neurons and there are primarily associated to the postsynaptic membranes of these neurons (Xie et al., 2006). By this location PDE10A may have an important influence on the signal cascade induced by dopaminergic and glutamatergic input on the medium spiny neurons two neurotransmitter systems playing a predominate role in the pathomechanism of psychosis.

Phosphodiesterase (PDE) 10A, in particular, hydrolyses both cAMP and cGMP having a higher affinity for cAMP ($K_m = 0.05 \mu M$) than for cGMP ($K_m = 3 \mu M$) (Sonderling et al., 1999).

- 5 Psychotic patients have been shown to have a dysfunction of cGMP and cAMP levels and its downstream substrates (Kaiya, 1992; Muly, 2002; Garver et al., 1982). Additionally, haloperidol treatment has been associated with increased cAMP and cGMP levels in rats and patients, respectively (Leveque et al., 2000; Gattaz et al., 1984). As PDE10 hydrolyses both cAMP
10 and cGMP (Kotera et al., 1999) an inhibition of PDE10A would also induce an increase of cAMP and cGMP and thereby having a similar effect on cyclic nucleotide levels as haloperidol.

- The antipsychotic potential of PDE10A inhibitors is further supported by
15 studies of Kostowski et al. (1976) who showed that papaverine, a moderate selective PDE10A inhibitor, reduces apomorphine-induced stereotypies in rats, an animal model of psychosis, and increases haloperidol-induced catalepsy in rats while concurrently reducing dopamine concentration in rat brain. Activities that are also seen with classical antipsychotics. This is
20 further supported by a patent application establishing papaverine as a PDE10A inhibitor for the treatment of psychosis (US Patent Application No. 2003/0032579).

- In addition to classical antipsychotics which mainly ameliorate the positive
25 symptoms of psychosis PDE10A also bears the potential to improve the negative and cognitive symptoms of psychosis.

- Focusing on the dopaminergic input on the medium spiny neurons PDE10A inhibitors by up-regulating cAMP and cGMP levels act as D1 agonists and
30 D2 antagonists because the activation of Gs-protein coupled dopamine D1 receptor increases intracellular cAMP, whereas the activation of the Gi-protein coupled dopamine D2 receptor decreases intracellular cAMP levels through inhibition of adenylyl cyclase activity (Mutschler et al., 2001).

Elevated intracellular cAMP levels mediated by D1 receptor signalling seems to modulate a series of neuronal processes responsible for working memory in the prefrontal cortex (Sawaguchi, 2000), and it is reported that D1
5 receptor activation may improve working memory deficits in schizophrenic patients (Castner et al., 2000). Thus, it seems likely that a further enhancement of this pathway might also improve the cognitive symptoms of schizophrenia.

10 Further indication of an effect of PDE10A inhibition on negative symptoms of psychosis are given by Rodefer et al. (2005) who could show that papaverine reverses attentional set-shifting deficits induced by subchronic administration of phencyclidine, an NMDA antagonist, in rats. Attentional
15 deficits including an impairment of shifting attention to novel stimuli belongs to the negative symptoms of schizophrenia. In the study the attentional deficits were induced by administering phencyclidine for 7 days followed by a washout period. The PDE10A inhibitor papaverine was able to reverse the enduring deficits induced by the subchronic treatment.

20 Imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazinones its synthesis and some medical uses are well described in patents and the literature.

The applications EP 0 400 583 and US 5,055,465 from Berlex Laboratories, Inc. disclose a group of imidazoquinoxalinones, their aza analogs and a
25 process for their preparation. These compounds have been found to have inodilatory, vasodilatory and venodilatory effects. The therapeutic activity is based on the inhibition of phosphodiesterase 3 (PDE3).

EP 0 736 532 discloses pyrido[3,2-e]pyrazinones and a process for their
30 preparation. These compounds are described to have anti-asthmatic and anti-allergic properties. Examples of this invention are inhibitors of PDE4 and PDE5.

24

WO 00/43392 discloses the use of imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazinones which are inhibitors of PDE3 and PDE5 for the therapy of erectile dysfunction, heart failure, pulmonic hypertonia and vascular diseases which are accompanied by insufficient blood supply.

5

An other group of pyrido[3,2-e]pyrazinones, disclosed in WO 01/68097 are inhibitors of PDE5 and can be used for the treatment of erectile dysfunction.

10

Further methods for the preparation of imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazinones are described also by D. Norris et al. (Tetrahedron Letters 42 (2001), 4297-4299).

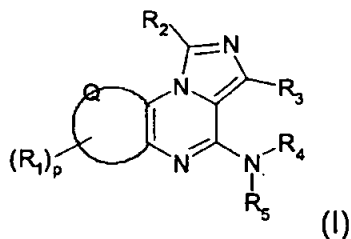
15

WO 92/22552 refers to imidazo[1,5-a]quinoxalines which are generally substituted at position 3 with a carboxylic acid group and derivatives thereof. These compounds are described to be useful as anxiolytic and sedative/hypnotic agents.

20

In contrast only a limited number of imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazines and their medical use are already published.

WO 99/45009 describes a group of imidazopyrazines of formula (I)



25

Part of the definition of Q is to form a 6-membered heterocyclic ring including pyridin. While R1, R2 and R3 are representing a large variety of substituents the definition of the group -NR4R5 is of special importance.

R4 and R5 are each independently hydrogen, R6 or -C(O)R6 or the whole group NR4R5 forms a 3- to 8- membered saturated or unsaturated ring.

- 7 -

R_6 is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, cycloalkenylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclo or heterocycloalkyl, each of which is unsubstituted or substituted.

- 5 These compounds are described to be inhibitors of protein tyrosine kinases used in the treatment of protein tyrosine kinase-associated disorders such as immunologic disorders.

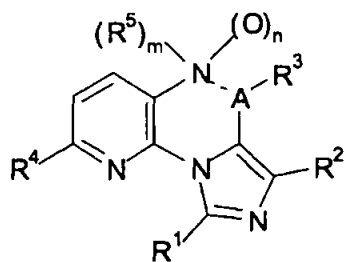
- 10 Interestingly, for all examples listed in claim 9 the structure of the group NR_4R_5 is limited in a way that one of R_4 and R_5 is hydrogen and for the other one R_6 is phenyl (unsubstituted or substituted).

- This structural selection of the group NR_4R_5 is inline with published SAR data from the same company (P. Chen et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002), 1361-1364 and P. Chen et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002), 3153-3156).

Summary of the invention

- 20 This invention relates to compounds of formula (II) and to pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs thereof.

Compounds of formula (II)



25

wherein the bond between A and N is a single bond or a double bond,
A is C when the bond is a double bond and CH when the bond is a single bond,

m is 0 or 1,

n is 0 or 1,

wherein R¹ and R² are independently selected from

5 H,

a cyclic radical,

C₁₋₈ alkyl, optionally mono- or polysubstituted with halo, OH, O-C₁₋₃ alkyl and/or a cyclic radical,

10 C₂₋₈ alkenyl, optionally mono- or polysubstituted with halo, OH, O-C₁₋₃ alkyl and/or a cyclic radical,

C₂₋₈ alkynyl, optionally mono- or polysubstituted with halo, OH, O-C₁₋₃-alkyl and/or a cyclic radical,

15 a saturated, monounsaturated or polyunsaturated carboxylic ring system with 3 to 8 atoms, e.g. phenyl, or a heterocyclic ring system with 5 to 15 ring atoms containing at least one heteroatom selected from N including N-oxide, O and S, each optionally mono- or polysubstituted with halo, amino, C₁₋₃ alkylamino, di-C₁₋₃ alkylamino, nitro, C₁₋₃ alkyl, O-C₁₋₃ alkyl, and/or a cyclic radical, and

20 R³ is selected from

H,

a cyclic radical,

N₃,

CN,

25 R⁶, OR⁶, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶,
NH(CO)OR⁶, N((CO)OR⁶)₂, NR⁶((CO)OR⁶),
NH-(C=O)-NH₂, NR⁶-(C=O)-NH₂,
NH-(C=O)-NHR⁶, NR⁶-(C=O)-NHR⁶,
NH-SO₂R⁶, N(SO₂R⁶)₂, and NR⁶(SO₂R⁶),

30

wherein R⁶ is in each case independently,

a cyclic radical,

C₁₋₈ alkyl, C₃₋₈ cyclo(hetero)alkyl,

C₂₋₈ alkenyl, C₃₋₈ cyclo(hetero)alkenyl,

27

- 9 -

or C₂₋₈ alkynyl each optionally mono or polysubstituted with halo, OH and/or O-C₁₋₃ alkyl, and/or a cyclic radical,

R⁷, OR⁷, SR⁷, NHSO₂R⁷, N(SO₂R⁷)₂, or N(R⁸)SO₂R⁷,

- 5 wherein R⁷ is aryl, heteroaryl, aryl-C₁₋₅ alkyl, heteroaryl-C₁₋₅ alkyl, wherein aryl is phenyl or naphthyl, heteroaryl is an aromatic heterocyclic ring system of 5 to 15 ring atoms containing at least one atom selected from N including N-oxide, S, and O and wherein aryl and heteroaryl are optionally mono- or polysubstituted with halo, amino, C₁₋₃ alkylamino, di-C₁₋₃ alkylamino, nitro, C₁₋₃ alkyl, O-C₁₋₃ alkyl and/or a cyclic radical,
- 10 R⁸ is C₁₋₅ alkyl, optionally mono or polysubstituted with halo, OH, O-C₁₋₃ alkyl and/or a cyclic radical,

R⁴ is selected from

- 15 H,
halo,
a cyclic radical,
R⁹,
OH or OR⁹,
- 20 NH(C=O)-C₁₋₃ alkyl, optionally mono- or polysubstituted with halo, OH, O-C₁₋₃ alkyl and/or a cyclic radical or
NH₂, NHR⁹ or NR⁹R¹⁰,
wherein R⁹ and R¹⁰ are independently selected from
- a cyclic radical,
 - 25 - C₁₋₆ alkyl or C₃₋₆ cyclo(hetero)alkyl, optionally mono- or polysubstituted with halo, OH, O-C₁₋₃ alkyl and/or a cyclic radical,
 - aryl-C₁₋₅-alkyl wherein aryl is phenyl, optionally mono- or polysubstituted with halo, amino, C₁₋₃ alkylamino, di-C₁₋₃ alkylamino, nitro, C₁₋₃ alkyl, OH, O-C₁₋₃ alkyl and/or a cyclic radical, or
 - 30 - NR⁹R¹⁰ together form a saturated or unsaturated five-, six- or seven-membered ring which can contain up to 3 heteroatoms, preferably N including N-oxide, S and/or O, optionally mono- or polysubstituted with halo, amino, C₁₋₃ alkylamino, di-C₁₋₃ alkylamino, C₁₋₃ alkyl, O-C₁₋₃ alkyl and/or aryl-C₁₋₅-alkyl, wherein aryl is phenyl, optionally mono- or

- 10 -

polysubstituted with halo, amino, C₁₋₃ alkylamino, di-C₁₋₃ alkylamino, nitro, C₁₋₃ alkyl, O-C₁₋₃ alkyl and/or a cyclic radical,

and R⁵ is selected from

- 5 H,
C₁₋₅ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl or (CO)-C₁₋₅ alkyl, optionally mono or polysubstituted with halo, OH, O-C₁₋₃ alkyl and/or a cyclic radical,

or pharmaceutically acceptable salts and derivatives thereof.

- 10 The term „halo“ refers to fluoro, chloro, bromo or iodo.

- The terms „alkyl“, „alkenyl“ and „alkynyl“ refer to straight or branched radicals with up to 8 carbon atoms preferably up to 6 carbon atoms and more preferably up to 5 carbon atoms such as methyl, ethyl, vinyl, ethynyl, propyl,
15 allyl, propynyl, butyl, butenyl, butynyl etcl. which may optionally be substituted as indicated above.

- The terms „cyclo(hetero)alkyl“ and „cyclo(hetero)alkylenyl“ refer to cyclic radicals, which may optionally contain one or more heteroatoms selected from N including N-oxide, O and S, which may optionally be substituted as indicated above.
20

- The term „cyclic radical“ refers to saturated, unsaturated or aromatic carbocycles or carboheterocycles, optionally mono- or polysubstituted with halo, amino, C₁₋₃ alkylamino, di-C₁₋₃ alkylamino, nitro, C₁₋₃ alkyl, OH, O-C₁₋₃ alkyl and/or a cyclic radical. The cyclic radical preferably contains 3 to 20, in particular 4 to 10 C-atoms. Carboheterocycles may contain 1 to 6, in particular 1 to 3 heteroatoms, preferably selected from O, N, S and/or P. The
25 cyclic radical can be bound via a C-atom or optionally via a N, O, S, SO or SO₂-group. An example for a cyclic radical is phenyl.
30

A preferred embodiment of this invention relates to compounds of formula

(II) wherein the bond between A and N is a double bond.

An other preferred embodiment of this invention relates to compounds of formula (II) wherein m and n are both 0.

5

A further preferred embodiment of this invention relates to compounds of formula (II) wherein R¹ is selected from

H,

10 C₁₋₄ alkyl, particularly C₂₋₄ alkyl optionally mono- or polysubstituted with halo, OH, O-C₁₋₃ alkyl and/or a cyclic radical or phenyl, optionally mono- or polysubstituted with halo, amino, C₁₋₃ alkylamino, di-C₁₋₃ alkylamino, nitro, C₁₋₃ alkyl, O-C₁₋₃ alkyl and/or a cyclic radical. Especially preferred are C₂₋₄-alkyl, e.g. propyl such as n-propyl or i-propyl, or phenyl, optionally substituted.

15

A further preferred embodiment of this invention relates to compounds of formula (II) wherein R² is

H or

C₁₋₄ alkyl, particularly methyl, optionally substituted, e.g. halo substituted.

20 Especially preferred are hydrogen, a methyl group or a trifluoromethyl group.

A further preferred embodiment of this invention relates to compounds of formula (II) wherein R³ is H, CN or C₁₋₃ alkyl, e.g. methyl.

25 A further preferred embodiment of this invention relates to compounds of formula (II) wherein R³ is NH-(C=O)OR⁶, particularly NH-(C=O)-OC₁₋₅ alkyl, optionally mono- or polysubstituted as indicated above.

30 A further preferred embodiment of this invention relates to compounds of formula (II) wherein R³ is NH-SO₂R⁶, particularly NH-SO₂-C₁₋₅ alkyl, optionally mono-or polysubstituted as indicated above.

A further preferred embodiment of this invention relates to compounds of

- 12 -

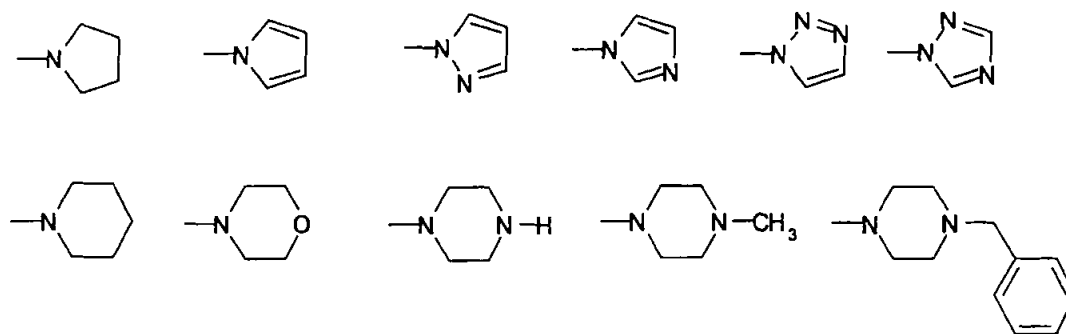
formula (II) wherein R⁴ is selected from

H, C₁₋₃ alkyl, O-C₁₋₃ alkyl, NH₂, NHC₁₋₃ alkyl, wherein alkyl is optionally mono- or polysubstituted with halo, OH, O-C₁₋₃ alkyl and/or a cyclic radical or

5 NH(C=O)-C₁₋₃ alkyl, optionally mono- or polysubstituted with halo, OH, O-C₁₋₃ alkyl and/or a cyclic radical or

cyclopropyl, cyclobutyl, tetrahydropyrrolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, piperidiny, morpholinyl, piperazinyl, optionally mono- or polysubstituted with halo, OH, C₁₋₅ alkyl and/or O-C₁₋₃ alkyl, or aryl-

10 C₁₋₅-alkyl, wherein aryl is phenyl, optionally mono- or polysubstituted with halo, amino, C₁₋₃ alkylamino, di-C₁₋₃ alkylamino, nitro, C₁₋₃ alkyl, O-C₁₋₃ alkyl and/or a cyclic radical, for example



15 A further especially preferred embodiment of this invention relates to compounds of formula (II), wherein R⁴ is H, C₁₋₃ alkyl or O-C₁₋₃ alkyl, particularly H or OCH₃.

Examples of specific compounds of the formula (II) are the following:

20

4,8-dimethoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

4,8-dimethoxy-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

4,8-dimethoxy-1-ethyl-3-methyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

4,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

25

4,8-dimethoxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

1-ethyl-4-isopropoxy-8-methoxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

- 1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-4-propyloxy-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
4-cyclopentyloxy-1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
pyrazine
4-isopropyloxy-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
5 pyrazine
8-methoxy-1,3-dimethyl-4-(2,3,6-trifluorobenzyloxy)-imidazo[1,5-a]pyrido
[3,2-e]pyrazine
4-(2,4-dichlorobenzyloxy)-1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]pyrido
[3,2-e]pyrazine
10 4-(2-chloro-6-fluorobenzyloxy)-1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]
pyrido[3,2-e]pyrazine
1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-4-(2,3,6-trifluorobenzyloxy)-imidazo[1,5-a]pyrido
[3,2-e]pyrazine
1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-4-(2,4,6-trimethylbenzyloxy)-imidazo[1,5-a]
15 pyrido[3,2-e]pyrazine
4-(2-chloro-6-fluorobenzyloxy)-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]
pyrido[3,2-e]pyrazine
4-(2,6-difluorobenzyloxy)-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido
[3,2-e]pyrazine
20 1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-4-(2-phenylethyloxy)-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
pyrazine
8-methoxy-3-methyl-4-(2-phenylethyloxy)-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-
e]pyrazine
8-methoxy-1,3-dimethyl-4-(2-phenylethyloxy)-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
25 pyrazine
8-methoxy-3-methyl-4-(2-phenylethyloxy)-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
pyrazine
8-methoxy-3-methyl-4-(3-phenylpropyloxy)-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido
[3,2-e]pyrazine
30 1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-4-(3-phenylpropyloxy)-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-
e]pyrazine
1,3-dimethyl-8-methoxy-4-(3-phenylpropyloxy)-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
pyrazine

- 4-[(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methoxy]-1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-imidazo
[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-4-methylthio-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
8-methoxy-3-methyl-4-methylthio-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
5 pyrazine
1,3-dimethyl-8-methoxy-4-methylthio-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
8-methoxy-3-methyl-4-methylthio-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
4-cyano-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
4-cyano-8-methoxy-3-methyl-1-ethyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
10 4-azido-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
8-methoxy-3-methyl-4-methylsulfinyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
pyrazine
8-methoxy-3-methyl-4-methylsulfonyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
pyrazine
15 1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-4-methylsulfinyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
pyrazine
8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
4-ethyl-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
20 3,4-dimethyl-8-methoxy-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
3,4-dimethyl-8-methoxy-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
hydrochloride
1-ethyl-3,4-dimethyl-8-methoxy-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
1,3,4-trimethyl-8-methoxy-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
25 3,4-dimethyl-8-methoxy-1-(3,3,3-trifluoropropyl)-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
pyrazine
3,4-dimethyl-8-methoxy-1-pentyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
1-cyclohexyl-3,4-dimethyl-8-methoxy-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
3,4-dimethyl-1-hexyl-8-methoxy-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
30 3,4-dimethyl-8-methoxy-1-phenethyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
3,4-dimethyl-8-methoxy-1-phenyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
3,4-dimethyl-8-methoxy-1-phenyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
dihydrochloride

- 3,4-dimethyl-8-methoxy-1-(2-chlorophenyl)-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
pyrazine
- 3,4-dimethyl-8-methoxy-1-(4-fluorophenyl)-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
pyrazine
- 5 1-propyl-3,4,8-trimethyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
1-propyl-3,4-dimethyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
1-propyl-4,8-dimethyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
8-difluoromethoxy-3,4-dimethyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
3,4-dimethyl-8-(piperidin-1-yl)-methoxy-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
10 pyrazine
3,4-dimethyl-8-(4-methyl-piperazin-1-yl)-methoxy-1-propyl-imidazo[1,5-a]
pyrido[3,2-e]pyrazine
3,4-dimethyl-8-(2-ethyl-4-methyl-imidazol-1-yl)-methoxy-1-propyl-imidazo
[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 15 3,4-dimethyl-8-(2-propyl-4-methyl-imidazol-1-yl)-methoxy-1-propyl-imidazo
[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
4-difluoromethoxy-3-methyl-1-propyl- imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine-8-
ol
8-methoxy-3-methyl-5-oxo-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 20 3,4-dimethyl-8-methoxy-5-oxo-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
8-methoxy-4-methoxycarbonylamino-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido
[3,2-e]pyrazine
4-ethoxycarbonylamino-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido
[3,2-e]pyrazine
- 25 4-(N,N-bis-methoxycarbonyl)-amino-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo
[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
8-methoxy-4-(methoxycarbonyl-methyl-amino)-3-methyl-1-propyl-imidazo
[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
8-methoxy-3-methyl-4-(3-methyl-ureido)-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
30 pyrazine
8-methoxy-3-methyl-1-propyl-4-ureido-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
8-methoxy-3-methyl-4-(3-isopropyl-ureido)-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido
[3,2-e]pyrazine

- 8-methoxy-3-methyl-4-methylsulfonylamino-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido
[3,2-e]pyrazine
- 4-(N,N-bis-methylsulfonyl)-amino-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-
a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 5 4-ethylsulfonylamino-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-
e]pyrazine
- 1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-4-methylsulfonylamino-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-
e]pyrazine
- 8-methoxy-3-methyl-1-propyl-4-trifluoromethylsulfonylamino-imidazo[1,5-a]
10 pyrido[3,2-e]pyrazine
- 8-methoxy-3-methyl-1-propyl-4-propylsulfonylamino-imidazo[1,5-a]pyrido
[3,2-e]pyrazine
- 4-isopropylsulfonylamino-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido
[3,2-e]pyrazine
- 15 8-methoxy-3-methyl-4-(4-methylphenylsulfonylamino)-1-propyl-imidazo[1,5-
a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 4-[N,N-bis-(4-methylphenylsulfonyl)-amino]-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-
imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 8-methoxy-3-methyl-1-(3,3,3-trifluoropropyl)-4-methylsulfonylamino-imidazo
20 [1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 1-hexyl-8-methoxy-3-methyl-4-methylsulfonylamino-imidazo[1,5-a]pyrido
[3,2-e]pyrazine
- 8-methoxy-3-methyl-1-phenethyl-4-methylsulfonylamino-imidazo[1,5-a]
pyrido[3,2-e]pyrazine
- 25 8-methoxy-3-methyl-1-phenyl-4-methylsulfonylamino-imidazo[1,5-a]pyrido
[3,2-e]pyrazine
- 1-(2-chlorophenyl)-8-methoxy-3-methyl-4-methylsulfonylamino-imidazo[1,5-
a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 1-(4-fluorophenyl)-8-methoxy-3-methyl-4-methylsulfonylamino-imidazo[1,5-
30 a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 3-methyl-8-(4-methyl-2-propyl-imidazol-1-yl)-1-propyl-4-
methylsulfonylamino-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 3-methyl-4-methylsulfonylamino-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazin-

35

- 8-ol hydrobromide
3-methyl-4-methylsulfonylamino-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazin-
8-ol
8-difluoromethoxy-3-methyl-4-methylsulfonylamino-1-propyl-imidazo[1,5-a]
5 pyrido[3,2-e]pyrazine
8-cyclopropylmethoxy-3-methyl-4-methylsulfonylamino-1-propyl-imidazo[1,5-
a]pyrido[3,2-e]pyrazine
3-methyl-1-propyl-4,5-dihydro-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
8-methoxy-1-propyl-4,5-dihydro-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
10 8-methoxy-3-methyl-1-propyl-4,5-dihydro-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
pyrazine
8-methoxy-3-methyl-1-propyl-4,5-dihydro-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
pyrazine hydrochloride
1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-4,5-dihydro-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
15 3,5-dimethyl-8-methoxy-1-propyl-4,5-dihydro-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
pyrazine
5-acetyl-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-4,5-dihydro-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-
e]pyrazine

20 and their pharmaceutically acceptable salts and derivatives thereof.

Especially preferred, the compound of formula (II) is selected from 3,4-
dimethyl-8-methoxy-1-propyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazine and
pharmaceutically acceptable salts and derivatives thereof.

25

The invention furthermore relates to the physiologically acceptable salts,
solvates and derivatives of the compounds according to formula (II).
Derivatives of the compounds according to formula (II) are, for example,
amides, esters and ethers. Further, the term "derivative" also encompasses
30 prodrugs and metabolites of compounds of formula (II).

The physiologically acceptable salts may be obtained by neutralizing the
bases with inorganic or organic acids or by neutralizing the acids with

- 18 -

inorganic or organic bases. Examples of suitable inorganic acids are hydrochloric acid, sulphuric acid, phosphoric acid or hydrobromic acid, while examples of suitable organic acids are carboxylic acid, sulfo acid or sulphonic acid, such as acetic acid, tartaric acid, lactic acid, propionic acid, glycolic acid, malonic acid, maleic acid, fumaric acid, tannic acid, succinic acid, alginic acid, benzoic acid, 2-phenoxybenzoic acid, 2-acetoxybenzoic acid, cinnamic acid, mandelic acid, citric acid, maleic acid, salicylic acid, 3-aminosalicylic acid, ascorbic acid, embonic acid, nicotinic acid, isonicotinic acid, oxalic acid, gluconic acid, amino acids, methanesulphonic acid, ethanesulphonic acid, 2-hydroxyethanesulphonic acid, ethane-1,2-disulphonic acid, benzenesulphonic acid, 4-methylbenzenesulphonic acid or naphthalene-2-sulphonic acid. Examples of suitable inorganic bases are sodium hydroxide, potassium hydroxide and ammonia, while examples of suitable organic bases are amines, preferably, however, tertiary amines, such as trimethylamine, triethylamine, pyridine, N,N-dimethylaniline, quinoline, isoquinoline, α -picoline, β -picoline, γ -picoline, quinaldine and pyrimidine.

In addition, physiologically acceptable salts of the compounds according to formula (II) can be obtained by converting derivatives which possess tertiary amino groups into the corresponding quaternary ammonium salts in a manner known per se using quaternizing agents. Examples of suitable quaternizing agents are alkyl halides, such as methyl iodide, ethyl bromide and n-propyl chloride, and also arylalkyl halides, such as benzyl chloride or 2-phenylethyl bromide.

Furthermore, in the case of the compounds of the formula (II) which contain an asymmetric carbon atom, the invention relates to the D form, the L form and D,L mixtures and also, where more than one asymmetric carbon atom is present, to the diastereomeric forms. Those compounds of the formula (II) which contain asymmetric carbon atoms, and which as a rule accrue as racemates, can be separated into the optically active isomers in a known manner, for example using an optically active acid. However, it is also

- 19 -

possible to use an optically active starting substance from the outset, with a corresponding optically active or diastereomeric compound then being obtained as the end product.

- 5 The compounds according to the invention have been found to have pharmacologically important properties which can be used therapeutically. The compounds according to formula (II) can be used alone, in combination with each other or in combination with other active compounds. The compounds according to the invention are inhibitors of phosphodiesterase
- 10 10. It is therefore a part of the subject-matter of this invention that the compounds according to formula (II), and their salts and also pharmaceutical preparations which comprise these compounds or their salts, can be used for treating or preventing disorders associated with, accompanied by and/or covered by phosphodiesterase hyperactivity and/or disorders in which
- 15 inhibiting phosphodiesterase 10 is of value.

Surprisingly, the compounds of formula (II) are potent inhibitors of the enzyme PDE10.

- 20 It is an embodiment of this invention, that compounds of formula (II) including their salts, solvates and prodrugs and also pharmaceutical compositions comprising an amount of a compound of formula (II) or one of its salts, solvates or prodrugs effective in inhibiting PDE10 can be used for the treatment of central nervous system disorders of mammals including a
- 25 human.

- More particularly, the invention relates to the treatment of neurological and psychiatric disorders including, but not limited to, (1) schizophrenia and other psychotic disorders; (2) mood [affective] disorders; (3) neurotic, stress-
- 30 related and somatoform disorders including anxiety disorders; (4) eating disorders; sexual dysfunction comprising excessive sexual drive; (5) disorders of adult personality and behaviour; (6) disorders usually first diagnosed in infancy, childhood and adolescence; (7) mental retardation and

(8) disorders of psychological development; (9) disorders comprising the symptom of cognitive deficiency in a mammal, including a human; (10) factitious disorders.

5 (1) Examples of schizophrenia and other psychotic disorders disorders that can be treated according to the present invention include, but are not limited to, continuous or episodic schizophrenia of different types (for instance paranoid, hebephrenic, catatonic, undifferentiated, residual, and schizophreniform disorders); schizotypal disorders (such as borderline,
10 latent, prepsychotic, prodromal, pseudoneurotic pseudopsychopathic schizophrenia and schizotypal personality disorder); persistent delusional disorders; acute, transient and persistent psychotic disorders; induced delusional disorders; schizoaffective disorders of different type (for instance manic depressive or mixed type); puerperal psychosis and other and
15 unspecified nonorganic psychosis.

(2) Examples of mood [affective] disorders that can be treated according to the present invention include, but are not limited to, manic episodes associated to bipolar disorder and single manic episodes, hypomania, mania
20 with psychotic symptoms; bipolar affective disorders (including for instance bipolar affective disorders with current hypomanic and manic episodes with or without psychotic symptoms); depressive disorders, such as single episode or recurrent major depressive disorder, depressive disorder with postpartum onset, depressive disorders with psychotic symptoms; persistent
25 mood [affective] disorders, such as cyclothymia, dysthymia; premenstrual dysphoric disorder.

(3) Examples of disorders belonging to the neurotic, stress-related and somatoform disorders that can be treated according to the present invention
30 include, but are not limited to, phobic anxiety disorders, for instance agoraphobia and social phobia primarily but not exclusively related to psychosis; other anxiety disorders such as panic disorders and general anxiety disorders; obsessive compulsive disorder; reaction to sever stress

and adjustment disorders, such as post traumatic stress disorder; dissociative disorders and other neurotic disorders such as depersonalisation-derealisation syndrome.

- 5 (5) Examples of disorders of adult personality and behaviour that can be treated according to the present invention include, but are not limited to, specific personality disorders of the paranoid, schizoid, schizotypal, antisocial, borderline, histrionic, narcissistic, avoidant, dissocial, emotionally
10 unstable, anankastic, anxious and dependent type; mixed personality disorders; habit and impulse disorders (such as trichotillomania, pyromania, maladaptive aggression); disorders of sexual preference.

- (6) Examples of disorders usually first diagnosed in infancy, childhood and adolescence that can be treated according to the present invention include,
15 but are not limited to, hyperkinetic disorders, attentional deficit/hyperactivity disorder (AD/HD), conduct disorders; mixed disorders of conduct and emotional disorders; nonorganic enuresis, nonorganic encopresis; stereotyped movement disorder; and other specified behavioural emotional disorders, such as attention deficit disorder without hyperactivity, excessive
20 masturbation nail-biting, nose-picking and thumb-sucking; disorders of psychological development particularly schizoid disorder of childhood and pervasive development disorders such as psychotic episodes associated to Asperger's syndrome.

- 25 (8) Examples of disorders of psychological development include but are not limited to developmental disorders of speech and language, developmental disorders of scholastic skills, such as specific disorder of arithmetical skills, reading disorders and spelling disorders and other learning disorders. These disorders are predominantly diagnosed in infancy, childhood and
30 adolescence.

(9) The phrase "cognitive deficiency" as used here in "disorder comprising as a symptom cognitive deficiency" refers to a subnormal functioning or a

- 22 -

suboptimal functioning in one or more cognitive aspects such as memory, intellect, learning and logic ability, or attention in a particular individual comparative to other individuals within the same general age population.

5 (10) Examples of disorders comprising as a symptom cognitive deficiency that can be treated according to the present invention include, but are not limited to, cognitive deficits primarily but not exclusively related to psychosis; age-associated memory impairment, Parkinson's disease, Alzheimer's
10 dementia, multi infarct dementia, Lewis body dementia, stroke, frontotemporal dementia, progressive supranuclear palsy Huntington's disease and in HIV disease, cerebral trauma, drug abuse and mild cognitive disorder.

(11) Additionally, the invention relates to movement disorders with malfunction of basal ganglia. Examples of movement disorders with
15 malfunction of basal ganglia that can be treated according to the present invention include, but are not limited to, different subtypes of dystonia, such as focal dystonias, multiple-focal or segmental dystonias, torsion dystonia, hemispheric, generalised and tardive dyskinesias (induced by psychopharmacological drugs), akathisias, dyskinesias such as Huntington's
20 disease, Parkinson's disease, Lewis body disease, restless leg syndrome, PLMS.

(12) Furthermore the invention relates to the treatment of organic, including symptomatic mental disorders, especially to organic delusional
25 (schizophrenia-like) disorders, presenil or senile psychosis associated to dementia, to psychosis in epilepsy and Parkinson's disease and other organic and symptomatic psychosis; delirium; infective psychosis; personality and behavioural disorders due to brain disease, damage and dysfunction.

30 (13) The invention relates to the treatment of mental and behavioural disorders due to psychoactive compounds, more particular to the treatment of psychotic disorders and residual and late-onset psychotic disorders

induced by alcohol, opioids, cannabinoids, cocaine, hallucinogens, other stimulants, including caffeine, volatile solvents and other psychoactive compounds.

- 5 (14) The invention further relates to a general improvement of learning and memory capacities in a mammal, including a human.

An effective dose of the compounds according to the invention, or their salts, is used, in addition to physiologically acceptable carriers, diluents and/or
10 adjuvants for producing a pharmaceutical composition. The dose of the active compounds can vary depending on the route of administration, the age and weight of the patient, the nature and severity of the diseases to be treated, and similar factors. The daily dose can be given as a single dose, which is to be administered once, or be subdivided into two or more daily
15 doses, and is as a rule 0.001-2000 mg. Particular preference is given to administering daily doses of 0.1-500 mg, e.g. 0.1-100 mg.

Suitable administration forms are oral, parenteral, intravenous, transdermal, topical, inhalative, intranasal and sublingual preparations. Particular
20 preference is given to using oral, parenteral, e.g. intravenous or intramuscular, intranasal preparations, e.g. dry powder or sublingual, of the compounds according to the invention. The customary galenic preparation forms, such as tablets, sugar-coated tablets, capsules, dispersible powders, granulates, aqueous solutions, alcohol-containing aqueous solutions,
25 aqueous or oily suspensions, syrups, juices or drops, are used.

Solid medicinal forms can comprise inert components and carrier substances, such as calcium carbonate, calcium phosphate, sodium phosphate, lactose, starch, mannitol, alginates, gelatine, guar gum,
30 magnesium stearate, aluminium stearate, methyl cellulose, talc, highly dispersed silicic acids, silicone oil, higher molecular weight fatty acids, (such as stearic acid), gelatine, agar agar or vegetable or animal fats and oils, or solid high molecular weight polymers (such as polyethylene glycol);

- 24 -

preparations which are suitable for oral administration can comprise additional flavourings and/or sweetening agents, if desired.

5 Liquid medicinal forms can be sterilized and/or, where appropriate, comprise auxiliary substances, such as preservatives, stabilizers, wetting agents, penetrating agents, emulsifiers, spreading agents, solubilizers, salts, sugars or sugar alcohols for regulating the osmotic pressure or for buffering, and/or viscosity regulators.

10 Examples of such additives are tartrate and citrate buffers, ethanol and sequestering agents (such as ethylenediaminetetraacetic acid and its non-toxic salts). High molecular weight polymers, such as liquid polyethylene oxides, microcrystalline celluloses, carboxymethyl celluloses, polyvinylpyrrolidones, dextrans or gelatine, are suitable for regulating the
15 viscosity. Examples of solid carrier substances are starch, lactose, mannitol, methyl cellulose, talc, highly dispersed silicic acids, high molecular weight fatty acids (such as stearic acid), gelatine, agar agar, calcium phosphate, magnesium stearate, animal and vegetable fats, and solid high molecular weight polymers, such as polyethylene glycol.

20 Oily suspensions for parenteral or topical applications can be vegetable synthetic or semisynthetic oils, such as liquid fatty acid esters having in each case from 8 to 22 C atoms in the fatty acid chains, for example palmitic acid, lauric acid, tridecanoic acid, margaric acid, stearic acid, arachidic acid,
25 myristic acid, behenic acid, pentadecanoic acid, linoleic acid, elaidic acid, brasidic acid, erucic acid or oleic acid, which are esterified with monohydric to trihydric alcohols having from 1 to 6 C atoms, such as methanol, ethanol, propanol, butanol, pentanol or their isomers, glycol or glycerol. Examples of such fatty acid esters are commercially available miglyols, isopropyl
30 myristate, isopropyl palmitate, isopropyl stearate, PEG 6-capric acid, caprylic/capric acid esters of saturated fatty alcohols, polyoxyethylene glycerol trioleates, ethyl oleate, waxy fatty acid esters, such as artificial ducktail gland fat, coconut fatty acid isopropyl ester, oleyl oleate, decyl

43

oleate, ethyl lactate, dibutyl phthalate, diisopropyl adipate, polyol fatty acid esters, inter alia. Silicone oils of differing viscosity, or fatty alcohols, such as isotridecyl alcohol, 2-octyldodecanol, cetylstearyl alcohol or oleyl alcohol, or fatty acids, such as oleic acid, are also suitable. It is furthermore possible to
5 use vegetable oils, such as castor oil, almond oil, olive oil, sesame oil, cotton seed oil, groundnut oil or soybean oil.

Suitable solvents, gelatinizing agents and solubilizers are water or water-miscible solvents. Examples of suitable substances are alcohols, such as
10 ethanol or isopropyl alcohol, benzyl alcohol, 2-octyldodecanol, polyethylene glycols, phthalates, adipates, propylene glycol, glycerol, di- or tripropylene glycol, waxes, methyl cellosolve, cellosolve, esters, morpholines, dioxane, dimethyl sulphoxide, dimethylformamide, tetrahydrofuran, cyclohexanone, etc.

15 Cellulose ethers which can dissolve or swell both in water or in organic solvents, such as hydroxypropylmethyl cellulose, methyl cellulose or ethyl cellulose, or soluble starches, can be used as film-forming agents.

20 Mixtures of gelatinizing agents and film-forming agents are also perfectly possible. In this case, use is made, in particular, of ionic macromolecules such as sodium carboxymethyl cellulose, polyacrylic acid, polymethacrylic acid and their salts, sodium amylopectin semiglycolate, alginic acid or propylene glycol alginate as the sodium salt, gum arabic, xanthan gum, guar
25 gum or carrageenan. The following can be used as additional formulation aids: glycerol, paraffin of differing viscosity, triethanolamine, collagen, allantoin and novantisolic acid. Use of surfactants, emulsifiers or wetting agents, for example of Na lauryl sulphate, fatty alcohol ether sulphates, di-Na-N-lauryl- β -iminodipropionate, polyethoxylated castor oil or sorbitan
30 monooleate, sorbitan monostearate, polysorbates (e.g. Tween), cetyl alcohol, lecithin, glycerol monostearate, polyoxyethylene stearate, alkyl-phenol polyglycol ethers, cetyltrimethylammonium chloride or mono-/dialkylpolyglycol ether orthophosphoric acid monoethanolamine salts

44

- 26 -

can also be required for the formulation. Stabilizers, such as montmorillonites or colloidal silicic acids, for stabilizing emulsions or preventing the breakdown of active substances such as antioxidants, for example tocopherols or butylhydroxyanisole, or preservatives, such as p-hydroxybenzoic acid esters, can likewise be used for preparing the desired formulations.

Preparations for parenteral administration can be present in separate dose unit forms, such as ampoules or vials. Use is preferably made of solutions of the active compound, preferably aqueous solution and, in particular, isotonic solutions and also suspensions. These injection forms can be made available as ready-to-use preparations or only be prepared directly before use, by mixing the active compound, for example the lyophilisate, where appropriate containing other solid carrier substances, with the desired solvent or suspending agent.

Intranasal preparations can be present as aqueous or oily solutions or as aqueous or oily suspensions. They can also be present as lyophilisates which are prepared before use using the suitable solvent or suspending agent.

Inhalable preparations can present as powders, solutions or suspensions. Preferably, inhalable preparations are in the form of powders, e.g. as a mixture of the active ingredient with a suitable formulation aid such as lactose.

The preparations are produced, aliquoted and sealed under the customary antimicrobial and aseptic conditions.

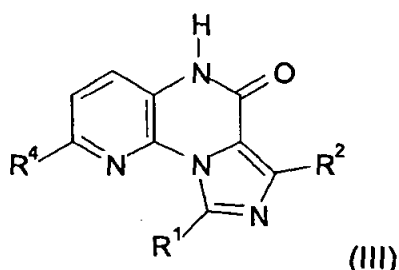
As indicated above, the compounds of the invention may be administered as a combination therapy with further active agents, e.g. therapeutically active compounds useful in the treatment of central nervous system disorders. These further compounds may be PDE10 inhibitors or compounds which

- 27 -

have an activity which is not based on PDE10 inhibition such as dopamine D2 receptor modulating agents or NMDA modulating agents.

For a combination therapy, the active ingredients may be formulated as compositions containing several active ingredients in a single dose form and/or as kits containing individual active ingredients in separate dose forms. The active ingredients used in combination therapy may be co-administered or administered separately.

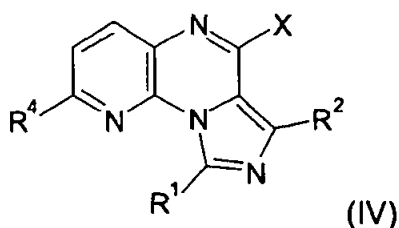
The synthesis of compounds of formula (II) preferably starts from imidazo [1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazinones of formula (III):



wherein R¹, R² and R⁴ are as described above.

The preparation of compounds of formula (III) is well described e.g. in WO 00/43392, WO 01/68097 and also by D. Norris et al. (Tetrahedron Letters 42 (2001), 4297-4299).

According to standard procedures known from the literature and already used in WO 99/45009 compounds of formula (III) are halogenated by treatment with halogenating reagents like POCl₃, PCl₃, PCl₅, SOCl₂, POBr₃, PBr₃ or PBr₅, yielding e.g. 4-chloro or 4-bromo-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazines of formula (IV),



wherein X is Cl or Br and R¹, R² and R⁴ are as defined above.

- 5 Compounds of formula (II) where m and n are 0, the bond between A and N is a double bond and R³ is selected from OR⁶, SR⁶, OR⁷ or SR⁷ as described above, are preferably prepared by the treatment of an intermediate of formula (IV) with the corresponding alcohols or mercaptanes HOR⁶, HOR⁷, HSR⁶ or HSR⁷.

10

Examples:

Intermediate A1: 4-chloro-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

15

- 16 g of 8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine-4-one and 120 ml POCl₃ are mixed and heated up to reflux for 8 hours. After cooling to room temperature the reaction mixture is treated with 1200 ml crushed ice/water and stirred for 1 hour. The product is extracted with 2 x 300 ml dichloromethane. The collected organic layer is washed with 2 x 300 ml water and dried with Na₂SO₄. The solvent is removed under reduced pressure.

20

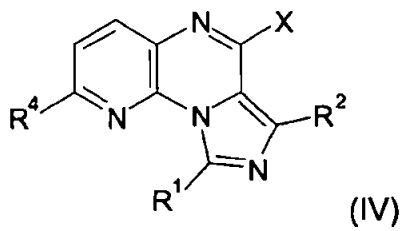
Yield: 14.5 g

25

m.p.: 121-123°C

Many other intermediates A of formula (IV) can be prepared according to this procedure. Some examples are the following:

17



Intermediate	X	R ¹	R ²	R ⁴	m.p.[°C]
A1	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-OCH ₃	121-123
A2	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OCH ₃	148-150
A3	-Cl	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	176-178
A4	-Cl	-C ₆ H ₁₁	-CH ₃	-OCH ₃	211-213
A5	-Cl	-C ₆ H ₁₃	-CH ₃	-OCH ₃	115-117
A6	-Cl	-C ₅ H ₁₁	-CH ₃	-OCH ₃	110.5-113
A7	-Cl	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	-CH ₃	-OCH ₃	149-153
A8	-Cl	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	-CH ₃	-OCH ₃	130
A9	-Cl	-C ₆ H ₅	-CH ₃	-OCH ₃	240-242
A10	-Cl	-C ₆ H ₄ (4-F)	-CH ₃	-OCH ₃	256-258
A11	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-H	117-120
A12	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-H	138-140
A13	-Cl	-C ₃ H ₇	-H	-OCH ₃	153-155
A14	-Cl	-CH(CH ₃) ₂	-H	-OCH ₃	162-164
A15	-Cl	-CH ₃	-H	-OCH ₃	225-228
A16	-Cl	-H	-H	-H	222-225
A17	-Cl	-H	-C ₆ H ₅	-OCH ₃	168-171
A18	-Cl	-H	-CH ₃	-OCH ₃	185-187
A19	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	99-101
A20	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-N(C ₂ H ₅) ₂	145-150
A21	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃		
A22	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃		283-285
A23	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃		138-141
A24	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃		134-136

Intermediate A 25: 4-chloro-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazin-8-ol

5

2 g 4-chloro-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine (Intermediate A1) was suspended in 50 ml dichloromethane. At 0-5°C 3 ml bortribromide was added dropwise, followed by 1 h stirring at 0-5°

48

C, 4 h stirring at room temperature, and standing over night. The reaction mixture was added slowly to a solution of 10 g potassium carbonate in 100 ml water. After stirring and constant pH>7 (adding 10% potassium carbonate solution) the precipitate was filtered off, and washed with water.

5

Yield: 1.87 g
m.p.: 227-234°C (EtOH)

Other intermediates A of formula (IV) can be prepared according to this procedure. Examples with X=Br were obtained with a period of 6 h heating to reflux. Some examples are the following:

10

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

Intermediate A28: 4-chloro-8-difluoromethoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo
[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

15

5.51 g (0.02 mol) 4-chloro-3-methyl-1-propyl-9H-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazin-8-ol (Intermediate A25) and 2 g (0.05 mol) sodium hydroxide were dissolved in 20 ml dimethylformamide. After 10 min stirring 2.53 ml (0.03 mol) chlorodifluoroacetic acid was added dropwise. The mixture was heated 5 h at 150°C bath temperature with stirring. After cooling the product was extracted with ethyl acetate (200 ml, 300 ml), the combined organic phases were washed with water (2 x 100 ml), the organic phase was dried over sodium sulfate, filtered off, and evaporated to dryness.

20

25

The obtained residue with 3 alkylated products was separated by preparative chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol = 9/1, v/v).

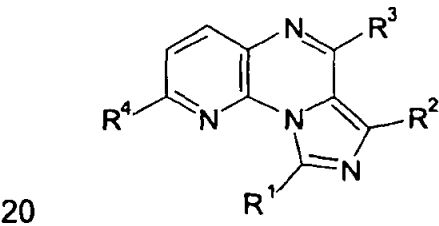
Yield: 1.21 g
m.p.: 95-98°C

5 Example 1: 4,8-dimethoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

1.5 g of intermediate A1 are dissolved in a mixture of 15 ml methanol and 15 ml dichloromethane. 1 g of solid KOH is added. The mixture is heated up to reflux for 7 hours. At room temperature 30 ml water are added. The organic layer is separated. The aqueous layer is extracted with 20 ml dichloromethane. The unified organic layers are washed with 2 x 20 ml water. The solvent is removed completely. The residue is purified by LC.

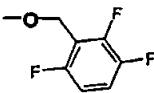
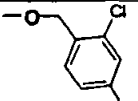
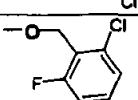
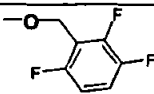
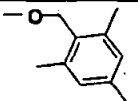
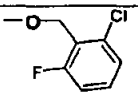
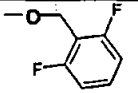
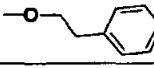
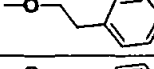
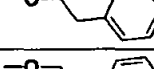
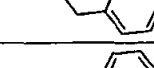
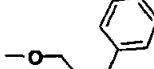
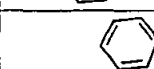
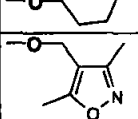
Yield: 1.2 g
15 m.p.: 112-115°C

The following examples are prepared using the same route of synthesis and reaction conditions like described above for example 1:



Example	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m.p. [°C]
1	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	112-115
2	-C ₃ H ₇	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	113-116
3	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	155-157
4	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	184-186
5	-H	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	152-154
6	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OCH(CH ₃) ₂	-OCH ₃	80-81
7	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OC ₃ H ₇	-OCH ₃	78-81
8	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	76-78
9	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-OCH(CH ₃) ₂	-OCH ₃	78-80

- 32 -

10	-CH ₃	-CH ₃		-OCH ₃	227-229
11	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	193-195
12	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	149-151
13	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	158-160
14	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	157-160
15	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	163-165
16	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	147-149
17	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	133-135
18	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	129-132
19	-CH ₃	-CH ₃		-OCH ₃	115-118
20	-H	-CH ₃		-OCH ₃	111-114
21	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	87-89
22	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	75-78
23	-CH ₃	-CH ₃		-OCH ₃	83-85
24	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	173-175
25	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-SCH ₃	-OCH ₃	156-159
26	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-SCH ₃	-OCH ₃	112-115
27	-CH ₃	-CH ₃	-SCH ₃	-OCH ₃	140-144
28	-H	-CH ₃	-SCH ₃	-OCH ₃	185-187

Compounds of formula (II) where m and n are 0, the bond between A and N is a double bond and R³ is -CN are preferably prepared by the treatment of an intermediate of formula (IV) with the Grignard reagent ethoxycarbonyl-

5 difluoromethyl magnesium chloride followed by the substitution with a cyanide salt, e.g. KCN.

Example 29: 4-cyano-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

10 3 g of intermediate A1 are added into a solution of 32 g ethoxycarbonyldifluoromethyl magnesium chloride in 100 ml tetrahydrofuran (THF). The mixture is stirred and heated up to reflux for 10 hours. Then the solvent is removed and 15 ml N,N-dimethylformamide and 2 g KCN are added. This reaction mixture is heated up to reflux for 5 hours. After this time 100 ml toluol are added. The organic layer is washed with 3 x 50 ml water. The solvent is removed and purified by preparative HPLC.

15 Yield: 0.2 g
m.p.: 178-180°C

Using the same procedure and reaction conditions like described above for Example 29 also Example 30 was synthesized.

20 Example 30: 4-cyano-8-methoxy-3-methyl-1-ethyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

Yield: 0.14 g
25 m.p.: 171-178°C

Compounds of formula (II) where m and n are 0, the bond between A and N is a double bond and R³ is -N₃ are prepared by the treatment of an intermediate of formula (IV) with and an azide salt, e.g. NaN₃.

30 Example 31: 4-azido-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

- 34 -

1.5 g of intermediate A1 are stirred into 10 ml N,N-dimethylformamide. 1 g NaN₃ is added at room temperature. The mixture is heated up to 60 °C and stirred for 5 hours. 100 ml toluol are added. The organic layer is separated and washed with 3 x 30 ml water. 90 ml of the solvent are removed. The reaction product precipitates. The crude product is purified by crystallisation from toluol.

Yield: 1.2 g

m.p.: > 205°C (decomp.)

10

Compounds of formula (II) where m and n are 0, the bond between A and N is a double bond and R³ is (SO)R⁶ or (SO₂)R⁶, wherein R⁶ is as defined above, are prepared by oxidation of the corresponding compounds of formula (II) where R³ means -SR⁶.

15

Example 32: 8-methoxy-3-methyl-4-methylsulfinyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

and

20

Example 33: 8-methoxy-3-methyl-4-methylsulfonyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

25

0.7 g of 8-methoxy-3-methyl-4-methylthio-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine (Example 26) are dissolved in 40 ml dichloromethane. 0.8 g of 3-chloroperoxybenzoic acid are added at 0 to 5 °C in small portions. The mixture is stirred for 2 hours at room temperature. The solution is washed with 2x 30 ml saturated NaHCO₃ solution and then with 2 x 30 ml water. The solvent is removed from the isolated organic layer. The crude mixture of Example 32 and Example 33 is separated by preparative HPLC.

30

Example 32:

Yield: 0.2 g
m.p.: 144-147°C

Example 33:

5

Yield: 0.25 g
m.p.: 42-46°C

10 Example 34 is prepared using the same route of synthesis and reaction conditions like described above for example 31:

Example 34: 1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-4-methylsulfinyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

15 Yield: 0.23 g
m.p.: 189-192°C

20 Compounds of formula (II) where m and n are 0, the bond between A and N is a double bond and R³ is hydrogen are preferably prepared by the hydrogenation of an intermediate of formula (IV), e.g. with hydrogen in the presence of a catalyst such as palladium.

Example 35: 8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

25

2 g of intermediate A1 are suspended in 50 ml ethanol. 1 ml triethylamine and 1g palladium catalyst are added. An autoclave is used as reaction vessel. Hydrogen is pressed in up to 20 bar pressure. Now, the mixture is stirred at 30 °C for 4 hours. After filtration the solvent is removed. The crude product is dissolved in 100 ml dichloromethane. This solution is washed with 50 ml water. The solvent is removed to isolate pure product.

30

Yield: 1.3 g

54

- 36 -

m.p.: 134-135°C

Using the same procedure and reaction conditions like described above for Example 35 also Example 36 was synthesized.

5

Example 36: 1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

Yield: 1.0 g

10 m.p.: 159-162°C

Compounds of formula (II) where m and n are 0, the bond between A and N is a double bond and R³ is R⁶ as described above,

15 are preferably prepared by treatment of an intermediate of formula (IV) with the corresponding alkyl-, alkenyl- or alkynyl organometal reagent, e.g. ethyl magnesium bromide.

20 Example 37: 4-ethyl-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

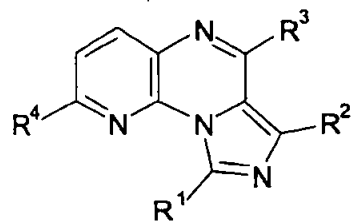
7 g of intermediate A1 are suspended in 150 ml tetrahydrofurane. 30 ml of a solution of ethyl magnesium bromide in tetrahydrofurane (3 M) are added. The mixture is stirred for 4 hours at room temperature. After filtration the
25 solvent is removed. The crude product is purified by preparative HPLC.

Yield: 5.1 g

m.p.: 78-81°C

30 The following compounds are prepared using the same route of synthesis and reaction conditions like described above for Example 37:

SS



Example	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m.p. [°C]
37	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-OCH ₃	78-81
38	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	91-93
39	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	171-175 (x HCl)
40	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	106-109
41	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	157-161
42	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	145-147
43	-C ₅ H ₁₁	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	70-71
44	-C ₆ H ₁₁	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	149-152
45	-C ₆ H ₁₃	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	73-75
46	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	121.5-123
47	-C ₆ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	189-192
48	-C ₆ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	210-218 (x 2 HCl)
49	-C ₆ H ₄ (2-Cl)	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	220-222
50	-C ₆ H ₄ (4-F)	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	235-238
51	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	104-107
52	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	-H	92-95
53	-C ₃ H ₇	H	-CH ₃	-OCH ₃	124-126
54	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	-OCHF ₂	126-130
55	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃		98-101
56	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃		146-149
57	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃		73-75
58	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃		105-107

5 An analogous compound with R³=CH₃ was obtained during the synthesis of the above described of intermediate A28. Separation of the obtained 3 alkylated products by preparative chromatography resulted in Example 59.

56

- 38 -

Example 59: 4-difluoromethoxy-3-methyl-1-propyl- imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine-8-ol

Yield: 0.81 g

5 m.p.: 292-297°C

Compounds of formula (II) where m is 0, n = 1 and the bond between A and N is a double bond are synthesized from compounds of formula (II) where m and n are 0, the bond between A and N is a double bond by oxidation, e.g.
10 with 3-chloroperoxybenzoic acid.

Example 60: 8-methoxy-3-methyl-5-oxo-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

15 6 g of 8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine (Example 35) are dissolved in 300 ml dichloromethane. A solution of 12 g 3-chloroperoxybenzoic acid in 40 ml acetic acid is added in small portions during 30 minutes. The reaction mixture is stirred for 16 hours at room temperature. Then the solution is washed with 2 x 50 ml saturated NaHCO₃
20 solution and with 50 ml water. The solvent is removed. The crude product is purified by preparative HPLC.

Yield: 1.5 g

m.p.: 228-232°C

25

The same route of synthesis and reaction conditions like described above for Example 37 were used for the synthesis of Example 42.

Example 61: 3,4-dimethyl-8-methoxy-5-oxo-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido
30 [3,2-e]pyrazine

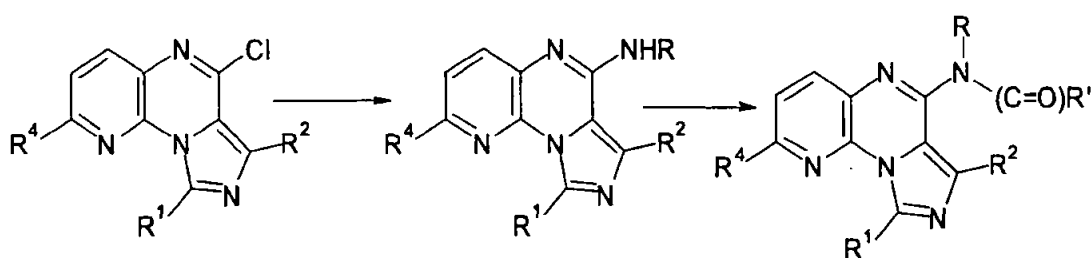
Yield: 1.4 g

m.p.: 154-157°C

Compounds of formula (II) where m and n are 0, the bond between A and N is a double bond and R³ is NH(CO)OR⁶, N((CO)OR⁶)₂, N(R⁶)((CO)OR⁶), NH(CO)NH₂, NH(CO)NHR⁶, NR⁶(CO)NH₂ and NR⁶(CO)NHR⁶

- 5 are preferably prepared by treatment of an intermediate of formula (IV) with NH₃ or an alkyl amine, e.g. a C₁₋₅ alkyl amine to form the corresponding 4-amino derivatives (according to the method from WO 99/45009). These 4-amino derivatives (intermediates B) are treated with suitable reagents such as chloro formic acid esters or amides to prepare the final products.

10



Intermediate B

- 15 Intermediate B1: 4-amino-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

- 10 g of intermediate A1 and 200 ml of an aqueous solution of NH₃ (32 %) are mixed in an autoclave and heated up to 130 °C for 8 hours. The reaction mixture is diluted with 200 ml water. The precipitated reaction product is separated washed with water and dichloro methane and dried at reduced pressure.

- Yield: 8.5 g
m.p.: 219-221°C

25

Example 62: 8-methoxy-4-methoxycarbonylamino-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

1.4 g of the intermediate B1 are stirred with 20 ml dichloromethane 5 ml

- 40 -

methanol and 1 ml triethylamine. At 0°C a solution of 0.6 g chloro formic acid methylester in 10 ml dichloromethane is added slowly. The mixture is stirred for 2 hours at 0°C. Then the solution is heated up to reflux 10 hours. The solution is washed with 30 ml saturated NaHCO₃ solution and with 30 ml water. The solvent is removed. The crude product is purified by preparative HPLC.

Yield: 0.22 g

m.p.: 137-138°C

10

Further Examples prepared using the same route of synthesis and reaction conditions like described above for Example 62 are the following:

Example 63: 4-ethoxycarbonylamino-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo
[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

Yield: 0.3 g

m.p.: 122-124°C

Example 64: 4-(N,N-bis-methoxycarbonyl-)amino-8-methoxy-3-methyl-1-
propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

Yield: 0.45 g

m.p.: 137-138°C

25

Example 65: 8-methoxy-4-(methoxycarbonyl-methyl-amino)-3-methyl-1-
propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

Yield: 0.04 g

m.p.: 105-109°C

30

Example 66: 8-methoxy-3-methyl-4-(3-methyl-ureido)-1-propyl-imidazo[1,5-
a]pyrido[3,2-e]pyrazine

543 mg of Intermediate B1 and 960 mg N,N'-carbonyldiimidazole were stirred with 20 ml tetrahydrofuran for 3 hours under reflux. At room temperature 3 ml 40% methylamine solution was added slowly. The solution
5 was heated up to reflux 30 minutes. After removing the solvent under reduced pressure the residue was extracted with 50 ml dichloromethane and 2 x 25 ml water. The organic layer is removed. The crude product was purified by preparative HPLC.

10 Yield: 0.4 g
m.p.: 178-181°C

Further Examples prepared using the same route of synthesis and reaction conditions like described above for Example 66 are the following:

15

Example 67: 8-methoxy-3-methyl-1-propyl-4-ureido-imidazo[1,5-a]pyrido
[3,2-e]pyrazine

Yield: 0.5 g
20 m.p.: 185-187°C

Example 68: 8-methoxy-3-methyl-4-(3-isopropyl-ureido)-1-propyl-imidazo
[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

25 Yield: 0.3 g
m.p.: 165-166 °C

Compounds of formula (II) where m and n are 0, the bond between A and N is a double bond and R³ is NH-SO₂R⁶, N(SO₂R⁶)₂, N(R⁶)(SO₂R⁶), NHSO₂R⁷, N
30 (SO₂R⁷)₂ and N(R⁶)SO₂R⁷, wherein R⁶, R⁷ and R⁸ are as defined above,
are preferably prepared by treatment of an intermediate of formula (IV) with NH₃ or an alkyl amine, e.g. a C₁₋₅ alkyl amine to form the corresponding 4-amino derivatives according to the method from WO 99/45009. These 4-

- 42 -

amino derivatives (intermediates B) are treated with sulfonic acid chlorides or anhydrides forming the final sulfonamides.

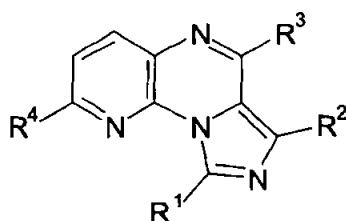
Example 69: 8-methoxy-3-methyl-4-methylsulfonylamino-1-propyl-imidazo
5 [1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

10 g of the intermediate B1 are mixed with 350 ml toluol and 14 g
methylsulfonic acid anhydride. The mixture is heated up to reflux for 1 hour.
After this time 16 ml triethylamine are added at 70 °C. The mixture is stirred
10 then for 1 hour. 100 ml water are added. The product precipitates. After
filtration it is washed with 3 x 80 ml water and 3 x 80 ml toluol. The product
is crystallized from toluol.

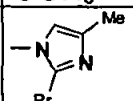
Yield: 9 g

15 m.p.: 243-246°C

Further Examples prepared using the same route of synthesis and reaction
conditions like described above for Example 46 are the following:



Example	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m.p. [°C]
69	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-OCH ₃	243-246
70	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-N(SO ₂ CH ₃) ₂	-OCH ₃	198-200
71	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	-OCH ₃	189-190
72	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-OCH ₃	270-271
73	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NHSO ₂ CF ₃	-OCH ₃	213-216
74	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NHSO ₂ C ₃ H ₇	-OCH ₃	203-206
75	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NHSO ₂ CH(CH ₃) ₂	-OCH ₃	235-238
76	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NHSO ₂ (C ₆ H ₄ -4-CH ₃)	-OCH ₃	229-232
77	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-N[SO ₂ (C ₆ H ₄ -4-CH ₃)] ₂	-OCH ₃	206-209
78	-(CH ₂) ₂ CF ₃	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-OCH ₃	250-253
79	-C ₆ H ₁₃	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-OCH ₃	134-136
80	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-OCH ₃	199-202

81	-C ₆ H ₅	-CH ₃	-NH ₂ SO ₂ CH ₃	-OCH ₃	217-220
82	-C ₆ H ₄ (2-Cl)	-CH ₃	-NH ₂ SO ₂ CH ₃	-OCH ₃	246-251
83	-C ₆ H ₄ (4-F)	-CH ₃	-NH ₂ SO ₂ CH ₃	-OCH ₃	250-256
84	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NH ₂ SO ₂ CH ₃		224-225

Example 85: 3-methyl-4-methylsulfonylamino-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazin-8-ol hydrobromide

25

3 g 8-methoxy-3-methyl-4-methylsulfonylamino-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine (Example 69) was suspended in 150 ml dichloromethane. At 0-5°C 3.3 g bortribromide was added dropwise, followed by 30 min stirring at 0-5°C, 30 min stirring at room temperature, and 2 h at 30°C. The reaction mixture was added slowly to a solution of 10 g sodium carbonate in 100 ml water. After stirring and constant pH>7 (adding 10% potassium carbonate solution) the precipitate was filtered off, washed with water, dried, and recrystallized with ethanol.

30

35

Yield: 0.5 g
m.p.: 302-306°C

Example 86: 3-methyl-4-methylsulfonylamino-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazin-8-ol

40

Example 86 can be prepared according to procedure of Example 85 without 2 h stirring at 30°C.

Yield: 0.5 g
m.p.: 295-297°C

45

Example 87: 8-difluoromethoxy-3-methyl-4-methylsulfonylamino-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

50

4.98 g 3-methyl-4-methylsulfonylamino-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]

- 44 -

pyrazin-8-ol (Example 86) and 1.6 g sodium hydroxide were dissolved in 20 ml dimethylformamide. After 10 min stirring 1.85 ml chlorodifluoroacetic acid was added dropwise. The mixture was heated 5 h at 150°C bath temperature with stirring. After cooling the product was extracted with ethyl acetate (200 ml, 300 ml), the combined organic phases were washed with water (2 x 100 ml), the organic phase was dried over sodium sulfate, filtered off, and evaporated to dryness.

The obtained residue was separated by preparative chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol = 9/1, v/v).

Yield: 0.66 g

m.p.: 210-214°C

Example 88: 8-cyclopropylmethoxy-3-methyl-4-methylsulfonylamino-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

0.83 g 3-methyl-4-methylsulfonylamino-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazin-8-ol (Example 86) was dissolved in 20 ml dimethylformamide. 1.14 g cesium carbonate was added followed by 0.44 ml cyclopropyl bromide dropwise. The mixture was heated 1 h at 60°C and 3 h at 130°C bath temperature with stirring. After cooling the product was extracted with ethyl acetate (2 x 50 ml), and water (2 x 50 ml), the organic phase was dried over sodium sulfate, filtered off, and evaporated to dryness.

The obtained residue was separated by preparative chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol = 95/5, v/v).

Yield: 0.26 g

m.p.: 212-216°C

30

Compounds of formula (II) where $m = 1$, n is 0, the bond between A and N is a single bond and R^5 is hydrogen are prepared by the reduction of an intermediate of formula (IV) with hydrogen, e.g. in the presence of a catalyst

such as palladium.

Example 89: 3-methyl-1-propyl-4,5-dihydro-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

5

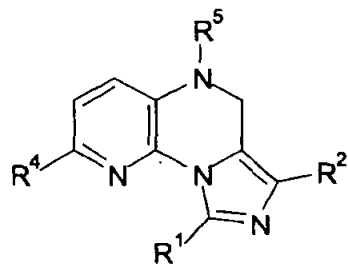
6 g of the intermediate A12 are suspended in 200 ml ethanol. 3 ml triethylamine and 3 g palladium catalyst are added. An autoclave is used as reaction vessel. Hydrogen is pressed in up to 20 bar pressure. Now, the mixture is stirred at 70 °C for 4 hours. After filtration the solvent is removed.

10 The crude product is dissolved in 100 ml dichloromethane. This solution is washed with 50 ml water. The solvent is removed to isolate the pure product.

Yield: 4.5 g
m.p.: 169-172°C

15

Further Examples prepared using the same route of synthesis and reaction conditions like described above for Example 89 are the following:



20

Example	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	m.p. [°C]
89	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-H	-H	169-172
90	-C ₃ H ₇	-H	-OCH ₃	-H	45-49
91	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-OCH ₃	-H	157-160
92	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-OCH ₃	-H x HCl	228-231
93	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OCH ₃	-H	139-142

Compounds of formula (II) where m = 1, n is 0, the bond between A and N is a single bond and R⁵ is -C₁₋₅ alkyl are prepared by the treatment of compounds of formula (II) where m = 1, n is 0, the bond between A and N is

64

- 46 -

a single bond and R⁵ is hydrogen with a C₁₋₅ alkyl-aldehyde, e.g. in the presence of Raney-Nickel and hydrogen.

Example 94: 3,5-dimethyl-8-methoxy-1-propyl-4,5-dihydro-imidazo[1,5-a]
5 pyrido[3,2-e]pyrazine

1 g 8-methoxy-3-methyl-1-propyl-4,5-dihydro-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
pyrazine (Example 91) is suspended in 70 ml methanol. 1 ml methanal and
0.5 g Raney-Nickel are added. An autoclave is used as reaction vessel.
10 Hydrogen is pressed in up to 20 bar pressure. Now, the mixture is stirred at
45 °C for 8 hours. After filtration the solvent is distilled off.

Yield: 0.97 g

m.p.: 113-116°C

15

Compounds of formula (II) where m = 1, n is 0, the bond between A and N is
a single bond and R⁵ is -(C=O)- C₁₋₅ alkyl are prepared by treatment of
compounds of formula (II) where m = 1, n is 0, the bond between A and N is
a single bond and R⁵ is hydrogen with alkyl acid chlorides or anhydrides.

20

Example 95: 5-acetyl-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-4,5-dihydro-imidazo[1,5-
a]pyrido[3,2-e]pyrazine

1 g 8-methoxy-3-methyl-1-propyl-4,5-dihydro-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
25 pyrazine (Example 91) is suspended in 25 ml dichloromethane. 0.8 g
triethylamine are added. At 0 °C a solution of 0.4 g acetyl chloride in 5 ml
dichloromethane is added. The mixture is stirred for 2 hours at room
temperature. 25 ml water are added. The organic layer is separated. The
solvent is distilled off.

30

Yield: 1 g

m.p.: 114-116°C

- 47 -

The Synthesis of the preferred compound (Example 38/39) is described in the following scheme over all steps:

Step 1: 6-methoxy-2-(4-methyl-2-propyl-imidazol-1-yl)-3-nitro-pyridine

5

To a suspension prepared of 20.0 g KOH (solid), 25.8 g 4-methyl-2-propyl imidazole and 130 ml dimethyl formamide were added 38.0 g 2-chloro-6-methoxy-3-nitro pyridine in small amounts at a reaction temperature of 5°C. The reaction mixture was stirred for 75 minutes at room temperature.

10 Then the reaction mixture was poured in 600 ml water. The mixture was further stirred for 1 hr. The desired product precipitated during this time. The resulting solid was collected by filtration, washed with 100 ml water for 3 times and dried in a dry box with vacuum (40°C).

15 Yield: 40 g

m.p.: 96-103°C

Step 2: 3-amino-6-methoxy-2-(4-methyl-2-propyl-imidazol-1-yl)-pyridine

20 To a solution prepared of 138.2 g 6-methoxy-2-(4-methyl-2-propyl-imidazol-1-yl)-3-nitro-pyridine and 900 ml ethyl alcohol 4 g palladium-charcoal were added. The reaction mixture was heated to 40 °C and then hydrogenated under pressure (10 to 15 bar). At room temperature the catalyst was filtrated off and the filtrate was evaporated. To the solid residue 150 ml methyl tert.-

25 butyl ether (MTBE) were added. After stirring for 30 minutes the product was collected by filtration, washed with 50 ml MTBE for 2 times and dried in a dry box with vacuum (40 °C).

Yield: 100 g

30 m.p.: 124-128°C

65

Step 3: 8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinone

5 A mixture of 20 g 3-amino-6-methoxy-2-(4-methyl-2-propyl-imidazol-1-yl)-pyridine and 60 g urea were heated up to 160 °C. The reaction mixture was stirred for 2 hrs. Then 10 ml of glacial acetic acid were added. The stirring was continued for further 6 hrs. The reaction mixture was allowed to cool. At a temperature of 70 °C 300 ml of water were added and the mixture was
10 stirred for 1 hr at 50 °C. The warm mixture was filtrated and washed with 50 ml of water for 2 times and dried in a dry box.

Yield: 20.5 g

m.p.: 297-300°C

15

Step 4: 4-chloro-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazine

A mixture of 27 g 8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinone and 225 ml phosphorus oxychloride were heated to reflux for 8
20 hrs. To the cooled mixture 250 ml of toluene were added and then 350 ml of the liquid were distilled off. Subsequently the same procedure was performed with 150 ml toluene but 250 ml of the liquid were distilled off. The reaction mixture was allowed to cool at room temperature and then poured
25 in a mixture of 500 g ice / 500 ml water. After 30 minutes the mixture was extracted with 250 ml of dichloromethane for two times. The dichloromethane layer was then washed with 500 ml water then with sodium carbonate (3% in water) and after that with 500 ml water. The organic layer was dried with sodium sulfate. After removal of the sodium sulfate and
30 evaporation of the dichloromethane the crude product was dried in a dry box with vacuum (40°C).

Yield: 26.5 g

m.p.: 119-123°C

- 5 Step 5: 3,4-Dimethyl-8-methoxy-1-propyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazine (Example 38)

10 To a solution prepared of 20 g 4-chloro-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazine (Intermediate 3) and 400 ml tetrahydrofuran 80ml methylmagnesium bromide (3 M in diethyl ether) were added drop wise (via 2 hrs). The reaction mixture was stirred at room temperature for 6 hours. After that the mixture was poured in a mixture of 300 g water, which contained 100 g of ice and 10 g of ammonium chloride. The mixture was extracted for 4 times with 300 ml dichloromethane. The organic layer was separated and then dried with sodium sulfate. After removal of the sodium sulfate and evaporation of the dichloromethane a yellowish - orange crude product remained. This residue was stirred in 150 ml of diethyl ether. After 1 hr. the product was filtrated off and dried in a dry box.

- 20 The yield was 11.9 g of crude product (content > 95 %).

To a solution of 0.05 mol of the crude product and 100 ml of dichloromethane 2.5 equiv. of hydrochloric acid dissolved in 100 ml of water were added. The mixture was vigorously stirred. The dichloromethane layer was then separated and subsequently the water layer was extracted for 6 times with 100 ml dichloromethane. To the organic layer 15 g of sodium carbonate were added. After filtration of the solid precipitate and evaporation of the dichloromethane yellowish crystals remains.

Yield: 18.6 g

- 30 m.p.: 91-92.5°C

68

Step 6: 3,4-Dimethyl-8-methoxy-1-propyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazine hydrochloride (Example 39)

5 To a solution of 13.52g of pure 3,4-dimethyl-8-methoxy-1-propyl-imidazo-
[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazine and 100 ml of dichloromethane 2.5 equivalents
of hydrochloric acid dissolved in 100 ml of water were added. The mixture
was vigorously stirred. The dichloromethane layer was then separated and
subsequently the water layer was extracted for 6 times with 100 ml
10 dichloromethane. After evaporation of the dichloromethane yellowish
crystals remains. (yield 85 %; yellowish crystals; m. p. 171-175°C).

Yield: 13.05 g

m.p.: 171-175°C

15

Surprisingly, the compounds of formula (II) are potent inhibitors of the
enzyme PDE10. A substance is considered to effectively inhibit PDE10 if it
has an IC_{50} of less than 10 μ M, preferably less than 1 μ M.

20 Preparation and Characterization of PDE10

Phosphodiesterase isoenzyme 10 (PDE10) activity was determined in
preparations of rat, pig and guinea pig striatum respectively. Striatum from
male Wistar rats (180-200 g), male hybrid pigs (150 kg) and male guinea
25 pigs (CRL (HA), 500 g) respectively were collected and frozen at -70°C.

In the prepared brain areas gene segments containing the catalytic domain
of the PDE10 were amplified and the sequence determined. Therefore the
RNA from the frozen striatum of the different animals was isolated according
30 to the instructions of the RNeasy kit (Qiagen; Hilden; Germany) and
transcribed into cDNA using Oligo-Primer provided with the 1st strand cDNA

69

- 51 -

synthese kit for RT-PCR (Roche; Mannheim; Germany). These cDNA was used as template for the PCR-reaction to amplify the catalytic domain of the PDE10. For the PCR reaction Taq-Polymerase (Promega; Mannheim; Germany) was used. Therefore it was possible to clone the amplicates
 5 directly by TA-cloning in the pCR2.1 vector (Invitrogen; Karlsruhe; Germany). The cloning vector was transformed into E.coli's (XL-2), replicated within the cells, prepared and the included gene sequence determined for the pig and the guinea pig.

10 The following primers were used for the PCR-reaction:

P1: tgcattacagggttaccatggagaa (SEQ ID NO:1)
 P2: tatccctgcaggccttcagcagaggctct (SEQ ID NO:2)
 P3: ttacatggatatgcgacggtaccttct (SEQ ID NO:3)
 P4: Ctgtgaagaagaactatcggcgggttcctta (SEQ ID NO:4).

15

For the pig the priming was successful with P1 and P2. The following sequence (SEQ ID NO 5) was identified:

tgcattacagggttaccatggagaagctgtcctaccacagcattgtaccgcggaagagtggcaaggcc
 tcatgcgcttcaaccttcccgtccgtcttgcaggagattgaattgtccacttcgacattggtcctttgaaaa
 20 catgtggccttgaattcttctatatggttcacgcttctgtgggacggcctgtttgagcttgaaaagctgtgt
 cgttttatcatgtctgtgaagaagaactatcgicgggttccttaccacaactggaagcacgcggtcacggtg
 gcacactgcatgtacgccatcctccagaacagccacgggctcttcaccgacctcgagcgcaaaggact
 gctaatcgctgtctgtgccacgacctggaccacaggggcttcagcaacagctacctgcagaaattcgac
 cacccttggccgctcttactccacgcccaccatggagcagcaccacttctccagacctgtccatcct
 25 ccagttggaagggcacaacatcttccaccctgagctccagtgagtagcagcaggtgcttgagatcatc
 cgcaaagccatcattgccacagacctcgcttctgactttgaaacaggaaacagttggaggagatgtacc
 agaccggatcgctaaaccttaataaccagtcacatagagaccgctcattggtttgatgatgactgcctgt
 gatctctgttccgtgacaaaactgtggccagtaacaaaactgacggcaaatgatatatatgcggaattctg
 ggccgagggcgatgaggtgaagaagctgggaatacagcctattcccatgatggacagagacaagaa
 30 ggacgaagtcccacaaggccagctcggattctacaacgcggtagctatcccctgctacaccacctcac
 ccagatcttcccggccacagagcctcttctgaaggcctgcagggata

For the guinea pig the priming was successful with P4 and P2 as well as for

20

- 52 -

P2 and P3.

The following sequence (SEQ ID NO:6) was identified with P4 and P2:

ctgtgaagaagaactatcggcgggttcctaccacaactggaagcatgcagtcacggcgcactgcat
gtacgccatacttcaaaacaacaatggcctcttcacagaccttgagcgcaaaggcctgctaattgcctgtct
5 gtgccatgacctggaccacaggggctcagtaacagctacctgcagaaattcgaccacccctggctgc
gtgtactccacctccaccatggagcaacaccacttctcccagacgggtgtcatctccagctggaaggac
acaacatcttctccaccctgagctccagcgagtagcagcaggtgctggagatcatccgcaaagccatcat
cgccactgacctcgactgtactttgggaacaggaagcagttggaggagatgtaccagacagggctgct
gaacctcaataaccagtcccatcgagaccgctcatcggttgatgatgactgcctgcatctttgctctgtg
10 acgaaactatggccagttacaaaattgacagcaaatgatatatatgcagagttctgggctgagggggatg
agatgaagaagttggggatacagcccatccctatgatggacagagacaagaaggatgaagtcctcaa
ggacagcttgattctacaatgctgtggccatcccctgctataccaccctgacgcagatcctcccaccac
agagcctctgctgaaggcctgcagggata

15 The following sequence (SEQ ID NO:7) was identified with P2 and P3:

tagagcctctgctgaaggcctgcagggataacctcaatcagtgaggagaaggtaattcgaggggaagag
acagcaatgtggatttcaggcccagcaactagcaaaagcacatcaggaagccgaccaggaaggctc
gatgactgatcctgagggtgatgtctgcctagcaactgactcaaccgctctgtgacttcgtcttttattttatt
tttaacggggtgaaaacctctctcagaagggtaccgtcgcatatccatgtgaa

20

An alignment of the sequences showed a nearly complete accordance between the rat (published gene number NM_022236 3437 bp; coding sequence: 281-2665; catalytic domain 1634-2665) and the guinea pig. More differences were detect between rat and pig. For the alignment the coding areas are used only. The gene alignment is shown in Fig. 3.

25

This results in the following differences in the protein sequences within the catalytic domain as shown in a protein alignment (Fig. 4).

30 For the enzymatic testing of PDE10 activity 0.5 g of the isolated and frozen striatum was homogenised in 10 ml 50 mM Tris/Mg-buffer at 4°C and centrifuged for one hour at 100000 g. The supernatant is called the cytosolic fraction and was removed and stored on ice. The pellet was resuspended in

- 53 -

fraction and was removed and stored on ice. The pellet was resuspended in the same buffer, but containing 1% Triton and incubated for 45 min at 4°C. Both fractions were independently applied onto a 5ml Hi Trap™ QHP column at the Äkta-FPLC. After washing the columns the bound PDE protein was eluted with an increasing sodium chloride gradient (0 mM-500 mM sodium chloride) in 50 mM Tris/Mg-buffer at 4°C for the cytosolic fraction and in the presence of 1% Triton for the membrane fraction. The eluted and collected fractions were tested with 100nM [³H]-cAMP for PDE10-activity in the presence and without a specific PDE-Inhibitor at a concentration, where a 100% inhibition is expected. The fractions with PDE10-activity were pooled and frozen in aliquots until use at -20°C.

The pooled fractions from the FPLC were additionally characterized by Western blot. It was shown, that the PDE10A containing pooled fractions include a great number of other cellular proteins. Nevertheless PDE10 was detected with specific antibodies by Western blot clearly (Fig. 1).

The protein was proven in the preparation of the striatum of the rat, the pig and the guinea pig. The main part of protein was found in the membrane fraction (Fig. 2).

Inhibition of PDE10

PDE10 activity was determined in a one step procedure in microtiterplates. The reaction mixture of 100 µl contained 50 mM Tris-HCl/5 mM MgCl₂ buffer (pH=7.4) (Sigma, Deisenhofen, Germany; Merck, Darmstadt, Germany) 0.1 µM [³H]-cAMP (Amersham, Buckinghamshire, UK) and the enzyme. Nonspecific activity was tested without the enzyme. The reaction was initiated by addition of the substrate solution and was carried out at 37°C for 30 minutes. Enzymatic activity was stopped by addition of 25 µl YSi-SPA-beads (Amersham-Pharmacia). One hour later the mixture was measured in a liquid scintillation counter for microtiterplates (Microbeta Trilux). To pipette the incubation mixture a robot Biomek (Fa. Beckman) is used. The

striatum, 88 nM for pig striatum and 66.7 nM for guinea pig striatum respectively. cGMP is the second substrate for PDE10, the Km values are 1800 nM, 2200 nM and 1700 nM for PDE10 from these species. For the test with cGMP 500 nM of this substrate was used. The optimal amount of enzyme in the assay has been determined and optimised for each enzyme preparation and substrate separately before using the enzyme in compound testing. For determination of IC₅₀ values the Hill-plot, 2-parameter-model, was used. Specific inhibitors of other PDE-Subtypes do not inhibit the PDE10 preparation significantly. Papaverine was used as the most common PDE10 inhibitor and inhibits the PDE10 with IC₅₀ values of 142 nM, 110 nM and 77 nM for PDE10 from striatum of rat, pig and guinea pig respectively.

Example	Inhibition of PDE10 from rat
	IC ₅₀ [µM]
35	0.061
38	0.012
62	0.035
63	0.563
69	0.011
70	0.072
91	0.159
95	0.335

Example	Inhibition of PDE10 from pig
	IC ₅₀ [µM]
1	0.010
29	0.013
30	0.020
31	0.171
35	0.040
38	0.006
39	0.005
40	0.024
41	0.118
42	0.059
43	0.035
44	0.003
45	0.053
46	0.049
47	0.006
48	0.007

49	0.001
52	0.053
53	0.043
54	0.018
55	0.014
57	0.011
58	0.002
59	0.011
60	0.023
62	0.006
63	0.189
65	0.559
66	0.752
67	0.083
68	0.141
69	0.005
71	0.126
72	0.088
73	0.019
75	0.078
79	0.011
80	0.037
84	0.025
85	0.013
86	0.023
87	0.015
91	0.108
95	0.222

Example	Inhibition of PDE10 from guinea pig
	IC ₅₀ [μM]
29	0.018
30	0.051
38	0.019
47	0.015
58	0.004
62	0.026
69	0.011

15

The compounds of formula II show significant antipsychotic effects on the MK-801-induced hyperactivity and stereotyped sniffing, an animal model of psychosis.

20

74

Test procedure:

Female Wistar rats (CrI: (WI) BR, Charles River, Sulzfeld, Germany) weighing 150 to 180 g were used for the MK-801-induced psychosis.
5 Animals were housed under standard conditions in groups of five on a 12 h light/dark cycle (light on at 0600 h) with ad libitum access to food (Pellets, ssniff M/R 15, Spezialdiät GmbH, Soest/Westfalen) and water.

MK-801 (dizocilpine, MW 337.37) was obtained by Tocris, distributed by
10 Biotrend Chemikalien GmbH, Köln, Germany.

Drug administration schedule/ dosage:

substance	dosage	pre-treatment	number of application	route of administration
	[mg/kg]	[min]	[n]	
MK-801	0.1	10	1	i.p.
Example 91	15, 30	30	1	i.p.
Example 35	10, 30	30	1	p.o.
Example 95	10, 30	30	1	p.o.
Example 62	2.5, 5.0	30	1	p.o.
Example 38	1.0, 2.5, 5.0	30	1	p.o.
Example 69	1.0, 2.5, 5.0	30	1	p.o.
Example 29	2.5, 5.0, 7.5, 10	30	1	p.o.
Example 47	5.0, 7.5, 10	30	1	p.o.
Example 30	5.0, 10, 15, 20	60	1	p.o.
Example 55	10, 30	30	1	p.o.

15 Preparation of compounds:
Compounds were freshly suspended in 0.5% hydroxyethylcellulose so that an administration volume of 0.5 ml/100 g was reached for each substance and dose. Hydroxyethylcellulose was solved in distilled water.

75

MK-801 was solved in saline so that an administration volume of 0.5 ml/100 g was reached. The suspensions and solution were placed on a magnetic stirrer before and during dosing procedures.

5

The behaviour induced by the NMDA antagonist MK-801 is generally accepted as a rat model of psychosis. MK-801 induces stereotyped sniffing, hyperactivity and ataxia in rats after intraperitoneal administration.

- 10 Locomotor activity of the rats was recorded by the MotiTest Apparatus (TSE, Bad Homburg, Germany). The test area consisted of a squared arena (45 x 45 cm) with protective plexiglass walls (20 cm of height) where rats could freely move. Horizontal movements were recorded by 32 infrared photocells arranged along the bottom of each wall of the arena. The activity [sec] was
- 15 measured by the computer program "ActiMot" (TSE, Bad Homburg, Germany).

- Stereotyped sniffing was scored by the experimenter every five minutes for one hour (12 intervals) according to the method described by Andiné et al.
- 20 (1999). The scores of the 12 intervals were summed up at the end of the recording time.

score	stereotyped sniffing
0	no stereotyped sniffing
1	discontinuous sniffing (free interval > 5 s)
2	continuous sniffing

- The day of experiment the female rats were placed in the laboratory and
- 25 received the test compound or vehicle at the appropriate time prior to test. MK-801 0.1 mg/kg was intraperitoneally administered 10 minutes prior to test.

- At the beginning of the test the rats were placed in the centre of the squared
- 30 arena of the MotiTest apparatus. Behaviour of the rats was recorded for one

- 58 -

hour. After each run animals were removed and the boxes thoroughly cleaned and dried.

Statistics:

5

Results were analysed by one way analysis of variance (ANOVA). Tukey test was used for individual comparison. $P < 0.05$ was regarded as significant.

Results:

10

The results are shown in Figures 5, 6, 7 and 8.

Figure 5 shows the effect of the compounds of Example 91, 35, 95 and 55 on MK-801-induced psychosis

15

MK-801 at 0.1 mg/kg i.p. was administered 10 min before testing. Compounds at the described doses were administered 30 min prior to the test. Activity and stereotyped sniffing was recorded for 1h. Cs = control with MK-801 stimulation. Significant to MK-801 stimulated control (= Cs): * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$.

20

Figure 6 shows the effect of the compounds of Example 38 and 47 on MK-801-induced psychosis

25

MK-801 at 0.1 mg/kg i.p. was administered 10 min before testing. Compounds at the described doses were administered 30 min prior to the test. Activity and stereotyped sniffing was recorded for 1h. Co = control without MK-801 stimulation. Cs = control with MK-801 stimulation. Significant to non-stimulated control (Co): ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$. Significant to MK-801 stimulated control (Cs): * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

30

Figure 7 shows the effect of the compounds of Example 62 and 69 on MK-801-induced psychosis

MK-801 at 0.1 mg/kg i.p. was administered 10 min before testing.

Compounds at the described doses were administered 30 min prior to the test. Activity and stereotyped sniffing was recorded for 1h. Co = control without MK-801 stimulation. Cs = control with MK-801 stimulation. Significant to non-stimulated control (Co): ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$.
5 Significant to MK-801 stimulated control (Cs): * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Figure 8 shows the effect of the compounds of Example 29 and 30 on MK-801-induced psychosis

10 MK-801 at 0.1 mg/kg i.p. was administered 10 min before testing. Compounds at the described doses were administered 30 min prior to the test. Activity and stereotyped sniffing was recorded for 1h. Co = control without MK-801 stimulation. Cs = control with MK-801 stimulation. Significant to non-stimulated control (Co): ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$.
15 Significant to MK-801 stimulated control (Cs): * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$.

The compound of Example 91 significantly reduced MK-801-induced hyperactivity and stereotyped sniffing starting at 15 mg/kg i.p.. The compounds of Example 95 and 55 significantly reversed MK-801-induced
20 hyperactivity and stereotyped sniffing at 30 mg/kg p.o.. Example 35 significantly reversed MK-801-induced hyperactivity at 30 mg/kg and stereotyped sniffing starting at 30 mg/kg p.o.. The compound of Example 30 significantly reversed MK-801-induced hyperactivity and stereotyped sniffing starting at 10 mg/kg p.o.. The compound of Example 47 significantly
25 reversed MK-801-induced hyperactivity and stereotyped sniffing starting at 7.5 mg/kg p.o.. Example 29 significantly reversed MK-801-induced hyperactivity starting at 7.5 mg/kg and stereotyped sniffing starting at 5 mg/kg p.o.. The compound of Example 62 significantly reversed MK-801-induced hyperactivity and stereotyped sniffing at 5 mg/kg p.o.. The
30 compounds of Example 38 and 69 significantly reversed MK-801-induced hyperactivity starting at 5.0 mg/kg and stereotyped sniffing starting at 2.5 mg/kg p.o.. The results give evidence for the antipsychotic potential of the compounds.

References

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

the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 5: 15-17.

Kotera J, Fujishige K, Yuasa K, Omori K (1999). Characterization and phosphorylation of PDE10A2, a novel alternative splice variant of human phosphodiesterase that hydrolyzes cAMP and cGMP. *Biochem Biophys Res Commun* 261: 551-557.

Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA (2001). Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology* 25: 455-467.

Lapiz MD, Fulford A, Muchimapura S, Mason R, Parker T, Marsden CA (2003). Influence of postweaning social isolation in the rat on brain development, conditioned behavior, and neurotransmission. *Neurosci Behav Physiol* 33: 13-29.

Leveque JC, Macias W, Rajadhyaksha A, Carlson RR, Barczak A, Kang S, Li XM, Coyle JT, Huganir RL, Heckers S, Konradi C (2000). Intracellular modulation of NMDA receptor function by antipsychotic drugs. *J Neurosci* 20: 4011-4020.

Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Lieberman JA, Citrome L, Sheitman B, Chakos M, McEvoy JP (2002). Olanzapine in refractory schizophrenia after failure of typical or atypical antipsychotic treatment: an open-label switch study. *J Clin Psychiatry* 63: 931-935.

Menniti FS, Strick CA, Seger TF, Ryan AM (2001). Immunohistochemical localisation of PDE10A in the rat brain. William Harvey Research Conference, Porto, December 6th – 8th.

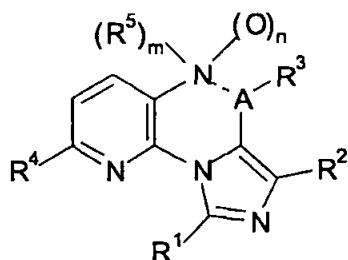
Millan MJ (2003). The neurobiology and control of anxious states. *Prog Neurobiol* 70: 83-244.

- Muly C (2002). Signal transduction abnormalities in schizophrenia: the cAMP system. *Psychopharmacol Bull* 36: 92-105.
- 5 Nyberg S, Olsson H, Nilsson U, Maehlum E, Halldin C, Farde L (2002). Low striatal and extra-striatal D2 receptor occupancy during treatment with the atypical antipsychotic sertindole. *Psychopharmacology* 162: 37-41.
- 10 Rodefer JS, Murphy ER, Baxter MG (2005). PDE10A inhibition reverses subchronic PCP-induced deficits in attentional set-shifting in rats. *Eur.J Neurosci* 21: 1070-1076.
- 15 Sawaguchi, T (2000). The role of D1-dopamine receptors in working memory-guided movements mediated by frontal cortical areas. *Parkinsonism Relat Disord* 7: 9-19.
- Soderling SH, Bayuga SJ, Beavo JA (1999). Isolation and characterization of a dual-substrate phosphodiesterase gene family: PDE10A., *Proc Natl Acad USA* 96(12):7071-7076.
- 20 Soderling,S.H. and Beavo,J.A. (2000). Regulation of cAMP and cGMP signaling: new phosphodiesterases and new functions. *Curr. Opin. Cell Biol* 12: 174-179.
- 25 Xie Z, Adamowicz WO, Eldred WD, Jakowski AB, Kleiman RJ, Morton DG, Stephenson DT, Strick CA, Williams RD, Menniti FS (2006). Cellular and subcellular localization of PDE10A, a striatum-enriched phosphodiesterase. *Neuroscience* 139: 597-607.

Claims

1. Compounds of formula (II)

5



10

wherein the bond between A and N is a single bond or a double bond,
 A is C when the bond is a double bond and CH when the bond is a
 single bond,
 m is 0 or 1,
 n is 0 or 1,

15

wherein R¹ and R² are independently selected from
 H,

a cyclic radical,

C₁₋₈ alkyl, optionally mono- or polysubstituted with halo, OH, O-C₁₋₃ alkyl
 and/or a cyclic radical,

20

C₂₋₈ alkenyl, optionally mono- or polysubstituted with halo, OH, O-C₁₋₃
 alkyl and/or a cyclic radical,

C₂₋₈ alkynyl, optionally mono- or polysubstituted with halo, OH, O-C₁₋₃-
 alkyl and/or a cyclic radical,

25

a saturated, monounsaturated or polyunsaturated carbocycle ring
 system with 3 to 8 atoms or a heterocyclic ring system with 5 to 15 ring
 atoms, each optionally mono- or polysubstituted with halo, amino, C₁₋₃
 alkylamino, di-C₁₋₃ alkylamino, nitro, C₁₋₃ alkyl, O-C₁₋₃ alkyl and/or a cyclic
 radical, and

30

R³ is selected from
 H,

- 64 -

- a cyclic radical,
 N_3 ,
 CN ,
 R^6 , OR^6 , SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 ,
5 $NH(CO)OR^6$, $N((CO)OR^6)_2$, $NR^6((CO)OR^6)$,
 $NH-(C=O)-NH_2$, $NR^6-(C=O)-NH_2$,
 $NH-(C=O)-NHR^6$, $NR^6-(C=O)-NHR^6$,
 $NH-SO_2R^6$, $N(SO_2R^6)_2$ and $NR^6(SO_2R^6)$,
- 10 wherein R^6 is in each case independently,
a cyclic radical,
 C_{1-8} alkyl, C_{3-8} cyclo(hetero)alkyl,
 C_{2-8} alkenyl, C_{3-8} cyclo(hetero)alkenyl,
or C_{2-8} alkynyl each optionally mono or polysubstituted with halo, OH, O-
15 C_{1-3} alkyl and/or a cyclic radical,
- R^7 , OR^7 , SR^7 , $NHSO_2R^7$, $N(SO_2R^7)$, or $N(R^8)SO_2R^7$,
wherein R^7 is aryl, heteroaryl, aryl- C_{1-5} alkyl, heteroaryl- C_{1-5} alkyl,
wherein aryl is phenyl or naphthyl, heteroaryl is an aromatic heterocyclic
20 ring system of 5 to 15 ring atoms containing at least one atom selected
from N including N-oxide, S, and O and wherein aryl and heteroaryl are
optionally mono- or polysubstituted with halo, amino, C_{1-3} alkylamino, di-
 C_{1-3} alkylamino, nitro, C_{1-3} alkyl, O- C_{1-3} alkyl and/or a cyclic radical and
 R^8 is C_{1-5} alkyl, optionally mono or polysubstituted with halo, OH, O- C_{1-3}
25 alkyl and/or a cyclic radical,
- R^4 is selected from
H,
halo,
30 a cyclic radical,
 R^9 ,
OH or OR^9 ,
 $NH(C=O)-C_{1-3}$ alkyl, optionally mono- or polysubstituted with halo, OH,

O-C₁₋₃ alkyl or/and a cyclic radical,

NH₂, NHR⁹ or NR⁹R¹⁰,

wherein R⁹ and R¹⁰ are independently selected from

- a cyclic radical,
- 5 - C₁₋₆ alkyl or C₃₋₆ cyclo(hetero)alkyl, optionally mono- or polysubstituted with halo, OH, O-C₁₋₃ alkyl and/or a cyclic radical,
- aryl-C₁₋₅-alkyl wherein aryl is phenyl, optionally mono- or polysubstituted with halo, amino, C₁₋₃ alkylamino, di-C₁₋₃ alkylamino, nitro, C₁₋₃ alkyl, O-C₁₋₃ alkyl and/or a cyclic radical or
- 10 - NR⁹R¹⁰ together form a saturated or unsaturated five-, six- or seven-membered ring which can contain up to 3 heteroatoms, preferably N including N-oxide, S and/or O, optionally mono- or polysubstituted with halo, amino, C₁₋₃ alkylamino, di-C₁₋₃ alkylamino, nitro, C₁₋₃ alkyl, O-C₁₋₃ alkyl and/or aryl-C₁₋₅-alkyl, wherein aryl is phenyl, optionally
- 15 mono- or polysubstituted with halo, amino, C₁₋₃ alkylamino, di-C₁₋₃ alkylamino, nitro, C₁₋₃ alkyl, O-C₁₋₃ alkyl and/or a cyclic radical,

and R⁵ is selected from

H,

- 20 C₁₋₅ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl or (CO)-C₁₋₅ alkyl, optionally mono or polysubstituted with halo, OH, O-C₁₋₃ alkyl and/or a cyclic radical, or pharmaceutically acceptable salts and derivatives thereof.

- 25 2. Compounds of formula (II) according to claim 1 wherein the bond between A and N is a double bond.
- 3. Compounds of formula (II) according to claim 1 or 2 wherein m and n are both 0.
- 30 4. The compounds of any one of claims 1-3, wherein R¹ is C₂₋₄ alkyl or phenyl each optionally substituted.

84

- 66 -

5. The compounds of any one of claims 1-4, wherein R² is H, methyl or trifluoromethyl.
6. Compounds of formula (II) according to any one of claims 1-5 wherein R³ is H, -CN or C₁₋₃ alkyl.
7. Compounds of formula (II) according to any one of claims 1-5, wherein R³ is -NH-(C=O)-OR⁶, wherein R⁶ is as defined in claim 1.
8. Compounds of formula (II) according to any one of claims 1-5, wherein R³ is -NH-SO₂R⁶, wherein R⁶ is as defined in claim 1.
9. Compounds of formula (II) according to any one of claims 1-8, wherein R⁴ is H, C₁₋₃ alkyl or O-C₁₋₃ alkyl each optionally substituted.
10. The compounds of any one of claims 1-9 selected from
4,8-dimethoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
4,8-dimethoxy-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
4,8-dimethoxy-1-ethyl-3-methyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
4,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
4,8-dimethoxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
1-ethyl-4-isopropoxy-8-methoxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
pyrazine
1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-4-propyloxy-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
pyrazine
4-cyclopentyloxy-1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
pyrazine
4-isopropoxy-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
pyrazine
8-methoxy-1,3-dimethyl-4-(2,3,6-trifluorobenzyloxy)-imidazo[1,5-a]pyrido
[3,2-e]pyrazine
4-(2,4-dichlorobenzyloxy)-1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]
pyrido[3,2-e]pyrazine

75

- 4-(2-chloro-6-fluorobenzyloxy)-1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-4-(2,3,6-trifluorobenzyloxy)-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 5 1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-4-(2,4,6-trimethylbenzyloxy)-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 4-(2-chloro-6-fluorobenzyloxy)-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 4-(2,6-difluorobenzyloxy)-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 10 1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-4-(2-phenylethyloxy)-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 8-methoxy-3-methyl-4-(2-phenylethyloxy)-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 15 8-methoxy-1,3-dimethyl-4-(2-phenylethyloxy)-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 8-methoxy-3-methyl-4-(2-phenylethyloxy)-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 8-methoxy-3-methyl-4-(3-phenylpropyloxy)-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 20 1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-4-(3-phenylpropyloxy)-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 1,3-dimethyl-8-methoxy-4-(3-phenylpropyloxy)-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 25 4-[(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methyloxy]-1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-4-methylthio-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 8-methoxy-3-methyl-4-methylthio-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 30 1,3-dimethyl-8-methoxy-4-methylthio-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 8-methoxy-3-methyl-4-methylthio-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine

Ab

- 4-cyano-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
pyrazine
- 4-cyano-8-methoxy-3-methyl-1-ethyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 4-azido-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
5 pyrazine
- 8-methoxy-3-methyl-4-methylsulfinyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-
e]pyrazine
- 8-methoxy-3-methyl-4-methylsulfonyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-
e]pyrazine
- 10 1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-4-methylsulfinyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
pyrazine
- 8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 4-ethyl-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 15 3,4-dimethyl-8-methoxy-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 3,4-dimethyl-8-methoxy-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
hydrochloride
- 1-ethyl-3,4-dimethyl-8-methoxy-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 1,3,4-trimethyl-8-methoxy-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 20 3,4-dimethyl-8-methoxy-1-(3,3,3-trifluoropropyl)-imidazo[1,5-a]pyrido
[3,2-e]pyrazine
- 3,4-dimethyl-8-methoxy-1-pentyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 1-cyclohexyl-3,4-dimethyl-8-methoxy-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
pyrazine
- 25 3,4-dimethyl-1-hexyl-8-methoxy-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 3,4-dimethyl-8-methoxy-1-phenethyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 3,4-dimethyl-8-methoxy-1-phenyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 3,4-dimethyl-8-methoxy-1-phenyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
dihydrochloride
- 30 3,4-dimethyl-8-methoxy-1-(2-chlorophenyl)-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
pyrazine
- 3,4-dimethyl-8-methoxy-1-(4-fluorophenyl)-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
pyrazine

27

- 1-propyl-3,4,8-trimethyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
1-propyl-3,4-dimethyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
1-propyl-4,8-dimethyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
8-difluoromethoxy-3,4-dimethyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
5 pyrazine
3,4-dimethyl-8-(piperidin-1-yl)-methoxy-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido
[3,2-e]pyrazine
3,4-dimethyl-8-(4-methyl-piperazin-1-yl)-methoxy-1-propyl-imidazo[1,5-
a]pyrido[3,2-e]pyrazine
10 3,4-dimethyl-8-(2-ethyl-4-methyl-imidazol-1-yl)-methoxy-1-propyl-
imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
3,4-dimethyl-8-(2-propyl-4-methyl-imidazol-1-yl)-methoxy-1-propyl-
imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
4-difluoromethoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
15 pyrazine-8-ol
8-methoxy-3-methyl-5-oxo-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
3,4-dimethyl-8-methoxy-5-oxo-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
pyrazine
8-methoxy-4-methoxycarbonylamino-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]
20 pyrido[3,2-e]pyrazine
4-ethoxycarbonylamino-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]
pyrido[3,2-e]pyrazine
4-(N,N-bis-methoxycarbonyl)-amino-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-
imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
25 8-methoxy-4-(methoxycarbonyl-methyl-amino)-3-methyl-1-propyl-
imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
8-methoxy-3-methyl-4-(3-methyl-ureido)-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido
[3,2-e]pyrazine
8-methoxy-3-methyl-1-propyl-4-ureido-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
30 pyrazine
8-methoxy-3-methyl-4-(3-isopropyl-ureido)-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido
[3,2-e]pyrazine

- 8-methoxy-3-methyl-4-methylsulfonylamino-1-propyl-imidazo[1,5-a]
pyrido[3,2-e]pyrazine
- 4-(N,N-bis-methylsulfonyl)-amino-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo
[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 5 4-ethylsulfonylamino-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido
[3,2-e]pyrazine
- 1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-4-methylsulfonylamino-imidazo[1,5-a]pyrido
[3,2-e]pyrazine
- 8-methoxy-3-methyl-1-propyl-4-trifluoromethylsulfonylamino-imidazo
10 [1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 8-methoxy-3-methyl-1-propyl-4-propylsulfonylamino-imidazo[1,5-a]
pyrido[3,2-e]pyrazine
- 4-isopropylsulfonylamino-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]
pyrido[3,2-e]pyrazine
- 15 8-methoxy-3-methyl-4-(4-methylphenylsulfonylamino)-1-propyl-imidazo
[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 4-[N,N-bis-(4-methylphenylsulfonyl)-amino]-8-methoxy-3-methyl-1-
propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 8-methoxy-3-methyl-1-(3,3,3-trifluoropropyl)-4-methylsulfonylamino-
20 imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 1-hexyl-8-methoxy-3-methyl-4-methylsulfonylamino-imidazo[1,5-a]pyrido
[3,2-e]pyrazine
- 8-methoxy-3-methyl-1-phenethyl-4-methylsulfonylamino-imidazo[1,5-a]
pyrido[3,2-e]pyrazine
- 25 8-methoxy-3-methyl-1-phenyl-4-methylsulfonylamino-imidazo[1,5-a]
pyrido[3,2-e]pyrazine
- 1-(2-chlorophenyl)-8-methoxy-3-methyl-4-methylsulfonylamino-imidazo
[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 1-(4-fluorophenyl)-8-methoxy-3-methyl-4-methylsulfonylamino-imidazo
30 [1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 3-methyl-8-(4-methyl-2-propyl-imidazol-1-yl)-1-propyl-4-
methylsulfonylamino-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
- 3-methyl-4-methylsulfonylamino-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]

- pyrazin-8-ol hydrobromide
 3-methyl-4-methylsulfonylamino-1-propyl-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
 pyrazin-8-ol
 8-difluoromethoxy-3-methyl-4-methylsulfonylamino-1-propyl-imidazo[1,5-
 5 a]pyrido[3,2-e]pyrazine
 8-cyclopropylmethoxy-3-methyl-4-methylsulfonylamino-1-propyl-imidazo
 [1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
 3-methyl-1-propyl-4,5-dihydro-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
 8-methoxy-1-propyl-4,5-dihydro-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazine
 10 8-methoxy-3-methyl-1-propyl-4,5-dihydro-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
 pyrazine
 8-methoxy-3-methyl-1-propyl-4,5-dihydro-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
 pyrazine hydrochloride
 1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-4,5-dihydro-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
 15 pyrazine
 3,5-dimethyl-8-methoxy-1-propyl-4,5-dihydro-imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]
 pyrazine
 5-acetyl-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-4,5-dihydro-imidazo[1,5-a]pyrido
 [3,2-e]pyrazine
 20 or pharmaceutically acceptable salts or derivatives thereof.
11. A method preparing compounds of formula (II) where m and n are 0, the
 bond between A and N is a double bond and R³ is selected from OR⁵,
 SR⁶, OR⁷ and SR⁷, wherein R⁶ and R⁷ are as defined in claim 1,
 25 wherein an intermediate of formula (IV) is treated with the corresponding
 alcohols or mercaptanes HOR⁶, HOR⁷, HSR⁶ or HSR⁷.
12. A method of preparing compounds of formula (II) wherein m and n are 0,
 the bond between A and N is a double bond and R³ is -CN wherein an
 30 intermediate of formula (IV) is treated with the Grignard reagent
 ethoxycarbonyl-difluoromethyl magnesium chloride followed by the
 substitution with a cyanide salt, e.g. KCN.

90

- 72 -

13. A method of preparing compounds of formula (II) where m and n are 0, the bond between A and N is a double bond and R^3 is $-N_3$ wherein an intermediate of formula (IV) is treated with an azide salt, e.g. NaN_3 .
- 5 14. A method of preparing compounds of formula (II) where m and n are 0, the bond between A and N is a double bond and R^3 is selected from $-(SO)R^6$ or $-(SO_2)R^6$, wherein R^6 is as defined in claim 1, wherein the corresponding compounds of formula (II) where R^3 is $-S-R^6$ are oxidized.
15. A method of preparing compounds of formula (II) where m and n are 0, the bond between A and N is a double bond and R^3 is hydrogen wherein an intermediate of formula (IV) is hydrogenated, e.g. treated with hydrogen in the presence of palladium.
16. A method of preparing compounds of formula (II) where m and n are 0, the bond between A and N is a double bond and R^3 is R^6 as defined in claim 1, wherein an intermediate of formula (IV) is treated with the corresponding alkyl-, alkenyl- or alkynyl organometal reagent, e.g. ethyl
20 magnesium bromide.
17. A method of preparing compounds of formula (II) where m is 0, n = 1 and the bond between A and N is a double bond wherein compounds of formula (II) where m and n are 0, the bond between A and N is a double
25 bond are treated with and an oxidizing agent, e.g. 3-chloroperoxybenzoic acid.
18. A method of preparing compounds of formula (II) where m and n are 0, the bond between A and N is a double bond and R^3 is selected from NH
30 $(CO)OR^6$, $N((CO)OR^6)_2$, $N(R^6)((CO)OR^6)$, $NH(CO)NH_2$, $NH(CO)NHR^6$, $NR^6(CO)NH_2$ and $NR^6(CO)NHR^6$, wherein R^6 is defined in claim 1, wherein an intermediate of formula (IV) is treated first with NH_3 or an alkyl amine to form the corresponding 4-amino derivatives followed by the treatment with chloro formic acid esters or amides.

19. A method of preparing compounds of formula (II) where m and n are 0, the bond between A and N is a double bond and R³ is selected from NHSO₂R⁶, N(SO₂R⁶)₂, N(R⁶)SO₂R⁶, NHSO₂R⁷ and N(R⁸)SO₂R⁷, wherein R⁶ and R⁷ and R⁸ are as defined in claim 1, wherein an intermediate of formula (IV) is treated first with NH₃ or an alkyl amine to form the corresponding 4-amino derivatives followed by treatment with sulfonic acid chlorides or anhydrides forming the final sulfonamides.
20. A method of preparing compounds of formula (II) where m = 1, n is 0, the bond between A and N is a single bond and R⁵ is hydrogen wherein an intermediate of formula (IV) is hydrogenated, e.g. treated with hydrogen in the presence of palladium.
21. A method of preparing compounds of formula (II) where m = 1, n is 0, the bond between A and N is a single bond and R⁵ is -C₁₋₅ alkyl wherein compounds of formula (II) where m = 1, n is 0, the bond between A and N is a single bond and R⁵ is hydrogen are treated with a C₁₋₅ alkyl-aldehyde, e.g. in the presence of Raney-Nickel and hydrogen.
22. A method of preparing compounds of formula (II) where m = 1, n is 0, the bond between A and N is a single bond and R⁵ is -(C=O)-C₁₋₅ alkyl wherein compounds of formula (II) where m = 1, n is 0, the bond between A and N is a single bond and R⁵ is hydrogen are treated with alkyl acid chlorides or anhydrides.
23. A pharmaceutical composition comprising as an active agent a compound of any one of claims 1-10, optionally together with pharmaceutically acceptable carriers, diluents and/or adjuvants.
24. Use of the compounds of any one of claims 1-10 for the manufacture of a medicament for treating or preventing disorders associated with, accompanied by and/or caused by phosphodiesterase 10 hyperactivity

and/or disorders in which inhibiting phosphodiesterase 10 is of value.

- 25. Use of compounds according to any one of claims 1 to 10 for the
manufacture of a medicament for treating or preventing central nervous
system disorders.
- 26. Use of claim 24 or 25, wherein the disorders are neurological and
psychiatric disorders including schizophrenia and other psychotic
disorders; mood [affective] disorders; neurotic, stress-related and
somatoform disorders including anxiety disorders; eating disorders;
sexual dysfunction comprising excessive sexual drive; disorders of adult
personality and behaviour; disorders usually first diagnosed in infancy,
childhood and adolescence, mental retardation; disorders of
psychological development; and disorders comprising the symptom of
cognitive deficits in a mammal, including a human; factitious disorders.
- 27. Use of claim 26, wherein the schizophrenia and other psychotic
disorders are continuous or episodic schizophrenia of different types (for
instance paranoid, hebephrenic, catatonic, undifferentiated, residual,
and schizophreniform disorders); schizotypal disorders (such as
borderline, latent, prepsychotic, prodromal, pseudoneurotic
pseudopsychopathic schizophrenia and schizotypal personality
disorder); persistent delusional disorders; acute, transient and persistent
psychotic disorders; induced delusional disorders; schizoaffective
disorders of different type (for instance manic, depressive or mixed
type); puerperal psychosis and other and unspecified nonorganic
psychosis.
- 28. Use of claim 26, wherein the mood [affective] disorders are manic
episodes associated to bipolar disorder and single manic episodes,
hypomania, mania with psychotic symptoms; bipolar affective disorders
(including for instance bipolar affective disorders with current hypomanic
and manic episodes with or without psychotic symptoms); depressive

5 disorders, such as single episode or recurrent major depressive disorder, depressive disorder with postpartum onset, depressive disorders with psychotic symptoms; persistent mood [affective] disorders, such as cyclothymia, dysthymia; premenstrual dysphoric disorder.

10 29. Use of claim 26, wherein the disorders belonging to the neurotic, stress-related and somatoform disorders are phobic anxiety disorders, for instance agoraphobia and social phobia primarily but not exclusively related to psychosis; other anxiety disorders such as panic disorders and general anxiety disorders; obsessive compulsive disorder; reaction to severe stress and adjustment disorders, such as post traumatic stress disorder; dissociative disorders and other neurotic disorders such as depersonalisation-derealisation syndrome.

20 30. Use of claim 26, wherein the disorders of adult personality and behaviour are specific personality disorders of the paranoid, schizoid, schizotypal, antisocial, borderline, histrionic, narcissistic, avoidant, dissocial, emotionally unstable, anankastic, anxious and dependent type; mixed personality disorders; habit and impulse disorders (such as trichotillomania, pyromania, maladaptive aggression); disorders of sexual preference.

25 31. Use of claim 26, wherein the disorders usually first diagnosed in infancy, childhood and adolescence are hyperkinetic disorders, attentional deficit/hyperactivity disorder (AD/HD), conduct disorders; mixed disorders of conduct and emotional disorders; nonorganic enuresis, nonorganic encopresis; stereotyped movement disorder; and other specified behavioural emotional disorders, such as attention deficit
30 disorder without hyperactivity, excessive masturbation nail-biting, nose-picking and thumb-sucking; disorders of psychological development particularly schizoid disorder of childhood and pervasive development disorders such as psychotic episodes associated to Asperger's

44

- 76 -

syndrome.

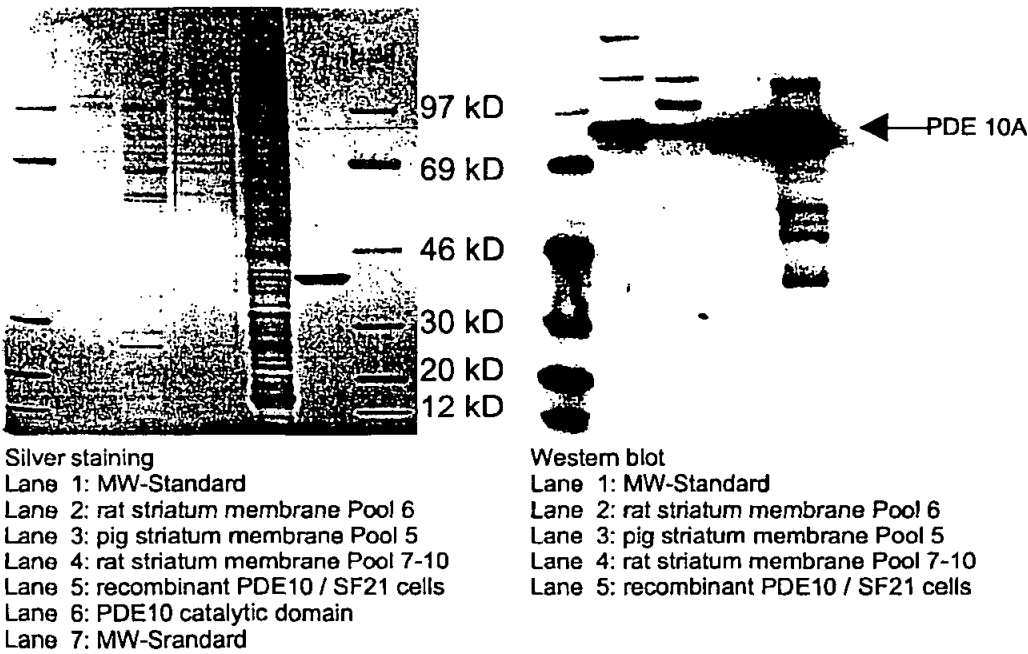
- 5 32. Use of claim 26, wherein the disorders of psychological development are developmental disorders of speech and language, developmental disorders of scholastic skills, such as specific disorder of arithmetical skills, reading disorders and spelling disorders and other learning disorders, which disorders are predominantly diagnosed in infancy, childhood and adolescence.
- 10 33. Use of claim 26, wherein the disorders comprising as a symptom cognitive deficits are cognitive deficits primarily but not exclusively related to psychosis; age-associated memory impairment, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, multi infarct dementia, Lewis body dementia, stroke, frontotemporal dementia, progressive supranuclear palsy Huntington's disease and in HIV disease, cerebral trauma, drug abuse and mild cognitive disorder.
- 15 34. Use of claim 24 or 25, wherein the disorders are movement disorders with malfunction of basal ganglia which are different subtypes of dystonia, such as focal dystonias, multiple-focal or segmental dystonias, torsion dystonia, hemispheric, generalised and tardive dyskinesias (induced by psychopharmacological drugs), akathisia, dyskinesias such as Huntington's disease, Parkinson's disease, Lewis body disease, restless leg syndrome, PLMS.
- 20 35. Use of claim 24 or 25, wherein the disorders are organic, including symptomatic mental disorders, especially of organic delusional (schizophrenia-like) disorders, presenile or senile psychosis associated to dementia, to psychosis in epilepsy and Parkinson's disease and other organic and symptomatic psychosis; delirium; infective psychosis; personality and behavioural disorders due to brain disease, damage and dysfunction.
- 30

95

- 77 -

36. Use of claim 24 or 25, wherein the disorders are mental and behavioural disorders due to psychoactive compounds, more particular to the treatment of psychotic disorders and residual and late-onset psychotic disorders induced by alcohol, opioids, cannabinoids, cocaine, hallucinogens, other stimulants, including caffeine, volatile solvents and other psychoactive compounds.
37. Use of claim 24 or 25 for improvement of learning and memory capacities in a mammal, including a human.
38. The use of any one of claims 24-37 in human medicine or in veterinary medicine.
39. Pharmaceutical compositions or kits which comprise at least one compound of any one of claims 1-10 in combination with at least one further pharmaceutically active compound.
40. The compositions or kits of claim 39, wherein the further active compound is a therapeutically active compound useful in the treatment of central nervous system disorders which is not based on PDE 10 inhibition.

Figure 1



97

Figure 2

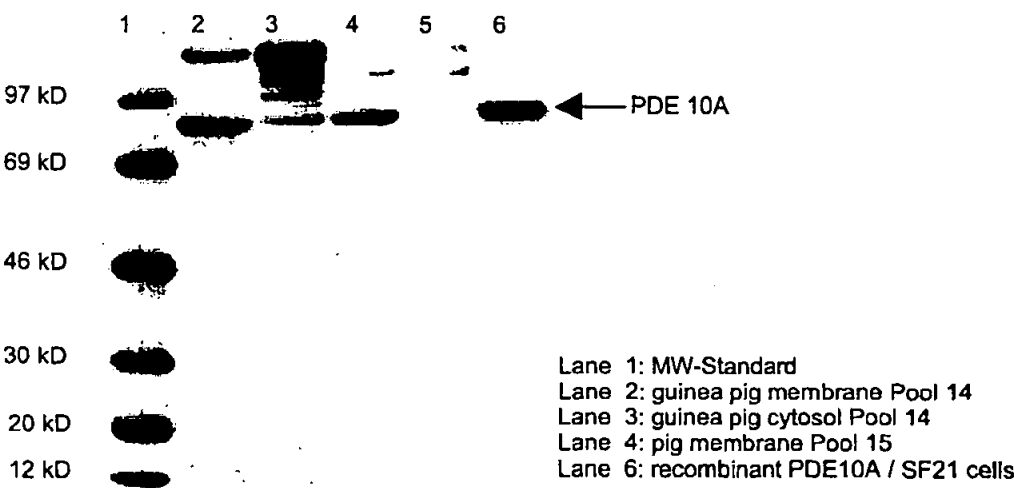


Figure 3/1

Page1

		Section 1					
	(1)	1	10	20	30	40	56
PDE10 rat cat domain	(1)	-----					ACCTCTGA
PDE10 guinea pig P4-P3	(1)	-----					
PDE10 pig P1-P2	(1)	TGCACTCTACAGGGTTACCATGGAGAAGCTGTCCTACCACAGCATTGTGTACCGGGGA					
Consensus	(1)	ACC C GA					
		Section 2					
	(57)	57	70	80	90	100	112
PDE10 rat cat domain	(9)	GGAATGGCAAGGCCTCATGCACTTCAACTTGCCAGCACGCATCTGCCGGGACATCG					
PDE10 guinea pig P4-P3	(1)	-----					
PDE10 pig P1-P2	(57)	AGAGTGGCAAGGCCTCATGCGCTTCAACCTTCCCGTCCGTCTTTGCAAGGAGATTG					
Consensus	(57)	GA TGGCAAGGCCTCATGC CTTCAAC T CC G CG T TGC GGA AT G					
		Section 3					
	(113)	113	120	130	140	150	168
PDE10 rat cat domain	(65)	AGCTATTCCACTTTGACATTGGTCTCTTCGAGAACATGTGGCCTGGGATCTTTGTG					
PDE10 guinea pig P4-P3	(1)	-----					
PDE10 pig P1-P2	(113)	AATGTTCCTCATTCGACATTGGTCTCTTTGAAAACATGTGGCCTGGAATCTTTGTG					
Consensus	(113)	A T TTCCACTT GACATTGGTCTCTT GA AACATGTGGCCTGG ATCTTTGTG					
		Section 4					
	(169)	169	180	190	200	210	224
PDE10 rat cat domain	(121)	TACATGATCCATCGGTCTTGTGGGACATCGTGTGTTTGAACCTTGAAAAATTGTGCCG					
PDE10 guinea pig P4-P3	(1)	-----					
PDE10 pig P1-P2	(169)	TATATGGTTTCATCGCTTCTGTGGGACGGCGTCTTTGAGCTTGAAAAGCTGTGTG					
Consensus	(169)	TA ATG T CATCG T TGTGGGAC CCTG TTGA CTTGAAAA TGTG CG					
		Section 5					
	(225)	225	230	240	250	260	280
PDE10 rat cat domain	(177)	TTTTATCATGCTCTGTGAAGAAGAAGTATAGGCGGGTTCCTTACCACAACCTGGAAGC					
PDE10 guinea pig P4-P3	(1)	-----CTGTGAAGAAGAAGTATCGGCGGGTTCCTTACCACAACCTGGAAGC					
PDE10 pig P1-P2	(225)	TTTTATCATGCTCTGTGAAGAAGAAGTATCGTGGGGTTCCTTACCACAACCTGGAAGC					
Consensus	(225)	TTTTATCATGCTCTGTGAAGAAGAAGTATCGGCGGGTTCCTTACCACAACCTGGAAGC					
		Section 6					
	(281)	281	290	300	310	320	336
PDE10 rat cat domain	(233)	ATGCAGTCACGGTGGCGCACTGCATGTACGCCATACTTCAAAACAACAATGGCCCTC					
PDE10 guinea pig P4-P3	(46)	ATGCAGTCACGGTGGCGCACTGCATGTACGCCATACTTCAAAACAACAATGGCCCTC					
PDE10 pig P1-P2	(281)	ACGCGGTACGGTGGCGCACTGCATGTACGCCATCCTCCAGAACAGCCACGGGCTC					
Consensus	(281)	ATGCAGTCACGGTGGCGCACTGCATGTACGCCATACTTCAAAACAACAATGGCCCTC					
		Section 7					
	(337)	337	350	360	370	380	392
PDE10 rat cat domain	(289)	TTCACAGACCTTGAGCGCAAAGGCCTGCTAATTGCCTGTCTGTGCCATGACCTGGA					
PDE10 guinea pig P4-P3	(102)	TTCACAGACCTTGAGCGCAAAGGCCTGCTAATTGCCTGTCTGTGCCATGACCTGGA					
PDE10 pig P1-P2	(337)	TTCACCGACCTCGAGCGCAAAGGACTGCTAATCGCGTGTCTGTGCCACGACCTGGA					
Consensus	(337)	TTCACAGACCTTGAGCGCAAAGGCCTGCTAATTGCCTGTCTGTGCCATGACCTGGA					
		Section 8					
	(393)	393	400	410	420	430	448
PDE10 rat cat domain	(345)	CCACAGGGGCTTCAGTAACAGCTACCTGCAGAAATTGACCAACCCCTGGCTGCGT					
PDE10 guinea pig P4-P3	(158)	CCACAGGGGCTTCAGTAACAGCTACCTGCAGAAATTGACCAACCCCTGGCTGCGT					
PDE10 pig P1-P2	(393)	CCACAGGGGCTTCAGCAACAGCTACCTGCAGAAATTGACCAACCCCTGGCCGCTC					
Consensus	(393)	CCACAGGGGCTTCAGTAACAGCTACCTGCAGAAATTGACCAACCCCTGGCTGCGT					

Figure 3/3

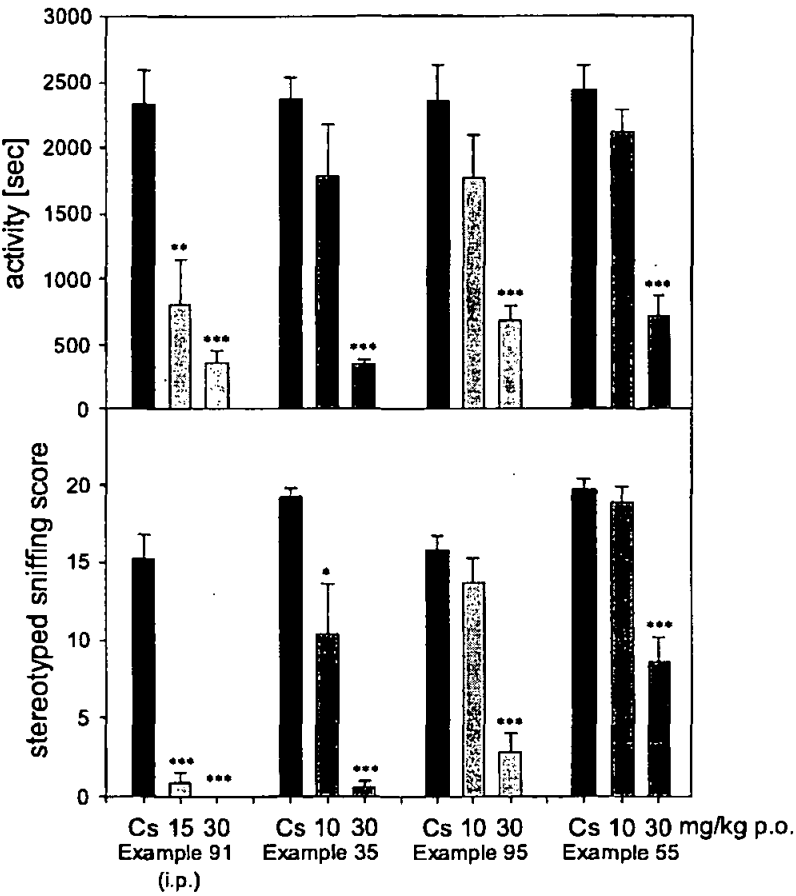
Page3

								Section 17
	(897)	897	910	920	930	940	952	
PDE10 rat cat domain	(849)	CATCCCC	TGCTATACCA	CCCTGACGC	CAGATCCTCCC	ACCCACAGAG	CCCTCTGCTGA	
PDE10 guinea pig P4-P3	(662)	CATCCCC	TGCTATACCA	CCCTGACGC	CAGATCCTCCC	ACCCACAGAG	CCCTCTGCTGA	
PDE10 pig P1-P2	(897)	TATCCCC	TGCTACCA	CCCTCACC	CAGATCTTCCC	GCCCACAGAG	CCCTCTTCTGA	
Consensus	(897)	CATCCCC	TGCTATACCA	CCCTGACGC	CAGATCCTCCC	ACCCACAGAG	CCCTCTGCTGA	
								Section 18
	(953)	953	960	970	980	990	1008	
PDE10 rat cat domain	(905)	AGGCCTG	CAGGGATA	ACCTCAAT	CAGTGGG	GAGAAGGTA	ATTTCGAGGGGAAGAGACA	
PDE10 guinea pig P4-P3	(718)	AGGCCTG	CAGGGATA	ACCTCAAT	CAGTGGG	GAGAAGGTA	ATTTCGAGGGGAAGAGACA	
PDE10 pig P1-P2	(953)	AGGCCTG	CAGGGATA	-----	-----	-----	-----	
Consensus	(953)	AGGCCTG	CAGGGATA	ACCTCAAT	CAGTGGG	GAGAAGGTA	ATTTCGAGGGGAAGAGACA	
								Section 19
	(1009)	1009	1020	1030	1040	1050	1064	
PDE10 rat cat domain	(961)	GCAATGT	GGATTTC	AGGCCCC	CAGCAACT	AGCACA	TCTGAGAAAGCCGACCAG	
PDE10 guinea pig P4-P3	(774)	GCAATGT	GGATTTC	AGGCCCC	CAGCAACT	AGCACA	TCTGAGAAAGCCGACCAG	
PDE10 pig P1-P2	(968)	-----	-----	-----	-----	-----	-----	
Consensus	(1009)	GCAATGT	GGATTTC	AGGCCCC	CAGCAACT	AGCACA	TCTGAGAAAGCCGACCAG	
								Section 20
	(1065)	1065	1070	1080				
PDE10 rat cat domain	(1017)	GAAGGT	CGATG	ACTGA				
PDE10 guinea pig P4-P3	(830)	GAAGGT	CGATG	ACTGA				
PDE10 pig P1-P2	(968)	-----	-----	-----				
Consensus	(1065)	GAAGGT	CGATG	ACTGA				

Figure 4

										Section 1
	(1)	1	10	20	30	40	58			
PDE10 rat cat domain	(1)	-----	-----	-----	-----	-----	-----			
PDE10A guinea pig	(1)	-----	-----	-----	-----	-----	-----			
PDE10A pig	(1)	IRLCIYRV	TMEKLSYHS	ICTAEEWQGL	MRFNLPVR	ECCKE	IELFHF	DIGP	FENMWPGIF	
Consensus	(1)	TAAEWQGLM FNLP RICKD					IELFHF	DIGP	FENMWPGIF	
										Section 2
	(59)	59	70	80	90	100	116			
PDE10 rat cat domain	(40)	VYMH	HRSCGT	CFE	LEKLC	RFIMSV	VKKNYRRV	PYHNW	KHAVTVAH	CMYAILQNNGLF
PDE10A guinea pig	(1)	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
PDE10A pig	(59)	VYMH	HRFCGT	CFE	LEKLC	RFIMSV	VKKNYRRV	PYHNW	KHAVTVAH	CMYAILQNSHGLF
Consensus	(59)	VYMIHR	CGTAC	FELEK	LCRFIMSV	VKKNYRRV	PYHNW	KHAVTVAH	CMYAILQNNGLF	
										Section 3
	(117)	117	130	140	150	160	174			
PDE10 rat cat domain	(98)	TDLERK	GLLIAC	LCHDL	DHRGFS	NSYLQK	FDHPLA	ALYSTS	TMEQHH	FSQTVSILQLE
PDE10A guinea pig	(35)	TDLERK	GLLIAC	LCHDL	DHRGFS	NSYLQK	FDHPLA	ALYSTS	TMEQHH	FSQTVFILQLE
PDE10A pig	(117)	TDLERK	GLLIAC	LCRDLD	HARGFS	NSYLQK	FDHPLA	ALYSTP	TMEQHH	FSQTVSILQLE
Consensus	(117)	TDLERK	GLLIAC	LCHDL	DHRGFS	NSYLQK	FDHPLA	ALYSTS	TMEQHH	FSQTVSILQLE
										Section 4
	(175)	175	180	190	200	210	220	232		
PDE10 rat cat domain	(156)	GHNIF	STLSS	SEYEQV	LEIIRKAI	IATDL	ALYFGN	RKQLE	EEMYQT	GSNLN
PDE10A guinea pig	(93)	GHNIF	STLSS	SEYEQV	LEIIRKAI	IATDL	ALYFGN	RKQLE	EEMYQT	GSNLN
PDE10A pig	(175)	GHNIF	STLSS	SEYEQV	LEIIRKAI	IATDL	ALYFGN	RKQLE	EEMYQT	GSNLN
Consensus	(175)	GHNIF	STLSS	SEYEQV	LEIIRKAI	IATDL	ALYFGN	RKQLE	EEMYQT	GSNLN
										Section 5
	(233)	233	240	250	260	270	280	290		
PDE10 rat cat domain	(214)	VIGL	MMTAC	DLCS	VTKL	WPVTK	LTDAND	IYAEP	WAEGDE	MKKLGIQ
PDE10A guinea pig	(151)	VIGL	MMTAC	DLCS	VTKL	WPVTK	LTDAND	IYAEP	WAEGDE	MKKLGIQ
PDE10A pig	(233)	VIGL	MMTAC	DLCS	VTKL	WPVTK	LTDAND	IYAEP	WAEGDE	MKKLGIQ
Consensus	(233)	VIGL	MMTAC	DLCS	VTKL	WPVTK	LTDAND	IYAEP	WAEGDE	MKKLGIQ
										Section 6
	(291)	291	300	310	320	330	348			
PDE10 rat cat domain	(272)	PQGQ	LGFY	NAVAI	PCYT	TTLTQ	ILPPT	EP	LLKAC	RDNLNQ
PDE10A guinea pig	(209)	PQGQ	LGFY	NAVAI	PCYT	TTLTQ	ILPPT	EP	LLKAC	RDNLNQ
PDE10A pig	(291)	PQGQ	LGFY	NAVAI	PCYT	TTLTQ	ILPPT	EP	LLKAC	RDKAEP
Consensus	(291)	PQGQ	LGFY	NAVAI	PCYT	TTLTQ	ILPPT	EP	LLKAC	RDNLNQ
										Section 7
	(349)	349	362							
PDE10 rat cat domain	(330)	SKST	SEK	PT	RK	VDD				
PDE10A guinea pig	(267)	SKST	SGK	PT	RK	VDD				
PDE10A pig	(330)	-----								
Consensus	(349)	SKST	S	K	P	T	R	K	V	D

Figure 5



103

Figure 6

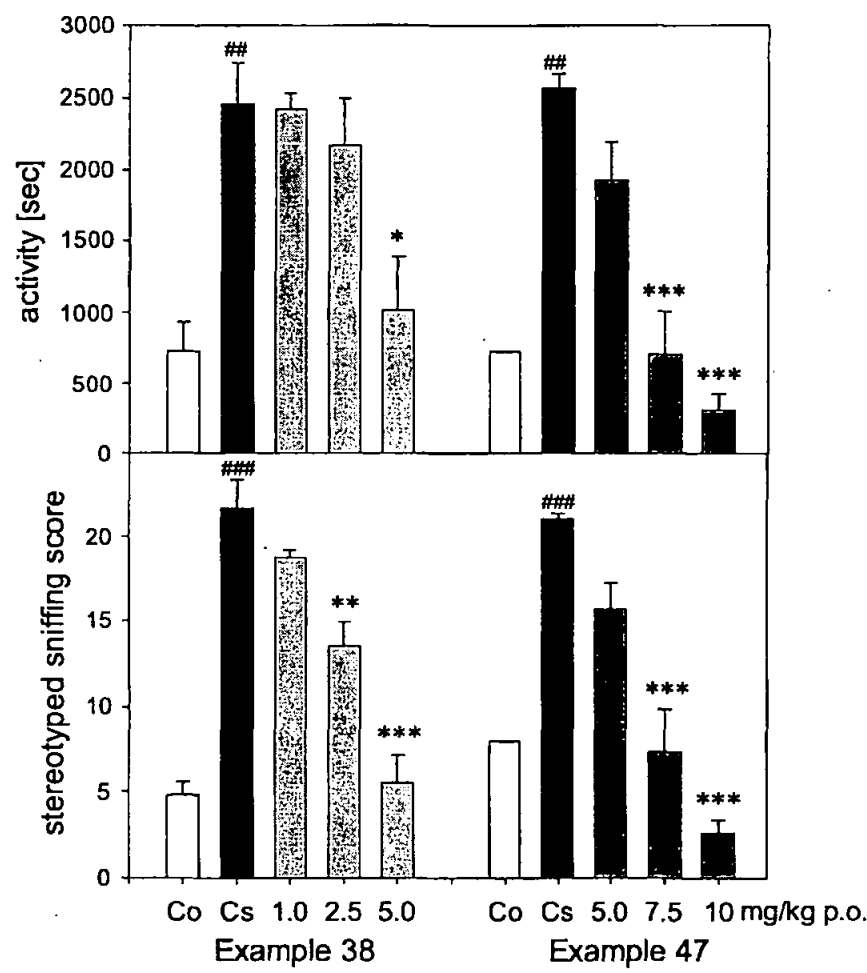
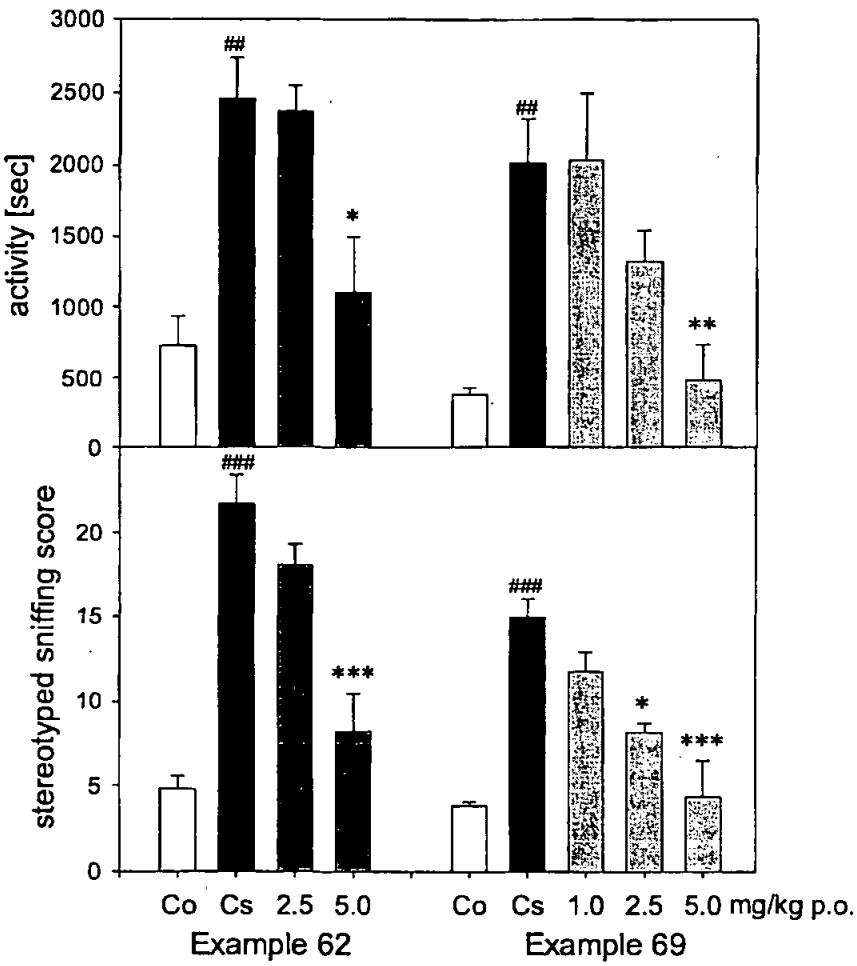
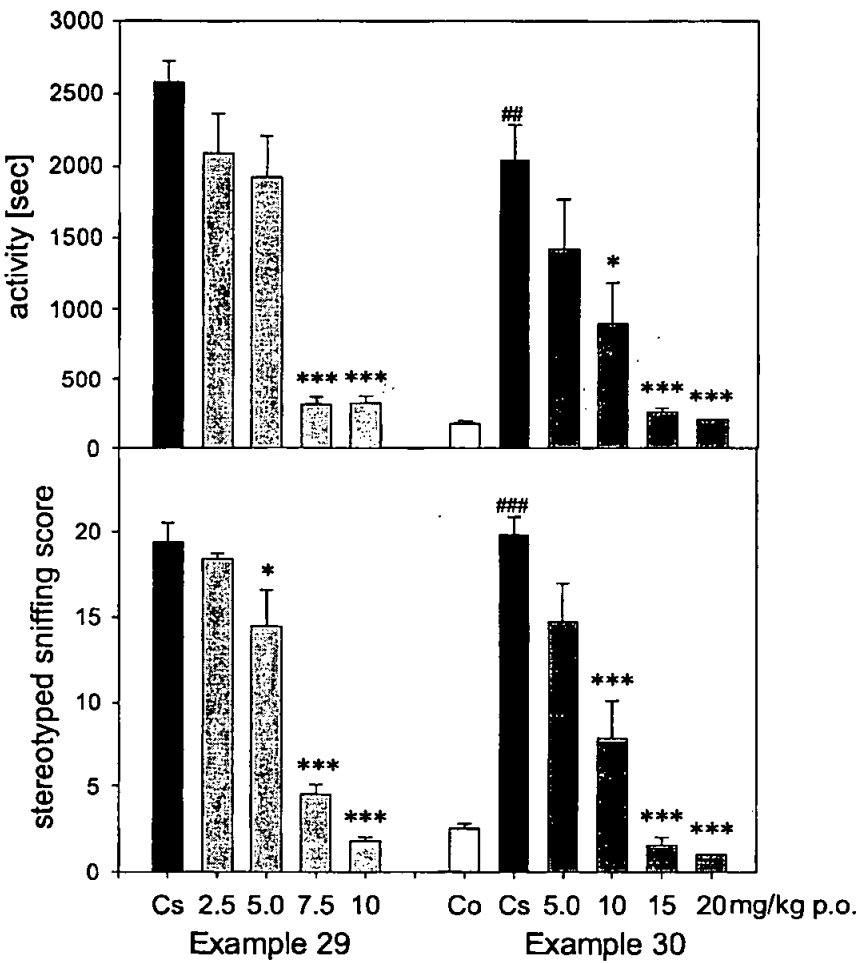


Figure 7



103

Figure 8



106

PIRIDO[3,2-e]PIRACINAS, SU USO COMO INHIBIDORES DE
FOSFODIESTERASA 10, Y PROCESOS PARA PREPARARLAS

DESCRIPCION Y CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La invención se relaciona con pirido[3,2-e]piracinas, con procesos para prepararlas, con preparaciones farmacéuticas las cuales comprenden esos compuestos y con el uso farmacéutico de esos compuestos, los cuales son inhibidores de fosfodiesterasa 10, como
10 compuestos activos para tratar enfermedades de mamíferos incluyendo un humano los cuales pueden ser influenciados usando los compuestos de acuerdo a la invención para inhibir la actividad de la fosfodiesterasa 10 en el sistema nervioso central. De manera más particular, la invención se
15 relaciona con el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos, por ejemplo psicosis y trastornos que comprenden déficit cognoscitivos como síntomas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

20 Los trastornos psicóticos, especialmente la esquizofrenia, son trastornos mentales severos los cuales dañan en extremo la vida diaria. Los síntomas de la psicosis pueden ser divididos en dos fracciones. En la fase aguda, en la cual predominan las alucinaciones y
25 desilusiones conocidas como los síntomas positivos. Cuando

[07]

la fase agitada se presenta se vuelven obvios los llamados
síntomas negativos. Ellos incluyen déficit cognoscitivos,
fobia social, vigilancia reducida, indiferencia y déficit
en el aprendizaje verbal y memoria, fluencia verbal y
5 función motora.

Aunque están disponibles varias antipsicóticos,
la presente terapia de la psicosis no es satisfactoria. Los
antipsicóticos clásicos, como el haloperidol, con una alta
afinidad por el receptor de dopamina D2 muestra efectos
10 laterales extremos, como síntomas extrapiramidales (=EPS) y
si no mejoran los síntomas negativos de la esquizofrenia,
de modo que no permiten que el paciente regrese a la vida
diaria.

La clozapina la cual ha emergido como un agente
15 terapéutico que alivia los síntomas positivos, negativos y
cognoscitivos de la esquizofrenia y evita los EPS muestra
agranulocitosis como efecto lateral letal potencial
(Capuano et. al., 2002). Además existe aún una gran
cantidad de resistencia lateral (Lindenmayer et. al. 2002.)

20 En conclusión, existe una necesidad de
desarrollar nuevos antipsicóticos los cuales alivian los
síntomas positivos, negativos y cognoscitivos de la
psicosis y tengan un mejor perfil de efectos laterales.

El patomecanismo exacto de la psicosis no es
25 conocido aún. Ha sido mostrada una disfunción de varios

sistemas neurotransmisores. Los dos sistemas neurotransmisores principales que están implicados con el dopaminérgico y el sistema glutaminérgico:

De este modo, los síntomas psicóticos agudos
5 pueden ser estimulados por fármacos dopaminérgicos (Capuano et al., 2002) y antipsicóticos clásicos, como el haloperidol, que tiene una alta afinidad por el receptor de dopamina D2 (Nyberg et al., 2002). Modelos con animales basados en una hiperactividad del sistema neurotransmisor
10 dopaminérgico (hiperactividad con anfetaminas, trepadores con apomorfeno) son usados para imitar los síntomas positivos de la esquizofrenia.

Adicionalmente existe cada vez más evidencia de que el sistema neurotransmisor glutaminérgico juega un
15 papel importante en el desarrollo de la esquizofrenia (Millan, 2005). De este modo, antagonistas de NMDA como la fenciclidina y cetamina son capaces de estimular síntomas esquizofrénicos en humanos y roedores (Abi-Saab et al., 1998; Lahti et al., 2001). La administración aguda de
20 feniciclidina y MK-801 induce hiperactividad, estereotipos y ataxia en ratas que imitan los síntomas psicóticos. Además, en contraste con los modelos dopaminérgicos los modelos de psicosis en animales basados en antagonistas de NMDA no únicamente imitan los síntomas positivos sino
25 también los síntomas negativos y cognoscitivos de la

psicosis (Abi-Saab et al., 1998; Jentsch y Rot, 1999). De este modo, los antagonistas de NMDA, inducen adicional déficit cognoscitivos y déficit de interacción social.

Han sido identificadas once familias de fosfodiesterasas en mamíferos hasta hoy (Essayan, 2001). El papel de las PDE en la cascada de señales celulares es inactivar los nucleótidos cíclicos AMPc y/o GMPc (Soderling y Beavo, 200). Puesto que AMPc y GMPc son los segundo mensajeros en importancia en la cascada de señales de los receptores acoplados a proteína GPDE involucrados en una amplia gama de mecanismos fisiológicos que juegan un papel en la homeostasis del organismo.

Las familias de PDE difieren en su especificidad por el sustrato para los nucleótidos cíclicos, su mecanismo de regulación y su sensibilidad a inhibidores. Además, se localizan de manera diferente en el organismo, entre las células de un órgano y aún dentro de las células. Esas diferencias conducen a una implicación diferenciada de las familias de PDE en las diferentes funciones fisiológicas.

La PDE10A se expresa principalmente en el cerebro y en el *nucleus accumbens* y *caudate putamen*. Las áreas con expresión moderadas son el tálamo, hipocampo, corteza frontal y tubérculo olfatorio (Menniti et al., 2001). Se describe que todas esas áreas del cerebro participan en el patomecanismo de la esquizofrenia (Lapiz et al. 2003) de

modo que la ubicación de la enzima indica un papel predominante en el patomecanismo de la psicosis.

En el *striatum* la PDE10A se encuentra predominantemente en las neuronas espinosas medias y principalmente asociado con las membranas post sinápticas de esas (Xie et al., 2006). Por esta ubicación la PDE10A puede tener una influencia importante sobre la cascada de señales inducida por la entrada dopaminérgica y glutaminérgica sobre las neuronas espinosas medias de los sistemas neurotransmisores que juegan un papel predominante en el patomecanismo de la psicosis.

La fosfodiesterasa (PDE) 10A, en particular, hidroliza tanto al AMPc como al GMPc, teniendo una mayor afinidad por el AMPc ($K_m = 0.05 \mu M$) que por el GMPc ($K_m = 3 \mu M$) (Sonderling et al., 1999).

Los pacientes psicóticos han mostrado tener una disfunción de los niveles de GMPc y AMPc y sus sustratos corriente abajo (Kaiya, 1992; Muly, 2002; Garver et al., 1982). Adicionalmente, el tratamiento con haloperidol ha sido asociado con el incremento de los niveles de AMPc y GMPc en ratas y pacientes, respectivamente (Leveque et al., 2000; Gattaz et al., 1984). Puesto que la PDE10 hidroliza tanto al AMPc como al GMPc (Kotera et al., 1999) una inhibición de la PDE10A también induciría a un incremento de AMPc y GMPc y por lo tanto tendría un efecto similar

111

sobre los niveles de nucleótidos cíclicos como el haloperidol.

El potencial antipsicótico de los inhibidores de la PDE10A es apoyado además por los estudios de Kostowski et al. (1976) quienes demostraron que la papaverin, un inhibidor de PDE10A selectivo moderado, reduce los estereotipos inducidos por apomorfina en ratas, un modelos de psicosis en animales, e incrementa la catalepsia inducida por el haloperidol en ratas reduciendo a la vez concurrentemente la concentración de dopamina en el cerebro de rata. Actividades que son también observadas con antipsicóticos clásicos. Esto es apoyado además por una solicitud de patente que establece a la papaverina como un inhibidor de PDE10A para el tratamiento de la psicosis (Solicitud de Patente N. 2003/0032579).

Además de los antipsicóticos clásicos los cuales pueden ayudar principalmente a los síntomas positivos de la psicosis la PDE10A también tiene el potencial de mejorar los síntomas negativos y cognoscitivos de la psicosis.

Enfocándose sobre la entrada dopaminérgica sobre las neuronas espinosas medias los inhibidores de PDE10A sobre regulando los niveles de AMPc y GMPc actúan como agonistas de D1 y antagonistas de D2 debido a que la activación de la proteína Gs acoplada al receptor de dopamina D1 incrementa el AMPc intracelular, mientras que

la activación de la proteína Gi acoplada al receptor de dopamina D2 hace disminuir los niveles de AMPc intracelular a través de la inhibición de la actividad de la adenilil ciclasa (Mutschler et al., 2001).

5 Los niveles del AMPc intracelular elevados mediados por la señalización del receptor de D1 parecen modular una serie de procesos neuronales responsables de la memoria de trabajo en la corteza prefrontal (Sawaguchi, 2000), y se reportó que la activación del receptor D1 puede
10 mejorar los déficits de memoria de trabajo en los pacientes esquizofrénicos (Castner et al., 2000). De este modo, parece ser probable que una mejora adicional de esta vía también puede mejorar los signos cognoscitivos de la esquizofrenia.

15 La indicación adicional de un efecto de la inhibición de PDE10A sobre los síntomas negativos de la psicosis es dada por Rodefer et al. (2005) quienes pudieron demostrar que la papaverina revierte los déficits de desviación de la atención inducidos por la administración
20 subcrónica de fenciclidina, un antagonista de NMDA, en ratas. Los déficits de atención incluyen un daño de atención desviada a estímulos novedosos pertenecientes a los síntomas negativos de la esquizofrenia. En el estudio los déficits de atención fueron inducidos administrando
25 fenciclidina durante 7 días seguida por un periodo de

eliminación. El inhibidor de PDE10A papaverina fue capaz de revertir los déficits duraderos inducidos por el tratamiento subcrónico.

Imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracinonas sus
5 síntesis y algunos usos médicos son bien descritos en patentes y la literatura.

Las solicitudes EP 0 400 583 y US 5,055,465 de Berlex Laboratories, Inc. describen un grupo de imidazoquinoxalinonas, sus análogos aza y un proceso para
10 su preparación. Se ha encontrado que esos compuestos tienen efectos inodilatadores, vasodilatadores y venodilatadores. La actividad terapéutica se basa en la inhibición de la fosfodiesterasa 3 (PDE3).

La EP 0 736 532 describe pirido[3,2-e]piracinonas
15 y un proceso para su preparación. Se describe que sus compuestos tienen actividad anti-asmática y propiedades anti-alérgicas. Los ejemplos de esta invención son inhibidores de PDE4 y PDE5.

La WO 00/43392 describe el uso de imidazo[1,5-
20 a]pirido[3,2-e]piracinonas las cuales son inhibidores de PDE3 y PDE5 para la terapia de la disfunción eréctil, insuficiencia cardíaca, hipertonia pulmonica y enfermedades vasculares las cuales son acompañadas por un suministro de sangre insuficiente.

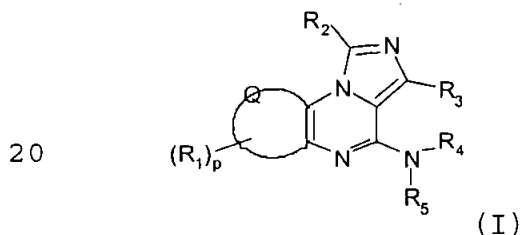
Otro grupo de [3,2-e]piracinonas, descritas en la WO 01/68097 son inhibidoras de PDE5 y pueden ser usadas para el tratamiento de la disfunción eréctil.

Los métodos adicionales para la preparación de
5 imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracinonas son descritos también por D. Norris et al. (Tetrahedron Letters 42 (2001), 4297-4299).

La WO 92/22552 se refiere a imidazo[1,5-a]quinoxalinas las cuales están generalmente sustituidas en
10 la posición 3 con un grupo de ácido carboxílico y derivados del mismo. Sus compuestos son descritos como útiles como agentes ansiolíticos y sedantes/hipnóticos.

En contraste solo un número limitado de imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracinas y su uso médico está
15 ya publicado.

La WO 99/45009 describe un grupo de imidazopiracinas de fórmula (I)



Parte de la definición de Q es para formar un anillo heterocíclico de 6 miembros que incluye piridina.
25 Mientras que R₁, R₂ y R₃ representan una gran variedad de

sustituyentes la definición del grupo $-NR_4R_5$ es de importancia especial.

R_4 y R_5 son cada uno independientemente hidrógeno, R_6 o $-C(O)R_6$ o todo el grupo NR_4R_5 forma un anillo saturado
5 o insaturado de 3- a 8- miembros.

R_6 Es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está o no
10 sustituido.

Esos compuestos son descritos como inhibidores de las proteínas tirosinas cinasas usadas en el tratamiento de trastornos asociados con la proteína tirosina cinasa como trastornos inmunológicos.

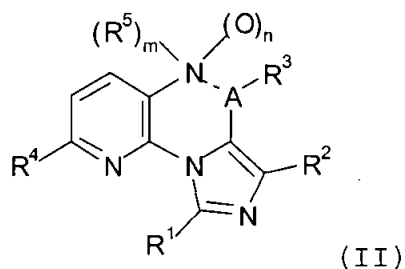
15 De manera interesante, para todos los ejemplos listados en la reivindicación 9 la estructura del grupo NR_4R_5 se limita de alguna manera a aquella en la que R_4 y R_5 es hidrógeno y para el otro R_6 es fenilo (no sustituido o sustituido).

20 Esta selección estructural del grupo NR_4R_5 esta en línea con los datos SAR publicados por la misma compañía (P. Chen et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002), 1361-1364 y P. Chen et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002), 3153-3156).

LA INVENCION

Esta invención se relaciona con compuestos de fórmula (II) y con sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables.

5 Los compuestos de fórmula (II)



10

donde el enlace entre A y N es un enlace sencillo o un enlace doble,

A es C cuando el enlace es un enlace doble y CH
15 cuando el enlace es un enlace sencillo,

m es 0 ó 1,

n es 0 ó 1,

donde R¹ y R² son seleccionados independientemente de H,

20 un radical cíclico,

alquilo de C₁₋₈, opcionalmente mono o polisustituido con halo, OH, alquilo de O-C₁₋₃ y/o un radical cíclico,

alquenilo de C₂₋₈, opcionalmente mono- o
25 polisustituido con halo, OH, alquilo de O-C₁₋₃ y/o un

radical cíclico,

alquinilo de C_{2-8} , opcionalmente mono- o polisustituido con halo, OH, alquilo de $O-C_{1-3}$ y/o a radical cíclico,

5 un sistema anular carboxílico saturado, monoinsaturado o poliinsaturado con 3 a 8 átomos, por ejemplo, fenilo, o un sistema de anillo heterocíclico con 5 a 15 átomos en el anillo que contenga al menos un heteroátomo seleccionado de N incluyendo N-óxido, O y S, cada uno opcionalmente mono- o polisustituido con halo, amino, alquilamino de C_{1-3} , di- alquilamino de C_{1-3} , nitro, alquilo C_{1-3} , O- alquilo de C_{1-3} , y/o a radical cíclico, y

R^3 es seleccionado de H,

un radical cíclico,

15 N_3 ,

CN,

R^6 , OR^6 , SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 ,

$NH(CO)OR^6$, $N((CO)OR^6)_2$, $NR^6((CO)OR^6)$,

$NH-(C=O)-NH_2$, $NR^6-(C=O)-NH_2$,

20 $NH-(C=O)-NHR^6$, $NR^6-(C=O)-NHR^6$,

$NH-SO_2R^6$, $N(SO_2R^6)_2$, y $NR^6(SO_2R^6)$,

donde R^6 es en cada caso independientemente,

un radical cíclico,

alquilo de C_{1-8} , ciclo(hetero)alquilo de C_{3-8} ,

25 alquenilo de C_{2-8} , ciclo(hetero)alquenilo de C_{3-8} ,

o alquínilo de C_{2-8} cada uno opcionalmente mono o polisustituido con halo, OH y/o O- alquilo de C_{1-3} , y/o un radical cíclico,

R^7 , OR^7 , SR^7 , $NHSO_2R^7$, $N(SO_2R^7)_2$, o $N(R^8)SO_2R^7$,

5 donde R^7 es arilo, heteroarilo, aril-alquilo de C_{1-5} , heteroaril-alquilo de C_{1-5} ,

 donde arilo es fenilo o naftilo, el heteroarilo es un sistema anular heterocíclico aromático de 5 a 15 átomos en el anillo que contiene al menos un átomo
10 seleccionado de N incluyendo N-óxido, S, y O y donde el arilo y el heteroarilo están opcionalmente mono- o polisustituido con halo, amino, alquilamino de C_{1-3} , di-alquilamino de C_{1-3} , nitro, alquilo de C_{1-3} , alquilo de O- C_{1-3} y/o a radical cíclico,

15 R^8 es alquilo de C_{1-5} , opcionalmente mono o polisustituido con halo, OH, O-alquilo de C_{1-3} y/o a radical cíclico,

R^4 es seleccionado de

H,

20 halo,

un radical cíclico,

R^9 ,

OH u OR^9 ,

 NH(C=O)- alquilo de C_{1-3} , opcionalmente mono- o
25 polisustituido con halo, OH, O-alquilo de C_{1-3} y/o un

radical cíclico o

NH_2 , NHR^9 o NR^9R^{10} ,

donde R^9 y R^{10} son seleccionados independientemente de

5 - un radical cíclico,

- alquilo de C_{1-6} o ciclo(hetero)alquilo de C_{3-6} , opcionalmente mono- o polisustituido con halo, OH, O-alquilo de C_{1-3} y/o un radical cíclico,

- aril-alquilo de C_{1-5} donde el arilo es fenilo, opcionalmente mono- o polisustituido con halo, amino, alquilamino de C_{1-3} , di-alquilamino de C_{1-3} , nitro, alquilo de C_{1-3} , OH, O-alquilo de C_{1-3} y/o un radical cíclico, o

- NR^9R^{10} juntos forman un anillo saturado o insaturado de cinco a siete miembros el cual puede contener hasta 3 heteroátomos, preferiblemente N incluyendo N-óxido, S y/u O, opcionalmente mono- o polisustituido con halo, amino, alquilamino de C_{1-3} , di-alquilamino de C_{1-3} , alquilo de C_{1-3} , O-alquilo de C_{1-3} y/o aril-alquilo de C_{1-5} , donde el arilo es fenilo, opcionalmente mono- o polisustituido con halo, amino, alquilamino de C_{1-3} , alquilamino de di- C_{1-3} , nitro, alquilo de C_{1-3} , O-alquilo de C_{1-3} y/o un radical cíclico,

y R^5 es seleccionado de H, alquilo de C_{1-5} , cicloalquilo de C_{3-6} o (CO)-alquilo de C_{1-5} , opcionalmente mono o polisustituido con halo, OH, O-alquilo de C_{1-3} y/o a

radical cíclico, o sales farmacéuticamente aceptables y derivados de los mismos.

El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

5 Los términos "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo" se refieren a radicales lineales o ramificados con hasta 8 átomos de carbono, preferiblemente hasta 6 átomos de carbono y, de manera más preferible hasta 5 átomos de carbono como metilo, etilo, vinilo, etinilo, propilo,
10 allilo, propinilo, butilo, butenilo, butinilo etc. los cuales pueden estar sustituidos como se indicó anteriormente.

Los términos "ciclo(hetero)alquilo" y "ciclo(hetero)alquenilo" se refieren a radicales cíclicos,
15 los cuales pueden contener opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de N incluyendo N-óxido, O y S, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos como se indicó anteriormente.

El término "radical cíclico" se refiere a
20 carbociclos o carboheterociclos saturados, insaturados o aromáticos, opcionalmente mono- o polisustituidos con halo, amino, alquilamino de C_{1-3} , di-alquilamino de C_{1-3} , nitro, alquilo de C_{1-3} , OH, O-alquilo de C_{1-3} y/o a radical cíclico. El radical cíclico preferiblemente contiene de 3 a 20, en
25 particular de 4 a 10 átomos de carbono. Los

carboheterociclos pueden contener de 1 a 6, en particular 1 a 3 heteroátomos, preferiblemente seleccionados de O, N, S y/o P. El radical cíclico puede unirse vía un átomo de C u opcionalmente vía un grupo N, O, S, SO o SO₂. Un ejemplo
5 para un radical cíclico es el fenilo.

Una modalidad preferida de esta invención se relaciona con compuestos de fórmula (II) donde el enlace entre A y N es un enlace doble.

Otra modalidad preferida de esta invención se
10 relaciona con compuestos de fórmula (II) donde m y n son ambos 0.

Una modalidad preferida más de esta invención se relaciona con compuestos de fórmula (II) donde R¹ se selecciona de

15 H,

Alquilo de C₁₋₄, particularmente alquilo de C₂₋₄ opcionalmente mono- o polisustituido con halo, OH, O-alquilo de C₁₋₃ y/o un radical cíclico o

fenilo, opcionalmente mono- o polisustituido con
20 halo, amino, alquilamino de C₁₋₃, di-alquilamino de C₁₋₃, nitro, alquilo de C₁₋₃, O-alquilo de C₁₋₃ y/o un radical cíclico. Especialmente preferido son el alquilo de C₂₋₄, por ejemplo propilo como el n-propilo o i-propilo, o fenilo, opcionalmente sustituido.

25 Una modalidad preferida más de esta invención se

relaciona con compuestos de fórmula (II) donde R^2 es

H o

Alquilo de C_{1-4} , particularmente metilo, opcionalmente sustituido, por ejemplo sustituido con halo.

5 Especialmente preferida son hidrógeno, un grupo metilo o un grupo trifluorometilo.

Una modalidad preferida más de esta invención se relaciona con compuestos de fórmula (II) donde R^3 es H, CN o alquilo de C_{1-3} , por ejemplo metilo.

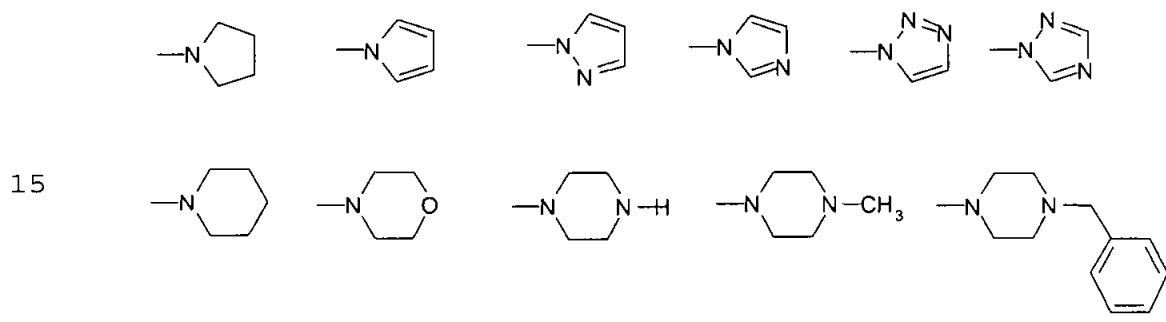
10 Una modalidad preferida más de esta invención se relaciona con compuestos de fórmula (II) donde R^3 es $NH-(C=O)OR^6$, particularmente $NH-(C=O)-O$ alquilo de C_{1-5} , opcionalmente mono- o polisustituido como se indicó anteriormente.

15 Una modalidad preferida de esta invención se relaciona con compuestos de fórmula (II) donde R^3 es $NH-SO_2R^6$, particularmente $NH-SO_2$ -alquilo de C_{1-5} , opcionalmente mono- o polisustituida como se indicó anteriormente.

Una modalidad preferida de esta invención se
20 relaciona con compuestos de fórmula (II) donde R^4 se selecciona de

H, alquilo de C_{1-3} , O-alquilo de C_{1-3} , NH_2 , NH alquilo de C_{1-3} , donde el alquilo está opcionalmente mono- o polisustituido con halo, OH, alquilo de O- C_{1-3} y/o a radical
25 cíclico o $NH(C=O)-C_{1-3}$ alquilo, está opcionalmente mono- o

polisustituido con halo, OH, O-alquilo de C₁₋₃ y/o un radical cíclico o ciclopropilo, ciclobutilo, tetrahidropirrolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, piperidinilo, 5 morfolinilo, piperacinilo, opcionalmente mono- o polisustituido con halo, OH, alquilo de C₁₋₅ y/o O-alquilo de C₁₋₃, o aril- alquilo de C₁₋₅, donde el arilo es fenilo, opcionalmente mono- o polisustituido con halo, amino, alquilamino de C₁₋₃, di-alquilamino de C₁₋₃, nitro, alquilo 10 de C₁₋₃, O- alquilo de C₁₋₃ y/o un radical cíclico, por ejemplo



Una modalidad especialmente preferida adicional de esta invención se relaciona con compuestos de fórmula 20 (II), donde R⁴ es H, alquilo de C₁₋₃ u O-alquilo de C₁₋₃, particularmente H u OCH₃.

Los ejemplos de compuestos específicos de fórmula (II) son los siguientes:

4,8-dimetoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-
25 a]pirido[3,2-e]piracina

- 4,8-dimetoxi-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 4,8-dimetoxi-1-etil-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 5 4,8-dimetoxi-1,3-dimetil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 4,8-dimetoxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 1-etil-4-isopropiloxi-8-metoxi-3-metil-
- 10 imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 1-etil-8-metoxi-3-metil-4-propiloxi-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 4-ciclopentiloxi-1-etil-8-metoxi-3-metil-
- imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 15 4-isopropiloxi-8-metoxi-3-metil-1-propil-
- imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 8-metoxi-1,3-dimetil-4-(2,3,6-trifluoro-
- benciloxi)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 4-(2,4-diclorobenciloxi)-1-etil-8-metoxi-3-metil-
- 20 imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 4-(2-cloro-6-fluorobenciloxi)-1-etil-8-metoxi-3-
- metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 1-etil-8-metoxi-3-metil-4-(2,3,6-trifluoro-
- benciloxi)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 25 1-etil-8-metoxi-3-metil-4-(2,4,6-

- trimetilbenciloxi)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
4-(2-cloro-6-fluorobenciloxi)-8-metoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
4-(2,6-difluorobenciloxi)-8-metoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
5 1-etil-8-metoxi-3-metil-4-(2-feniletiloxi)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
8-metoxi-3-metil-4-(2-feniletiloxi)-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
10 8-metoxi-1,3-dimetil-4-(2-feniletiloxi)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
8-metoxi-3-metil-4-(2-feniletiloxi)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
8-metoxi-3-metil-4-(3-fenilpropiloxi)-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
15 1-etil-8-metoxi-3-metil-4-(3-fenilpropiloxi)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
1,3-dimetil-8-metoxi-4-(3-fenilpropiloxi)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
20 4-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metiloxi]-1-etil-8-metoxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
1-etil-8-metoxi-3-metil-4-metiltio-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
8-metoxi-3-metil-4-metiltio-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
25 a]pirido[3,2-e]piracina

- 1,3-dimetil-8-metoxi-4-metiltio-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 8-metoxi-3-metil-4-metiltio-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 5 4-ciano-8-metoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 4-ciano-8-metoxi-3-metil-1-etil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 4-azida-8-metoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 10 8-metoxi-3-metil-4-metilsulfinil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 8-metoxi-3-metil-4-metilsulfonil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 15 1-etil-8-metoxi-3-metil-4-metilsulfinil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 8-metoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 1-etil-8-metoxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 20 4-etil-8-metoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 3,4-dimetil-8-metoxi-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 25 clorhidrato de 3,4-dimetil-8-metoxi-1-propil-

imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
 1-etil-3,4-dimetil-8-metoxi-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
 1,3,4-trimetil-8-metoxi-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
 5 e]piracina
 3,4-dimetil-8-metoxi-1-(3,3,3-trifluoropropil)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
 3,4-dimetil-8-metoxi-1-pentil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
 10 1-ciclohexil-3,4-dimetil-8-metoxi-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
 3,4-dimetil-1-hexil-8-metoxi-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
 3,4-dimetil-8-metoxi-1-fenetil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
 15 a]pirido[3,2-e]piracina
 3,4-dimetil-8-metoxi-1-fenil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
 diclorhidrato de 3,4-dimetil-8-metoxi-1-fenil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
 20 3,4-dimetil-8-metoxi-1-(2-clorofenil)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
 3,4-dimetil-8-metoxi-1-(4-fluorofenil)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
 1-propil-3,4,8-trimetil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
 25 e]piracina

1-propil-3,4-dimetil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

1-propil-4,8-dimetil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

5 8-difluorometoxi-3,4-dimetil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

3,4-dimetil-8-(piperidin-1-il)-metoxi-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

3,4-dimetil-8-(4-metil-piperacin-1-il)-metoxi-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

3,4-dimetil-8-(2-etil-4-metil-imidazol-1-il)-metoxi-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

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

15 4-difluorometoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina-8-ol

8-metoxi-3-metil-5-oxo-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

3,4-dimetil-8-metoxi-5-oxo-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

20 8-metoxi-4-metoxycarbonilamino-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

4-etoxycarbonilamino-8-metoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

25 4-(N,N-bis-metoxycarbonil)-amino-8-metoxi-3-

- metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
8-metoxi-4-(metoxicarbonil-metil-amino)-3-metil-
1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
8-metoxi-3-metil-4-(3-metil-ureido)-1-propil-
5 imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
8-metoxi-3-metil-1-propil-4-ureido-imidazo[1,5-
a]pirido[3,2-e]piracina
8-metoxi-3-metil-4-(3-isopropil-ureido)-1-propil-
imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
10 8-metoxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-
imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
4-(N,N-bis-metilsulfonil)-amino-8-metoxi-3-metil-
1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
4-etilsulfonilamino-8-metoxi-3-metil-1-propil-
15 imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
1-etil-8-metoxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-
imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
8-metoxi-3-metil-1-propil-4-
trifluorometilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-
20 e]piracina
8-metoxi-3-metil-1-propil-4-propilsulfonilamino-
imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
4-isopropilsulfonilamino-8-metoxi-3-metil-1-
propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
25 8-metoxi-3-metil-4-(4-metilfenilsulfonilamino)-1-

- propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 4-[N,N-bis-(4-metilfenilsulfonil)-amino]-8-metoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 8-metoxi-3-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-4-metilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 5 1-hexil-8-metoxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 8-metoxi-3-metil-1-fenetil-4-metilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 10 8-metoxi-3-metil-1-fenil-4-metilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 1-(2-clorofenil)-8-metoxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 15 3-metil-8-(4-metil-2-propil-imidazol-1-il)-1-propil-4-metilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- bromhidrato de 3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracin-8-ol
- 20 3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracin-8-ol
- 8-difluorometoxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 25 8-ciclopropilmetoxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-

1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
3-metil-1-propil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
8-metoxi-1-propil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
5 a]pirido[3,2-e]piracina
8-metoxi-3-metil-1-propil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
clorhidrato de 8-metoxi-3-metil-1-propil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
10 1-etil-8-metoxi-3-metil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
3,5-dimetil-8-metoxi-1-propil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
5-acetil-8-metoxi-3-metil-1-propil-4,5-dihidro-
15 imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

y sus sales y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Especialmente preferido, el compuesto de fórmula
20 (II) es seleccionado de 3,4-dimetil-8-metoxi-1-propil-imidazo[1,5-a]-pirido[3,2-e]-piracina y sales y derivados farmacéuticamente aceptables de la misma.

La invención se relaciona además con sales, solvatos y derivados fisiológicamente aceptables de los
25 compuestos de acuerdo a la fórmula (II). Los derivados de

los compuestos de acuerdo a la fórmula (II) son, por ejemplo, amidas, ésteres y éteres. Además, el término "derivado" también abarca profármaco y metabolitos de los compuestos de fórmula (II).

5 Las sales fisiológicamente aceptables pueden ser obtenidas neutralizando las bases con ácidos inorgánicos u orgánicos o neutralizando los ácidos con bases inorgánicas u orgánicas. Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados son el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico
10 o ácido bromhídrico, mientras que los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados son ácidos carboxílicos, ácido sulfúrico o ácido sulfónico, como ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tánico,
15 ácido succínico, ácido algínico, ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido 3-aminosalicílico, ácido ascórbico, ácido embónico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido oxálico, ácido
20 glucónico, aminoácidos, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 4-metilbencensulfónico o ácido naftalen-2-sulfónico. Los ejemplos de bases inorgánicas adecuadas son hidróxido de
25 sodio, hidróxido de potasio y amoniaco, mientras que los

ejemplos de bases orgánicas adecuadas son aminas, preferiblemente, sin embargo, aminas terciarias, como la trimetilamina, trietilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, quinolina, isoquinolina, α -picolina, β -picolina, γ -picolina, quinaldina y pirimidina.

Además, las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo a la fórmula (II) pueden ser obtenidos convirtiendo derivados los cuales poseen grupos aminos terciarios en las sales de amonio cuaternario correspondientes en una forma conocida "*per se*" usando agentes cuaternizantes. Los ejemplos de agentes cuaternizantes son haluros de alquilo, como el yoduro de metilo, bromuro de etilo y cloruro de n-propil, y también haluros de arilalquilo, como el cloruro de bencilo o bromuro de 2-feniletilo.

Además, en el caso de los compuestos de fórmula (II) los cuales contienen un átomo de carbono asimétrico, la invención se relaciona con la forma D, la forma L y mezclas de D, L y también, donde está presente más de un átomo de carbono asimétrico, a las formas diastereoméricas. Aquellos compuestos de fórmula (II) los cuales contiene átomos de carbono asimétricos, y los cuales como regla se acumulan como racematos, pueden ser separados en los isómeros ópticamente activos en una forma conocida, por ejemplo usando un ácido ópticamente activo. Sin embargo,

también es posible usar una sustancia inicial óptimamente activa del conjunto, con un compuesto óptimamente activo diastereomérico correspondiente siendo entonces obtenido como el producto final.

5 Los compuestos de acuerdo a la invención tienen propiedades farmacológicamente importantes las cuales pueden ser usadas terapéuticamente. Los compuestos de acuerdo a la fórmula (II) pueden ser usados solo, en combinación entre sí o en combinación con otros compuestos
10 activos. Los compuestos de acuerdo a la invención son inhibidores de la fosfodiesterasa 10. Por lo tanto una parte de la materia-objeto de esta invención es que los compuestos de acuerdo a la fórmula (II), y sus sales y también preparaciones farmacéuticas que comprenden esos
15 compuestos o sus sales, pueden ser usados para tratar o prevenir trastornos asociados con, acompañados por y/o cubiertos por la hiperactividad de la fosfodiesterasa y/o trastornos en los cuales la inhibición de la fosfodiesterasa 10 es de valor.

20 De manera sorprendente, los compuestos de fórmula (II) son inhibidores potentes de la enzima PDE10.

 En una modalidad de la invención es, que los compuestos de fórmula (II) incluyendo sus sales, solvatos y profármacos y también las composiciones farmacéuticas que
25 comprenden una cantidad de un compuesto de fórmula (II) o

una de sus sales, solventes o profármacos efectivos en la inhibición de PDE10 pueden ser usados para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central de mamíferos incluyendo un humano.

5 De manera más particular, la invención se relaciona con el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos incluyendo, pero sin limitarse a (1) esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; (2) trastornos del comportamiento [afectivos]; (3) trastornos neuróticos,
10 relacionados con la tensión y somatoformas incluyendo trastornos de ansiedad; (4) trastornos de alimentación; disfunción sexual comprendiendo actividad sexual excesiva]; (5) trastornos de personalidad y comportamiento adulto; (6) trastornos usualmente diagnosticados primero en la
15 infancia, niñez y adolescencia; (7) retraso mental y (8) trastornos del desarrollo fisiológico; (9) trastornos que comprenden el síntoma de deficiencia cognoscitiva en un mamífero, incluyendo un humano; (10) trastornos facciosos.

(1) Los ejemplos de esquizofrenia y otros
20 trastornos psicóticos que pueden ser tratados de acuerdo a la presente invención incluyen, pero no se limitan, a esquizofrenia continua o episódica de diferentes tipos (por ejemplo trastornos paranoide, hebefrénico, catatónico, no diferenciado, residual, y esquizofreniforme); trastornos
25 esquizotípicos (como trastorno de personalidad de la línea

límite, latente, prepsicótico, prodromal, pseudoneurótico, pseudopsicopático, esquizofrenia y esquizotípico); trastornos de desilusión persistentes; trastornos psicóticos agudo, transitorio y persistente; trastornos de
5 desilusión inducidos; trastornos esquizoafectivos de diferentes tipos (por ejemplo del tipo maniaco depresivo o mezclados por ejemplo); psicosis puerperal y otras psicosis orgánicas no especificadas.

(2) Los ejemplos de trastornos [afectivos] del
10 comportamiento que pueden ser tratados de acuerdo a la presente invención incluyen, pero no se limitan a, episodios maniacos asociados con trastorno bipolar y episodios maniacos únicos, hipomanía, manía con síntomas psicóticos; trastornos afectivos bipolares (incluyendo por
15 ejemplo trastornos afectivos bipolares con episodios hipomaniacos o maniacos con o sin síntomas psicóticos); trastornos depresivos, como episodios únicos o trastornos depresivos mayores recurrentes, trastornos depresivos con aparición postparto, trastornos depresivos con síntomas
20 psicóticos; trastornos [afectivos] de comportamiento persistente como ciclotimia, distimia; trastorno disfórico premenstrual.

(3) Los ejemplos de trastornos que pertenecen a los trastornos neuróticos, relacionados con la tensión y
25 somatoformos que pueden ser tratados de acuerdo a la

presente invención incluyen, pero no se limitan a, trastornos por ansiedad fóbica, por ejemplo agorafobia y fobia social principalmente pero no exclusivamente relacionada con psicosis; otros trastornos de ansiedad como

5 trastornos de pánico y trastornos de ansiedad en general; trastorno compulsivo obsesivo; reacción a tensión severa y trastornos de ajuste, como trastorno por tensión post traumática; trastornos disociativos y otros trastornos neuróticos como el síndrome de despersonalización-

10 desrealización.

(5) Los ejemplos de trastornos de personalidad y comportamiento adulto que pueden ser tratados de acuerdo a la presente invención incluyen, pero no se limitan a, trastornos de personalidad específicos de tipo paranoide,

15 esquizoide, esquizotípico, antisocial, indeterminado, histriónico, narcisista, evasivo, disocial, emocionalmente inestable, anancástico, ansioso y dependiente; trastornos personalidad mezclados; trastornos de hábitos e impulsos (como la tricotilomania, piromanía, agresión maladaptable);

20 trastornos de preferencia sexual.

(6) Los ejemplos de trastornos usualmente diagnosticados primero en la infancia, niñez y adolescencia que pueden ser tratados de acuerdo a la presente invención incluyen, pero no se limitan a, trastornos hipercinéticos,

25 trastorno de déficit de atención/hiperactividad (AD/HD),

trastornos de conducta; trastornos mezclados de conducta y trastornos emocionales; enuresis no orgánica; encopresis no orgánica; trastorno de movimiento estereotipado; y otros trastornos emocionales de comportamiento específico, como

5 trastornos de déficit de atención sin hiperactividad, masturbación excesiva, comerse la uñas, picarse la nariz y chuparse el pulgar; trastornos de desarrollo psicológico particularmente el trastorno esquizoide de la niñez y trastornos de desarrollo pervasivos con episodios

10 psicóticos asociados con el síndrome de Asperger.

(8) Los ejemplos de trastornos del desarrollo psicológicos incluyen pero no se limitan a trastornos de desarrollo de voz y lenguaje, trastornos de desarrollo de destrezas escolásticas, como los trastornos específico de

15 destrezas aritméticas, trastornos de lectura y trastornos de deletreo y otros trastornos de aprendizaje. Esos trastornos son diagnosticados predominantemente en la infancia, niñez y adolescencia.

(9) La frase "deficiencia cognoscitiva" como se

20 usa aquí en "trastorno que comprende como un síntoma la deficiencia cognoscitiva" se refiere a un funcionamiento subnormal o un funcionamiento subóptimo en uno o más aspectos cognoscitivos como la memoria, intelecto, aprendizaje y capacidad lógica, o atención en particular

25 una comparación individual con otros individuos dentro de

la misma población de edad general.

(10) Los ejemplos de trastornos que comprenden un síntoma de deficiencia cognoscitiva que pueden ser tratados de acuerdo a la presente invención incluyen, pero no se limitan a, déficit cognoscitivos principalmente pero no relacionados exclusivamente con la psicosis; deterioro de la memoria asociado con la edad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia multi infarto, demencia de cuerpo de Lewis, apoplejía, demencia frontotemporal, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Huntington y enfermedad por VIH, trauma cerebral, abuso de drogas y trastorno cognoscitivo moderado.

(11) Adicionalmente, la invención se relaciona con trastornos del movimiento con el mal funcionamiento de los ganglios basales. Los ejemplos de trastornos de movimiento con mal funcionamiento de los ganglios basales que pueden ser tratados de acuerdo a la presente invención incluyen, pero no se limitan a, diferentes subtipos de distonías, como distonías focales, distonías multifocales o segmentales, distonía de torsión, discinesias hemisféricas, generalizada y tardía (inducida por fármacos psicofarmacológicos), acatisias, discinesias como la enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad del cuerpo de Lewis, síndrome de la pierna inquieta, PLMS.

(12) Además la invención se relaciona con el tratamiento de trastornos orgánicos, incluyendo los mentales sintomáticos, especialmente con trastornos de desilusión (como la esquizofrenia) psicosis presenil o
5 senil asociada con demencia, con psicosis en epilepsia y enfermedad de Parkinson y otras psicosis orgánicas y sintomáticas; delirio; psicosis infecciosa; trastornos de personalidad y comportamiento debido a enfermedad, daño y disfunción del cerebro.

10 (13) La invención se relaciona con el tratamiento de trastornos mentales y de comportamiento debido a compuestos psicoactivos, de manera más particular con el tratamiento de trastornos psicóticos y trastornos
15 psicóticos residual y de aparición tardía inducidos por alcohol, opioides, cannabinoides, cocaína, halucinógenos, otros estimulantes, incluyendo la cafeína, solventes volátiles y otros compuestos psicoactivos.

(14) La invención se relaciona además con una mejora general de las capacidades de aprendizaje y memoria
20 en un mamífero, incluyendo un humano.

Es usada una dosis efectiva de los compuestos de la invención, o sus sales, además de soportes, diluentes y/o adyuvantes aceptables para producir una composición farmacéutica. La dosis de los compuestos activos puede
25 variar dependiendo de la ruta de administración, la edad y

el peso del paciente, la naturaleza y severidad de las enfermedades a ser tratadas, y factores similares. La dosis diaria puede ser dada como una sola dosis, la cual va a ser administrada una vez, o subdividida en dos o más dosis
5 diarias, y es como regla de 0.001-2000 mg. Se da preferencia particular a dosis administradas diariamente de 0.1-500 mg, por ejemplo de 0.1-100 mg.

Las formas de administración adecuadas son las preparaciones orales, parenterales, intravenosas,
10 transdérmicas, tópicas, inhalantes, intranasales y sublinguales. Se da preferencia particular a usar las preparaciones orales, parenterales, por ejemplo intravenosas o intramusculares, intranasales, por ejemplo polvo seco o sublingual, de compuestos de acuerdo a la
15 invención. Son usadas las formas de preparación galénicas acostumbradas, como tabletas, tabletas recubiertas con azúcar, cápsulas, polvos dispersables, granulados, soluciones acuosas, soluciones acuosas que contengan alcohol, suspensiones acuosas, soluciones acuosas que
20 contengan alcohol, suspensiones acuosas u oleosas, jarabes, jugos o gotas.

Las formas medicinales sólidas pueden comprender componentes y sustancias de soporte inertes, como carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de sodio, lactosa,
25 almidón, manitol, alginatos, gelatina, goma de guar,

estearato de magnesio, estearato de aluminio, metil
celulosa, talco, ácidos silícicos altamente dispersos,
aceite de silicón, ácidos grasos de alto peso molecular,
(como el ácido esteárico), gelatina, agar agar o grasa y
5 aceites vegetales o animales, o polímeros de alto peso
molecular sólidos (como el polietilen glicol);
preparaciones las cuales son adecuadas para la
administración oral que pueden comprender agentes
saborizantes y/o edulcorantes adicionales, si se desea.

10 Las formas medicinales líquidas pueden ser
esterilizadas y/o, donde sea apropiado, comprender
sustancias auxiliares, como preservativos, estabilizadores,
agentes humectantes, agentes penetrantes, emulsificantes,
agentes dispersantes, solubilizantes, sales, azúcares o
15 alcoholes azucarados para regular la presión osmótica o
para amortiguamiento, y/o reguladores de la viscosidad.

Los ejemplos de esos aditivos son los
amortiguadores de tartrato y citrato, etanol y agentes
secuestrantes (como el ácido etilendiamintetraacético y sus
20 sales no tóxicas). Polímeros de alto peso molecular, como
óxidos de polietileno líquidos, celulosas microcristalinas,
carboximetil celulosas, polivinilpirrolidonas, dextranos o
gelatina, son adecuados para regular la viscosidad. Los
ejemplos de sustancias de soporte sólidas son el almidón,
25 lactosa, manitol, metil celulosa, talco, ácidos silícicos

altamente dispersos, ácidos grasos de alto peso molecular (como el ácido esteárico), gelatina, agar agar, fosfato de calcio, estearato de magnesio, grasa animales y vegetales, y polímeros de alto peso molecular sólidos, como el
5 polietilen glicol.

Las suspensiones oleosas para aplicaciones parenterales o tópicas pueden ser aceites sintéticos o semisintéticos vegetales, como esteres de ácido graso líquidos que tengan en cada caso de 8 a 22 átomos en la
10 cadena de ácido graso, como por ejemplo ácido palmítico, ácido laurico, ácido tridecanoico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido mirístico, ácido behenico, ácido pentadecanoico, ácido linoleico, ácido elaidico, ácido brasídico, ácido erucico o ácido oleico,
15 los cuales son esterificados con alcoholes monohidricos y trihídricos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, como el metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol o sus isómeros, glicol o glicerol. Los ejemplos de esos ésteres de ácido graso son los miglioles comercialmente disponibles,
20 miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, ácido PEG 6-cáprico, ésteres de ácido caprílico/cáprico de alcoholes grasos saturados, trioleatos de polioxietilen glicol, oleato de etilo, ésteres de ácido graso serosos, como grasa de glándula de cola de pato
25 artificial, isopropil éster de ácido graso de coco, oleato

1/4/4

de oleilo, oleato de decilo, lactato de etilo, ftalato de dibutilo, adipato de diisopropilo, ésteres de ácido poliol graso, *inter alia*. Los aceites de silicón de diferente viscosidad, o alcoholes grasos, como el alcohol isotridecílico, 2-octildodecanol, alcohol cetilestearílico o alcohol oleílico, o ácidos grasos, como el ácido oleico son adecuados. Además es posible usar aceites vegetales, como aceite de resina, aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de
10 nuez o aceite de soya.

Los solventes, agentes gelatinizantes y solubilizantes adecuados en agua o solventes visibles en agua. Los ejemplos de sustancias adecuadas son alcoholes, como el etanol alcohol isopropílico, alcohol bencílico,
15 2-octildodecanol, polietilen glicoles, ftalatos, adipatos, propilen glicol, glicerol, di- o tripropilen glicol, ceras, metil cellosolve, cellosolve, esterres, morfolinas, dioxano, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, tetrahidrofurano, ciclohexanona, etc.

20 Los éteres de celulosa que pueden disolverse o aumentar su volumen tanto en agua como en solventes orgánicos, como la hidroxipropilmetil celulosa, metil celulosa o etil celulosa, o almidones solubles, pueden ser usados como agentes formadores de película.

Las mezclas de agentes gelanizantes y agentes formadores de película son también perfectamente posibles. En este caso, se hace uso, en particular, de macromoléculas iónicas como la carboximetil celulosa sódica, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico y sus sales, amilopectin semiglicolato de sodio, ácido algínico alginato de propilen glicol como la sal de sodio, goma arábiga, goma de xantana, goma de guar carragenina. Los siguientes pueden ser usados como adyuvantes de formulación adicionales:

10 glicerol, parafina de diferente viscosidad, trietanolamina, colágeno, alantoína y ácido novantisólico. El uso de tensoactivos, emulsificantes o agentes humectantes, por ejemplo lauril sulfato de Na, éter sulfatos de alcohol graso, di-Na-N-lauril- β -aminodipropionato, aceite de resino

15 polietoxilado o monooleato de sorbitan, monoestearato de sorbitan, polisorbatos (por ejemplo Tween), alcohol cetílico, lecitina, monostearato de glicerol, estearato de polioxietileno, alquilfenol poliglicol éteres, cloruro de cetiltrimetilamonio o sales de monoetanolamina de ácido

20 mono-/dialquilpoliglicol éter ortofosfórico también pueden requerirse para la formulación. Estabilizadores, como las montmorillonitas o ácidos silícicos coloidales, para estabilizar emulsiones o prevenir a degradación de sustancias activas como antioxidantes, por ejemplo

25 tocoferoles o butilhidroxianisol, o preservativos, como

ésteres de ácido p-hidroxibenzoico, de igual modo pueden ser usados para preparar las formulaciones deseadas.

Las preparaciones para administración parenteral pueden estar presentes en formas unitarias de dosis
5 separadas, como ampolletas o frascos. Preferiblemente se hace uso de soluciones del compuesto activo, preferiblemente solución acuosa y, en particular, soluciones isotónicas y también suspensiones. Esas formas de inyección pueden volverse disponibles como preparaciones
10 listas para usarse o únicamente ser preparadas directamente antes de su uso, mezclando el compuesto activo, por ejemplo el liofilizado, donde sea apropiado que contenga otras sustancias de soporte sólidas, con el solvente o agente suspensor deseado.

15 Las preparaciones intranasales pueden estar presente como soluciones acuosas oleosas o como suspensiones acuosas u oleosas. Ellas también pueden estar presentes como liofilizados los cuales son preparados antes de su uso usando solvente o agente suspensor adecuado.

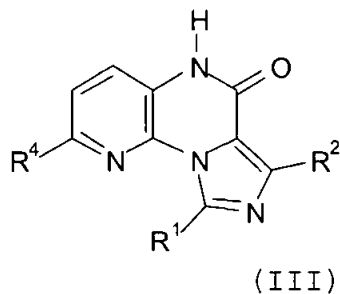
20 Las preparaciones inhalables pueden presentarse como polvos, soluciones o suspensiones. Preferiblemente las preparaciones inhalables están en forma de polvos, por ejemplo como una mezcla del ingrediente activo con una adyuvante de formulación adecuado como la lactosa.

Las preparaciones son producidas, divididas en alícuotas y selladas bajotas condiciones antimicrobianas y asépticas de costumbre.

Como se indicó anteriormente, los compuestos de la invención pueden ser administrados como una terapia combinada con agentes activos adicionales, por ejemplo compuestos terapéuticamente activos utilizan el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. Esos compuestos adicionales pueden ser inhibidores de la PDE10 o compuestos los cuales tengan una actividad la cual no se basa en la inhibición de la PDE10 como agentes moduladores de receptor D2 de dopamina o agentes moduladores de NMDA.

Para una terapia combinada, los ingredientes activos pueden ser formulados como composiciones que contengan varios ingredientes activos en una sola forma de dosificación y/o como equipos que contengan ingredientes activos individuales en formas de dosificación separadas. Los ingredientes activos usados en la terapia combinado pueden ser co-administrados o administrados por separado.

La síntesis de los compuestos de fórmula (II) preferiblemente comienza a partir de [1,5-a]pirido[3,2-e]piracinonas de fórmula (III):



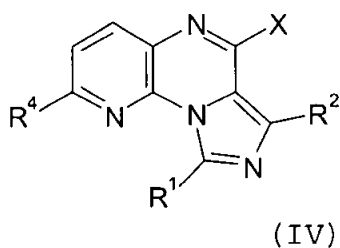
5

donde R^1 , R^2 y R^4 son como se describieron anteriormente.

La preparación de compuestos de fórmula (III) es bien descrita por ejemplo en la WO 00/43392, WO 01/68097 y también por D. Norris et al. (Tetrahedron Letters 42 (2001), 4297-4299).

De acuerdo a los procedimientos estándar conocidos de la literatura ya usados en la WO 99/45009 los compuestos de fórmula (III) son halogenados por tratamiento con agentes alogenantes como $POCl_3$, PCl_3 , PCl_5 , $SOCl_2$, $POBr_3$, PBr_3 o PBr_5 , produciendo por ejemplo 4-cloro o 4-bromo-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracinas de fórmula (IV),

20



donde X es Cl o Br y R^1 , R^2 y R^4 son como se definieron anteriormente.

25

Los compuestos de fórmula (II) donde m y n son 0,

el enlace entre A y N es un enlace doble y R^3 es seleccionado de OR^6 , SR^6 , OR^7 o SR^7 como se describió anteriormente, son preparados preferiblemente por el tratamiento del un intermediario de fórmula (IV) con los
5 alcoholes o mercaptanos correspondientes HOR^6 , HOR^7 , HSR^6 o HSR^7 .

Ejemplos:

Intermediario A1: 4-cloro-8-metoxi-3-metil-1-
10 propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

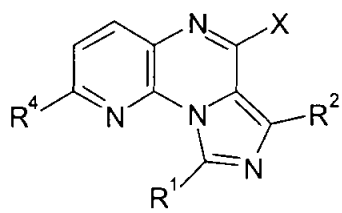
Se mezclan 16 g de 8-metoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracin-4-ona y 120 ml $POCl_3$ y se calientan a reflujo durante 8 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción es tratada con
15 1200 ml de hielo triturado/agua y agitado durante 1 hora. El producto es extraído con 2 x 300 ml de diclorometano. La capa orgánica recolectada es lavada con 2 x 300 ml de agua y secada con Na_2SO_4 . El solvente es removido bajo presión reducida.

20

Rendimiento: 14.5 g

p.f.: 121-123°C

Muchos otros intermediarios A de fórmula (IV) pueden ser preparados de acuerdo a este procedimiento.
25 algunos ejemplos son los siguientes:



(IV)

5

10

15

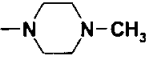
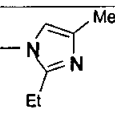
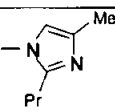
20

25

Intermediario	X	R ¹	R ²	R ⁴	p. f. [°C]
A1	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-OCH ₃	121-123
A2	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OCH ₃	148-150
A3	-Cl	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	176-178
A4	-Cl	-C ₆ H ₁₁	-CH ₃	-OCH ₃	211-213
A5	-Cl	-C ₆ H ₁₃	-CH ₃	-OCH ₃	115-117
A6	-Cl	-C ₅ H ₁₁	-CH ₃	-OCH ₃	110.5-113
A7	-Cl	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	-CH ₃	-OCH ₃	149-153
A8	-Cl	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	-CH ₃	-OCH ₃	130
A9	-Cl	-C ₆ H ₅	-CH ₃	-OCH ₃	240-242
A10	-Cl	-C ₆ H ₄ (4-F)	-CH ₃	-OCH ₃	256-258
A11	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-H	117-120
A12	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-H	138-140
A13	-Cl	-C ₃ H ₇	-H	-OCH ₃	153-155
A14	-Cl	-CH (CH ₃) ₂	-H	-OCH ₃	162-164
A15	-Cl	-CH ₃	-H	-OCH ₃	225-228
A16	-Cl	-H	-H	-H	222-225
A17	-Cl	-H	-C ₆ H ₅	-OCH ₃	168-171
A18	-Cl	-H	-CH ₃	-OCH ₃	185-187
A19	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	99-101

151

5

A20	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-N(C ₂ H ₅) ₂	145-150
A21	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃		
A22	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃		283-285
A23	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃		138-141
A24	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃		134-136

10

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

15

Se suspendieron 2 g 4-cloro-8-metoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina (Intermediario A1) 50 ml diclorometano. A 0-5°C se agregaron por goteo 3 mL de borotribromuro, seguidos por 1 h de agitación a 0-5°C, 4 h de agitación a temperatura ambiente, y reposo durante la noche. La mezcla de reacción fue agregada lentamente a una solución de 10 g de carbonato de potasio en 100 ml de agua. Después de agitar y a pH constante de >7 (agregando solución de carbonato de potasio al 10%) el precipitado fue filtrado, y lavado con agua.

20

Rendimiento: 1.87 g

p.f.: 227-234°C (EtOH)

25

Otros intermediarios A de fórmula (IV) pueden ser preparados de acuerdo a este procedimiento. Los ejemplos

con X=Br fueron obtenidos con un periodo de 6 h de calentamiento a reflujo. Algunos ejemplos son los siguientes:

5

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

10

Intermediario A28: 4-cloro-8-difluorometoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

15

Se disolvieron 5.51 g (0.02 mol) de 4-cloro-3-metil-1-propil-9H-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracin-8-ol (Intermediario A25) y 2 g (0.05 mol) de hidróxido de sodio en 20 ml de dimetilformamida. Después de agitar durante 10 min se agregaron 2.53 ml (0.03 mol) de ácido clorodifluoroacético. La mezcla fue calentada 5 h a temperatura de baño de 150°C con agitación. Después de enfriar el producto fue extraído con acetato de etilo (200 ml, 300 ml), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (2 x 100 ml), la fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada, y evaporada hasta sequedad.

20

El residuo obtenido con los productos alquilados fue separado por cromatografía preparativa (gel de sílice,

25

diclorometano/metanol = 9/1, v/v).

Rendimiento: 1.21 g

p.f.: 95-98°C

5 Ejemplo 1: 4,8-dimetoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

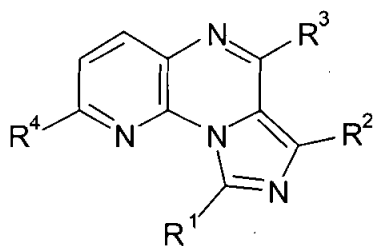
Se disolvieron 1.5 g de intermediario A1 en una mezcla de 15 ml de metanol y 15 ml de diclorometano. Se agregó 1 g de KOH sólido. La mezcla se calentó a reflujo
10 durante 7 horas. A temperatura ambiente se agregaron 30 ml de agua. La capa orgánica es separada. La capa acuosa es extraída con 20 ml de diclorometano. Las capas orgánicas unificadas son lavadas con 2 x 20 ml de agua. El solvente removido completamente. El residuo es purificado por LC.

15 Rendimiento: 1.2 g

p.f.: 112-115°C

Los siguientes ejemplos se prepararon usando la misma ruta de síntesis y condiciones de reacción que se describieron anteriormente para el ejemplo 1:

20



25

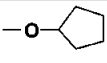
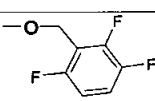
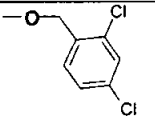
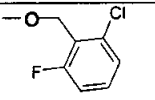
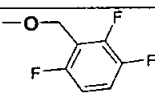
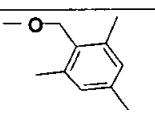
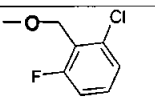
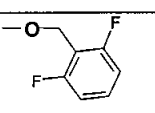
5

10

15

20

25

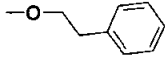
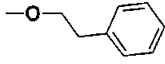
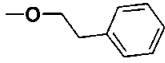
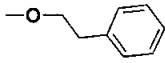
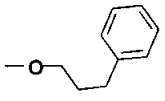
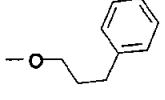
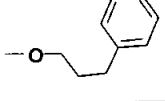
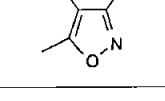
Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	p.f. [°C]
1	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	112-115
2	-C ₃ H ₇	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	113-116
3	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	155-157
4	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	184-186
5	-H	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	152-154
6	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OCH(CH ₃) ₂	-OCH ₃	80-81
7	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OC ₃ H ₇	-OCH ₃	78-81
8	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	76-78
9	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-OCH(CH ₃) ₂	-OCH ₃	78-80
10	-CH ₃	-CH ₃		-OCH ₃	227-229
11	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	193-195
12	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	149-151
13	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	158-160
14	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	157-160
15	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	163-165
16	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	147-149

SS

5

10

15

17	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	133-135
18	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	129-132
19	-CH ₃	-CH ₃		-OCH ₃	115-118
20	-H	-CH ₃		-OCH ₃	111-114
21	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	87-89
22	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	75-78
23	-CH ₃	-CH ₃		-OCH ₃	83-85
24	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	173-175
25	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-SCH ₃	-OCH ₃	156-159
26	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-SCH ₃	-OCH ₃	112-115
27	-CH ₃	-CH ₃	-SCH ₃	-OCH ₃	140-144
28	-H	-CH ₃	-SCH ₃	-OCH ₃	185-187

Los compuestos de fórmula (II) donde m y n son 0, el enlace entre A y N es un enlace doble y R³ es -CN son preparados preferiblemente por el tratamiento de un intermediario de fórmula (IV) con el reactivo de Grignard cloruro de cloruro de etoxycarbonil-difluorometil magnesio seguido por la sustitución con una sal de cianuro por ejemplo KCN.

Ejemplo 29: 4-ciano-8-metoxi-3-metil-1-propil-

156

imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

Se agregaron 3 g de intermediario A1 a una solución de 32 g de cloruro de etoxycarbonil-difluorometil magnesio en 100 ml de tetrahidrofurano (THF). La mezcla se
5 agitó y calentó a reflujo durante 10 horas. Entonces el solvente es removido y se agregan 15 ml de N,N-dimetilformamida y 2 g de KCN. Esta mezcla de reacción es calentada a reflujo durante 5 horas. Después de este tiempo se agregan 100 ml de toluol. La capa orgánica es lavada con
10 3 x 50 ml de agua. El solvente es removido y purificado por CLAP preparativa.

Rendimiento: 0.2 g

p.f.: 178-180°C

Usando el mismo procedimiento y condiciones de
15 reacción que se describieron anteriormente por el ejemplo 29 también se sintetizó el ejemplo 30.

Ejemplo 30: 4-ciano-8-metoxi-3-metil-1-etil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

20 Rendimiento: 0.14 g

p.f.: 171-178°C

Los compuestos de fórmula (II) donde m y n son 0, el enlace entre A y N es un enlace doble y R³ es -N₃ son reparados por el tratamiento de un intermediario de fórmula
25 (IV) con un intermediario de sal de azida, por ejemplo

NaN_3 .

Ejemplo 31: 4-azido-8-metoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

5 Se agitaron 1.5 g de intermediario A1 en 10 ml de N,N-dimetilformamida. Se agrega 1 g de NaN_3 a temperatura ambiente, la mezcla es calentada a 60°C y agitada durante 5 horas. Se agregan 100 ml de toluol. La capa orgánica es separada y lavada con 3 x 30 ml de agua. Son removidos 90
10 ml del solvente. El producto de reacción precipita. El producto crudo es purificado por cristalización de toluol.

Rendimiento: 1.2 g

p.f.: $> 205^\circ\text{C}$ (descomp.)

Los compuestos de fórmula (II) donde m y n son 0,
15 el enlace entre A y N es un enlace doble y R^3 es $(\text{SO})\text{R}^6$ o $(\text{SO}_2)\text{R}^6$, donde R^6 es como se definió anteriormente, son preparados por oxidación de los compuestos de fórmula (II) donde R^3 significa $-\text{SR}^6$.

20 Ejemplo 32: 8-metoxi-3-metil-4-metilsulfinil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

y

Ejemplo 33: 8-metoxi-3-metil-4-metilsulfonil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

25 Se disuelven 0.7 g de 8-metoxi-3-metil-4-

metiltio-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
(Ejemplo 26) en 40 ml de diclorometano. Se agregan 0.8 g de
ácido 3-cloroperoxibenzoico a 0 a 5°C en porciones
pequeñas. La mezcla es agitada durante 2 horas a
5 temperatura ambiente. La solución es lavada con 2 x 30 ml
de solución saturada de NaHCO₃ y entonces con 2 x 30 ml de
agua. El solvente es removido de la capa orgánica aislada.
La mezcla cruda del ejemplo 32 y el ejemplo 33 es separada
por CLAP preparativa.

10

Ejemplo 32:

Rendimiento: 0.2 g

p.f.: 144-147°C

15

Example 33:

Rendimiento: 0.25 g

p.f.: 42-46°C

El Ejemplo 34 se preparó usando la misma ruta de
síntesis y condiciones de reacción que se describieron
20 anteriormente para el Ejemplo 31:

Ejemplo 34: 1-etil-8-metoxi-3-metil-4-
metilsulfinil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

Rendimiento: 0.23 g

25

p.f.: 189-192°C

Los compuestos de fórmula (II) donde m y n son 0, el enlace entre A y N es un enlace doble y R³ es hidrógeno son preparados preferiblemente por la hidrogenación de un intermediario de fórmula (IV), por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador como el paladio.

Ejemplo 35: 8-metoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

Se suspenden 2 g de intermediario A1 en 50 ml de etanol. Se agrega 1 ml de trietilamina y 1g de catalizador de paladio. Se usa un autoclave como un recipiente de reacción. Se presuriza hidrógeno hasta una presión de 20 bares. Ahora, la mezcla es agitada a 30°C durante 4 horas. Después de la filtración, el solvente es removido. El producto crudo es disuelto en 100 ml de diclorometano. Esta solución es lavada con 50 ml de agua. El solvente es removido para aislar el producto.

Rendimiento: 1.3 g

p.f.: 134-135°C

Usando el mismo procedimiento y condiciones de reacción que se describieron anteriormente para el ejemplo 35, también se sintetizó el ejemplo 36.

Ejemplo 36: 1-etil-8-metoxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

Rendimiento: 1.0 g

p.f.: 159-162°C

Los compuestos de fórmula (II) donde m y n son 0, el enlace entre A y N es un enlace doble y R³ es R⁶ como se describió anteriormente, son preparados preferiblemente por tratamiento de un intermediario de fórmula (IV) con el reactivo de alquil-, alquenil- o alquinil organometal correspondiente, por ejemplo bromuro de etil magnesio.

10 Ejemplo 37: 4-etil-8-metoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

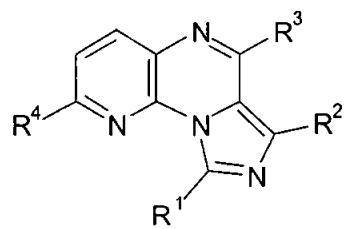
Se suspenden 7 g de intermediario A1 en 150 ml de tetrahidrofurano. Se agregan 30 ml de una solución de bromuro de etil magnesio en tetrahidrofurano (3 M). La mezcla es agitada durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de la filtración, el solvente es removido. El producto crudo es purificado por CLAP preparativa.

Rendimiento: 5.1 g

p.f.: 78-81°C

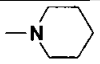
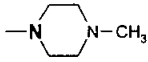
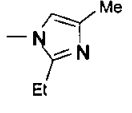
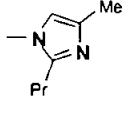
20 Los siguientes compuestos son preparados usando la misma ruta de síntesis y condiciones de reacción que se describieron anteriormente para el ejemplo 37:

161



5		Ejemplo	R ₁	R ²	R ³	R ⁴	p.f. [°C]
	37		-C ₃ H ₇	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-OCH ₃	78-81
	38		-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	91-93
10	39		-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	171-175 (x HCl)
	40		-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	106-109
	41		-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	157-161
	42		-CH ₂ CH ₂ CF ₃	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	145-147
	43		-C ₅ H ₁₁	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	70-71
15	44		-C ₆ H ₁₁	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	149-152
	45		-C ₆ H ₁₃	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	73-75
	46		-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	121.5-123
	47		-C ₆ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	189-192
	48		-C ₆ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	210-218 (x 2 HCl)
20	49		-C ₆ H ₄ (2-Cl)	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	220-222
	50		-C ₆ H ₄ (4-F)	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	235-238
	51		-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	104-107
	52		-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	-H	92-95
25	53		-C ₃ H ₇	H	-CH ₃	-OCH ₃	124-126

5

54	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	-OCHF ₂	126-130
55	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃		98-101
56	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃		146-149
57	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃		73-75
58	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃		105-107

10 Se obtuvo un compuesto análogo a R³=CH₃ durante la
síntesis descrita anteriormente del intermediario A28. La
separación de los 3 productos obtenidos alquilados por
cromatografía preparativa dio como resultado el Ejemplo 59.

15 Ejemplo 59: 4-difluorometoxi-3-metil-1-propil-
imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina-8-ol

Rendimiento: 0.81 g

p.f.: 292-297°C

Los compuestos de fórmula (II) donde m es 0, n =
20 1 y el enlace entre A y N es un enlace doble son
sintetizados de compuestos de fórmula (II) donde m y n son
0, el enlace entre A y N es un enlace doble por oxidación,
por ejemplo con ácido 3-cloroperoxibenzoico.

25 Ejemplo 60: 8-metoxi-3-metil-5-oxo-1-propil-

imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

Se disolvieron 6 g de 8-metoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina (Ejemplo 35) en 300 ml de diclorometano. Se agrega una solución de 12 g de ácido
5 3-cloroperoxibenzoico en 40 ml de ácido acético en pequeñas porciones durante 30 minutos. La mezcla de reacción es agitada durante 16 horas a temperatura ambiente. Entonces la solución es lavada con 2 x 50 ml de solución saturada de NaHCO₃ y con 50 ml de agua. El solvente es removido. El
10 producto crudo es purificado por CLAP preparativa.

Rendimiento: 1.5 g

p.f.: 228-232°C

La misma ruta de síntesis y condiciones de reacción que se describió anteriormente para el Ejemplo 37
15 fueron usados para la síntesis del Ejemplo 42.

Ejemplo 61: 3,4-dimetil-8-metoxi-5-oxo-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

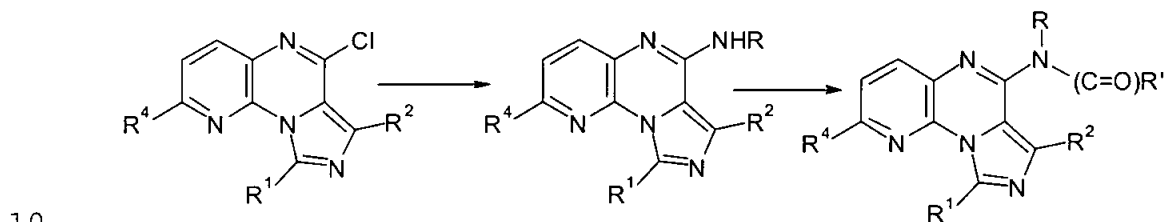
Rendimiento: 1.4 g

20 p.f.: 154-157°C

Los compuestos de fórmula (II) donde m y n son 0, el enlace entre A y N es un enlace doble y R³ es NH(CO)OR⁶, N((CO)OR⁶)₂, N(R⁶)((CO)OR⁶), NH(CO)NH₂, NH(CO)NHR⁶, NR⁶(CO)NH₂ y NR⁶(CO)NHR⁶ son preparados preferiblemente por tratamiento
25 de un intermediario de fórmula (IV) con NH₃ o una alquil

104

amina, por ejemplo alquil amina de C₁₋₅ para formar derivados 4-amino correspondientes (de acuerdo al método de la WO 99/45009). Esos derivados de 4-amino (intermediarios B) son tratados con reactivos adecuados como ésteres o amidas de ácido clorofórmico para preparar los productos finales.



Intermediario B

Intermediario B1: 4-amino-8-metoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

15 10 g de intermediario A1 y 200 ml de solución acuosa de NH₃ (32 %) son mezclados en una autoclave y calentados a 130 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción es diluida con 200 ml de agua. El producto de reacción precipitado es separado, lavado con agua y diclorometano a
20 presión reducida.

Rendimiento: 8.5 g

p.f.: 219-221°C

Ejemplo 62: 8-metoxi-4-metoxycarbonilamino-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
25

1.4 g de intermediario B1 se agitan con 20 ml de diclorometano, 5 ml de metanol y 1 ml trietilamina. A 0°C se agrega lentamente una solución de 0.6 g de metil éster de ácido clorofórmico en 10 ml de diclorometano. La mezcla
5 es agitada durante 2 horas a 0°C. Entonces la solución es calentada a reflujo durante 10 horas. La solución es lavada con 30 ml de solución saturada de NaHCO₃ y con 30 ml de agua. El solvente es removido. El producto crudo es purificado por CLAP preparativa.

10 Rendimiento: 0.22 g

p.f.: 137-138°C

Los ejemplos adicionales preparados usando la misma ruta de síntesis y condiciones de reacción como se describió anteriormente para el ejemplo 62 son los
15 siguientes:

Ejemplo 63: 4-etoxicarbonilamino-8-metoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

Rendimiento: 0.3 g

20 p.f.: 122-124°C

Ejemplo 64: 4-(N,N-bis-metoxicarbonil-)amino-8-metoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

Rendimiento: 0.45 g

25 p.f.: 137-138°C

Ejemplo 65: 8-metoxi-4-(metoxycarbonil-metil-amino)-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

Rendimiento: 0.04 g

p.f.: 105-109°C

5

Ejemplo 66: 8-metoxi-3-metil-4-(3-metil-ureido)-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

Se agitaron 543 mg de intermediario B1 y 960 mg N,N'-carbonildiimidazol con 20 ml de tetrahidrofurano durante 3 horas bajo reflujo. A temperatura ambiente se agregaron lentamente 3 ml de solución de metilamina al 40%. La solución fue calentada a reflujo durante 30 minutos. Después de remover el solvente bajo presión reducida el residuo fue extraído con 50 ml de diclorometano y 2 x 25 ml de agua. La capa orgánica es removida. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa.

Rendimiento: 0.4 g

p.f.: 178-181°C

Los ejemplos adicionales preparados usando la misma ruta de síntesis y condiciones de reacción como se describió anteriormente para el ejemplo 66 son los siguientes:

Ejemplo 67: 8-metoxi-3-metil-1-propil-4-ureido-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

25

Rendimiento: 0.5 g

p.f.: 185-187°C

Ejemplo 68: 8-metoxi-3-metil-4-(3-isopropil-
5 ureido)-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

Rendimiento: 0.3 g

p.f.: 165-166 °C

Compuestos de fórmula (II) donde m y n son 0, el
enlace entre A y N es un enlace doble y R^3 es $NH-SO_2R^6$,
10 $N(SO_2R^6)_2$, $N(R^6)(SO_2R^6)$, $NHSO_2R^7$, $N(SO_2R^7)_2$ y $N(R^8)SO_2R^7$, donde
 R^6 , R^7 y R^8 son como se definieron anteriormente, son
preparados preferiblemente por tratamiento de un
intermediario de fórmula (IV) con NH_3 o una alquil amino,
por ejemplo a alquil amina de C_{1-5} para formar los derivados
15 4-amino correspondientes de acuerdo al método de la WO
99/45009. Esos derivados 4-amino (intermediarios B) son
tratados con cloruros o anhídridos de ácido sulfónico
formando las sulfonamidas finales.

20 Ejemplo 69: 8-metoxi-3-metil-4-
metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-
elpiracina

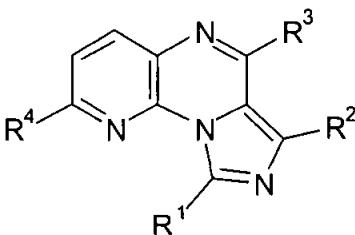
10 g del intermediario B1 son mezclados con 350
ml toluol y 14 g de anhídrido de ácido metilsulfónico. La
25 mezcla es calentada a reflujo durante 1 hora. Después de

este tiempo se agregan 16 ml de trietilamina a 70°C. La mezcla es agitada entonces durante 1 hora. Se agregan 100 ml de agua. El producto precipita. Después de la filtración se lava con 3 x 80 ml de agua y 3 x 80 ml de toluol. El
5 producto es cristalizado de toluol.

Rendimiento: 9 g

p.f.: 243-246°C

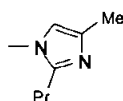
Los ejemplos adicionales preparados usando la misma ruta de síntesis y condiciones de reacción que se
10 describieron anteriormente para el Ejemplo 46 son los siguientes:



15

Ejemplo	R ₁	R ²	R ³	R ⁴	p. f. [°C]
69	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NH ₂ SO ₂ CH ₃	-OCH ₃	243-246
70	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-N(SO ₂ CH ₃) ₂	-OCH ₃	198-200
71	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NH ₂ SO ₂ C ₂ H ₅	-OCH ₃	189-190
72	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-NH ₂ SO ₂ CH ₃	-OCH ₃	270-271
73	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NH ₂ SO ₂ CF ₃	-OCH ₃	213-216
74	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NH ₂ SO ₂ C ₃ H ₇	-OCH ₃	203-206
75	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NH ₂ SO ₂ CH(CH ₃) ₂	-OCH ₃	235-238

25

	76	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NHSO ₂ (C ₆ H ₄ -4-CH ₃)	-OCH ₃	229-232
	77	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-N[SO ₂ (C ₆ H ₄ -4-CH ₃)] ₂	-OCH ₃	206-209
	78	-(CH ₂) ₂ CF ₃	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-OCH ₃	250-253
5	79	-C ₆ H ₁₃	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-OCH ₃	134-136
	80	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-OCH ₃	199-202
	81	-C ₆ H ₅	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-OCH ₃	217-220
	82	-C ₆ H ₄ (2-	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-OCH ₃	246-251
		Cl)				
10	83	-C ₆ H ₄ (4-F)	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-OCH ₃	250-256
	84	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃		224-225

Ejemplo 85: bromohidrato de 3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracin-8-ol

Se suspendieron 3 g de 8-metoxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina (Ejemplo 69) en 150 ml de diclorometano. A 0-5°C se agregaron por goteo 3.3 g de tribromuro de boro, seguidos por 30 min de agitación a 0-5°C, 30 min de agitación a temperatura ambiente, y 2 h a 30°C. La mezcla de reacción fue agregada lentamente a una solución de 10 g de carbonato de sodio en 100 ml de agua. Después de agitar y a pH constante de > 7 (agregando solución de carbonato de

potasio al 10%) el precipitado fue filtrado, lavado con agua, secado y recrystalizado con etanol.

Rendimiento: 0.5 g

p.f.: 302-306°C

5

Ejemplo 86: 3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracin-8-ol

El Ejemplo 86 puede ser preparado de acuerdo al procedimiento del Ejemplo 85 son 2 h de agitación a 30°C.

10

Rendimiento: 0.5 g

p.f.: 295-297°C

Ejemplo 87: 8-difluorometoxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

15 4.98 g de 3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracin-8-ol (Ejemplo 86) y 1.6 g de hidróxido de sodio fueron disueltos en 20 ml de dimetilformamida. Después de 10 min de agitación se
20 agregaron por goteo 1.85 ml de ácido clorodifluoroacético. La mezcla fue calentada 5 h a una temperatura de baño de 150°C con agitación. Después de enfriar el producto fue extraído con acetato de etilo (200 ml, 300 ml), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (2 x 100 ml),
25 la fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio,

filtrada y evaporada hasta sequedad.

El residuo obtenido fue separado por cromatografía preparativa (gel de sílice, diclorometano/metanol = 9/1, v/v).

5 Rendimiento: 0.66 g

p.f.: 210-214°C

Ejemplo 88: 8-ciclopropilmetoxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-
10 elpiracina

Se disolvieron 0.83 g de 3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-elpirazin-8-ol (Ejemplo 86) en 20 ml de dimetilformamida. Se agregaron 1.14 g de carbonato de sodio seguidos por 0.44
15 ml de bromuro de ciclopropilo, por goteo. La mezcla fue calentada a 1 h a 60°C y 3 h a temperatura de baño de 130°C con agitación. Después de enfriar, el producto fue extraído con acetato de etilo (2 x 50 ml), y agua (2 x 50 ml), la fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y
20 evaporada hasta sequedad.

El residuo obtenido fue separado por cromatografía preparativa (gel de sílice, diclorometano/metanol = 95/5, v/v).

Rendimiento: 0.26 g

25 p.f.: 212-216°C

Los compuestos de fórmula (II) donde $m = 1$, n es 0, el enlace entre A y N es un enlace sencillo y R^5 es hidrógeno son preparados por la reducción de un intermediario de fórmula (IV) con hidrógeno, por ejemplo en presencia de un catalizador como el paladio.

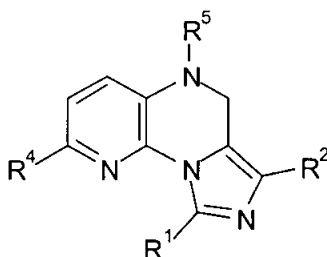
Ejemplo 89: 3-metil-1-propil-4,5-dihydro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

Se suspenden 6 g de Intermediario A12 en 200 ml de etanol. Se agregan 3 ml de trietilamina y 3 g de catalizador de paladio. Se usa una autoclave como recipiente de reacción. Se presuriza hidrógeno hasta una presión de 20 bares. Ahora, la mezcla es agitada a 70°C durante 4 horas. Después de la filtración el solvente es removido. El producto crudo es disuelto en 100 ml de diclorometano. Esta solución es lavada con 50 ml de agua. El solvente es removido para aislar el producto crudo.

Rendimiento: 4.5 g

p.f.: 169-172°C

Los ejemplos adicionales preparados usando la misma ruta de síntesis y condiciones de reacción como se describió anteriormente para el Ejemplo 89 son los siguientes:



173

Ejemplo	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	p.f. [°C]
89	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-H	-H	169-172
90	-C ₃ H ₇	-H	-OCH ₃	-H	45-49
91	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-OCH ₃	-H	157-160
92	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-OCH ₃	-H x HCl	228-231
93	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OCH ₃	-H	139-142

Los compuestos de fórmula (II) donde m = 1, n es 0, el enlace entre A y N es un enlace sencillo y R⁵ es alquilo de C₁₋₅ son preparados por el tratamiento de compuestos de fórmula (II) donde m = 1, n es 0, el enlace entre A y N es un enlace sencillo y R⁵ es hidrógeno con un alquil de C₁₋₅-aldehído, por ejemplo en presencia de Níquel de Raney e hidrógeno.

15

Ejemplo 94: 3,5-dimetil-8-metoxi-1-propil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

Se suspende 1 g de 8-metoxi-3-metil-1-propil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina (Ejemplo 91) en 70 ml de metanol. Se agrega 1 ml de metanol y 0.5 g de níquel de Raney. Se usa una autoclave como recipiente de reacción. Se presuriza hidrógeno a 20 bares de presión. Ahora, la mezcla es agitada a 45°C durante 8 horas. Después de la filtración el solvente es destilado.

25

Rendimiento: 0.97 g

p.f.: 113-116°C

Los compuestos de fórmula (II) donde $m = 1$, n es 0, y el enlace entre A y N es un enlace sencillo y R^5 es $-(C=O)$ -alquilo de C_{1-5} son preparados por tratamiento de compuestos de fórmula (II) donde $m = 1$, n es 0, el enlace entre A y N es un enlace sencillo y R^5 es hidrógeno con cloruros o anhídridos de ácido alquílico.

Ejemplo 95: 5-acetil-8-metoxi-3-metil-1-propil-4,5-dihydro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

Se suspende 1 g de 8-metoxi-3-metil-1-propil-4,5-dihydro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina (Ejemplo 91) en 25 ml de diclorometano. Se agregan 0.8 g de trietilamina. A 0°C se agrega una solución de 0.4 g de cloruro de acetilo en 5 ml de diclorometano. La mezcla es agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregan 25 ml de agua. La capa orgánica es separada. El solvente es destilado.

Rendimiento: 1 g

p.f.: 114-116°C

La síntesis del compuesto preferido (Ejemplo 38/39) es descrita en el siguiente esquema de reacción sobre todos los pasos:

Paso 1: 6-metoxi-2-(4-metil-2-propil-imidazol-1-il)-3-nitro-piridina

175

A una suspensión preparada de 20.0 g de KOH (sólido), 25.8 g de 4-metil-2-propil imidazol y 130 ml de dimetil formamida se agregaron 38.0 g de 2-cloro-6-metoxi-3-nitro piridina en pequeñas cantidades a una temperatura de reacción de 5°C. La mezcla de reacción fue agitada durante 75 minutos a temperatura ambiente. Entonces la mezcla de reacción fue vertida en 600 ml de agua. La mezcla fue agitada adicionalmente durante 1 hr. El producto deseado precipita durante este tiempo. El sólido resultante fue recolectado por filtración, lavado con 100 ml de agua durante 3 veces y secado en una caja seca al vacío (40°C).

Rendimiento: 40 g

p.f.: 96-103°C

Paso 2: 3-amino-6-metoxi-2-(4-metil-2-propil-imidazol-1-il)-piridina

A una solución preparada de 138.2 g de 6-metoxi-2-(4-metil-2-propil-imidazol-1-il)-3-nitro-piridina y 900 ml alcohol etílico se agregaron 4 g de paladio-carbón. La mezcla de reacción fue calentada a 40°C y entonces hidrogenada bajo presión (10 a 15 bares). A temperatura ambiente el catalizador fue filtrado y el filtrado fue evaporado. Al residuo sólido se agregaron 150 ml de metil ter-butil éter (MTBE). Después de agitar durante 30 minutos el producto fue recolectado por filtración, lavado con 50

ml de MTBE 2 veces, y secado en una caja seca al vacío (40 °C).

Rendimiento: 100 g

p.f.: 124-128°C

5 Paso 3: 8-metoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]-
pirido[3,2-e]-piracinona

Una mezcla de 20 g de 3-amino-6-metoxi-2-(4-
metil-2-propil-imidazol-1-il)-piridina y 60 g de urea fue
calentada a 160°C. La mezcla de reacción fue agitada
10 durante 2 hrs. Entonces se agregaron 10 ml de ácido acético
glacial. Se continuó agitando durante 6 hrs adicionales. La
mezcla de reacción se dejó enfriar. A temperatura de 70°C
se agregaron 300 ml de agua y la mezcla fue agitada durante
1 hr a 50°C. La mezcla caliente fue filtrada y lavada con
15 50 ml de agua 2 veces y secada en una caja seca.

Rendimiento: 20.5 g

p.f.: 297-300°C

Paso 4: 4-cloro-8-metoxi-3-metil-1-propil-
20 imidazo[1,5-a]-pirido[3,2-e]-piracina

Una mezcla de 27 g de 8-metoxi-3-metil-1-propil-
imidazo[1,5-a]-pirido[3,2-e]-piracinona y 225 ml de
oxicloruro de fósforo fue calentada a reflujo durante 8
hrs. A la mezcla fría se agregaron 250 ml de tolueno y
25 entonces 350 ml del líquido fueron destilados.

Posteriormente se efectúa el mismo procedimiento con 150 ml de tolueno pero se destilaron 250 ml de líquido. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y entonces se vertió la mezcla de 500 g de hielo/500 ml de agua. Después de 30 minutos la mezcla fue extraída con 250 ml de diclorometano dos veces. La capa de diclorometano fue entonces lavada con 500 ml de agua, entonces con carbonato de sodio (3% en agua) y después de eso con 500 ml de agua. La capa orgánica fue secada con sulfato de sodio. Después de la remoción del sulfato de sodio y la evaporación del ciclorometano el producto crudo fue secado en una caja seca con vacío (40°C).

Rendimiento: 26.5 g

p.f.: 119-123°C

15

Paso 5: 3,4-Dimetil-8-metoxi-1-propil-imidazo[1,5-a]-pirido[3,2-e]-piracina (Ejemplo 38)

A una solución preparada de 20 g de 4-cloro-8-metoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]-pirido[3,2-e]-piracina (Intermediario 3) y 400 ml de tetrahidrofurano se agregaron por goteo 80 ml bromuro de metilmagnesio (3 M en dietil éter) (vía 2 hrs). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de eso la mezcla fue vertida en una mezcla de 300 g de agua, la cual contenía 100 g de hielo y 10 g de cloruro de amonio. La

25

mezcla fue extraída 4 veces con 300 ml de diclorometano. La capa orgánica fue separada y entonces secada con sulfato de sodio. Después de la remoción del sulfato de sodio y la evaporación de diclorometano permaneció un producto crudo
5 amarillento-anaranjado. Este residuo fue agitado en 150 ml de dietil éter. Después de 1 hr el producto fue filtrado y secado en una caja seca.

El rendimiento fue de 11.9 g de producto crudo (contenido > 95 %).

10 A una solución de 0.05 mol del producto crudo y 100 ml de diclorometano se agregaron 2.5 equivalentes de ácido clorhídrico disuelto en 100. La mezcla fue agitada vigorosamente. La capa de diclorometano fue entonces separada y posteriormente la capa de agua fue extraída
15 durante 6 veces con 100 ml de diclorometano. A la capa orgánica se agregaron 15 g de carbonato de sodio. Después de la filtración del precipitado sólido y evaporación del diclorometano permanecen cristales amarillentos.

Rendimiento: 18.6 g

20 p.f.: 91-92.5°C

Paso 6: clorhidrato de 3,4-Dimetil-8-metoxi-1-propil-imidazo[1,5-a]-pirido[3,2-e]-piracina (Ejemplo 39)

A una solución de 13.52g de 3,4-dimetil-8-metoxi-
25 1-propil-imidazo-[1,5-a]-pirido[3,2-e]-piracina pura y 100

ml de diclorometano se agregaron 2.5 equivalentes de ácido clorhídrico disueltos en 100 ml de agua. La mezcla fue agitada vigorosamente. La capa de diclorometano fue entonces separada y posteriormente la capa de agua fue
5 extraída durante 6 veces con 100 ml diclorometano. Después de la evaporación del diclorometano y los cristales amarillentos permanecen. (Rendimiento del 85%; cristales amarillentos; p. f. 171-175°C).

Rendimiento: 13.05 g

10 p.f.: 171-175°C

De manera sorprendente, los compuestos de fórmula (II) son inhibidores potentes de la enzima PDE10. Una sustancia se considera efectiva en la inhibición de PDE10 si tiene una CI_{50} de menos de 10 μM , preferiblemente menor
15 de 1 μM .

Preparación y caracterización de PDE10

La actividad de la isoenzima fosfodiesterasa 10 (PDE10) fue determinada en preparaciones de *striatum* de
20 rata, cerdo, y cobayo, respectivamente. El *Striatum* de ratas Wistar macho (180-200 g), cerdos híbridos macho (150 kg) y cobayos machos (CRL (HA), 500 g) respectivamente fueron recolectados y congelados a -70°C.

En las áreas del cerebro preparadas los segmentos
25 del gen que contenían el dominio catalítico de la PDE10

B0

fueron amplificados y la secuencia determinada. Por lo tanto el RNA del *striatum* congelado de los diferentes animales fue aislado de acuerdo a las instrucciones del equipo RNeasy (Qiagen; Hilden; Alemania) y transcrito en

5 ADNc usando Oligo-cebador y provisto con el equipo de ADNC sintasa de la 1ra hebra para RT-PCR (Roche; Mannheim; Alemania). Ese ADNc fue usado como molde para la reacción de PCR para amplificar el dominio catalítico de la PDE10. Para la reacción de PCR se uso Taq-Polimerasa (Promega;

10 Mannheim; Alemania). Por lo tanto, fue posible clonar los amplificados directamente por clonación de TA en el vector pCR2.1 (Invitrogen; Karlsruhe; Alemania). El vector de clonación fue transformado en E.coli (XL-2), replicado dentro de las células, preparado y la secuencia genética

15 incluida determinada para el cerdo y el cobayo.

Los siguientes cebadores fueron usados para la reacción de PCR.

P1: tgcattctacaggggttaccatggagaa (SEQ ID NO:1)

P2: tatccctgcaggccttcagcagaggctct (SEQ ID NO:2)

20 P3: ttcacatggatatgacgacgtaccttct (SEQ ID NO:3)

P4: Ctgtgaagaagaactatcggcgggttcctta (SEQ ID NO:4).

Para el cerdo el cebado fue exitoso con P1 y P2. Se identificó la siguiente secuencia (SEQ ID NO 5):

tgcattctacaggggttaccatggagaagctgtcctaccacagcatttgtaccgcggaaga

25 gtggcaaggcctcatgacgcttcaaccttcccgtccgtctttgcaaggagattgaattgt

tccacttcgacattgggtccttttgaaaacatgtggcctggaatctttgtctatatggtt
 catcgcttctgtgggaaggcctgctttgagcttgaaaagctgtgtcgcttttatcatgtc
 tgtgaagaagaactatcgctcgggttccttaccacaactggaagcacgcggtcacgggtg
 cacactgcatgtacgccatcctccagaacagccacgggctcttcaccgacctcgagcgc
 5 aaaggactgctaatacgctgtctgtgccacgacctggaccacaggggcttcagcaacag
 ctacctgcagaaattcgaccacccccctggcgcgtctctactccacgcccaccatggagc
 agcaccacttctcccagacggtgtccatcctccagttggaagggcacaacatcttctcc
 accctgagctccagtgagtagcagcaggtgcttgagatcatccgcaaagccatcattgc
 cacagacctcgctttgtactttggaaacaggaaacagttggaggagatgtaccagaccg
 10 gatcgctaaaccttaataaccagtcacatagagaccgcgtcattgggtttgatgatgact
 gectgtgatctctgttccgtgacaaaactgtggccagtaacaaaactgacggcaaata
 tatatatgcggaattctggggccgagggcgatgaggtgaagaagctgggaatacagccta
 tccccatgatggacagagacaagaaggacgaagtcccacaaggccagctcggattctac
 aacgcggtagctatccccctgctacaccaccctcaccagatcttccccccacagagcc
 15 tcttctgaaggcctgcagggata

Para el cobayo el cebado fue exitoso con P4 y P2 así como para P2 y P3.

La siguiente secuencia (SEQ ID NO:6) fue identificada con P4 y P2:

20 ctgtgaagaagaactatcggcgggttccttaccacaactggaagcatgcagtcacgggtg
 gcgcactgcatgtacgccatacttcaaaacaacaatggcctcttcacagaccttgagcg
 caaaggcctgctaattgcctgtctgtgccatgacctggaccacaggggcttcagtaaca
 gctacctgcagaaattcgaccacccccctggctgcgttgactccacctccaccatggag
 caacaccacttctcccagacggtgttcatcctccagctggaaggacacaacatcttctc
 25 caccctgagctccagcgagtagcagcaggtgctggagatcatccgcaaagccatcatcg

ccactgacctcgactgtactttgggaacaggaagcagttggaggagatgtaccagaca
 gggtcgctgaacctcaataaccagtcctcatcgagaccgcgtcatcggcttgatgatgac
 tgctgcatctttgctctgtgacgaaactatggccagttacaaaattgacagcaaattg
 atatatatgcagagttctgggctgagggggatgagatgaagaagttggggatacagccc
 5 atccctatgatggacagagacaagaaggatgaagtcctcaaggacagcttggattcta
 caatgctgtggccatccctgctataccaccctgacgcagatcctcccacccacagagc
 ctctgctgaaggcctgcagggata

La siguiente secuencia (SEQ ID NO:7) fue identificada con P2 y P3:

10 tagagcctctgctgaaggcctgcagggataacctcaatcagtgaggagaaggtaattcga
 ggggaagagacagcaatgtggatttcaggcccagcaactagcaaaagcacatcagggaa
 gccgaccaggaaggtcgatgactgacctgaggtgatgtctgcctagcaactgactcaa
 cctgcttctgtgacttcggtctttttattttttatttttttaacggggtgaaaacctctc
 tcagaaggtaccgtcgcatatccatgtgaa

15 Una alineación de las secuencias mostró una concordancia casi completa entre la rata (número de gen publicado NM_022236 3437 pb; secuencia codificadora: 281-2665; dominio catalítico 1634-2665) y el cobayo. Fueron detectadas más diferencias entre la rata y el cerdo. Para
 20 la alineación se usaron únicamente las áreas de codificación. La alineación del gen se muestra en la Fig. 3.

Esto da como resultado las siguientes diferencias en las secuencias de proteína dentro del dominio catalítico como se muestra en una alineación de proteína (Fig. 4).

25 Para la prueba enzimática de la actividad de

PDE10 de homogenizaron 0.5 g del *striatum* aislado y congelado en 10 ml de amortiguador Tris/Mg 50 mM a 4°C y centrifugado durante 1 hora a 100000 g. El sobrenadante es la llamada fracción citosólica y fue removida y almacenada sobre hielo. El sedimento fue resuspendido en el mismo amortiguador, pero que contenía 1% de Triton y se incubó durante 45 min a 4°C. Ambas fracciones fueron aplicadas independientemente sobre una columna Hi TrapTM QHP de 5 ml en Äkta-FPLC. Después de lavar las columnas la proteína PDE unida fue eluida con el mismo gradiente creciente de cloruro de sodio (0 mM-500 mM de cloruro de sodio) en amortiguador Tris/Mg 50 mM a 4°C para la fracción citosólica y en presencia de 1% de Triton para la fracción de membrana. Las fracciones eluidas y recolectadas fueron probadas con [³H]-cAMP 100nM para la actividad de PDE10 en presencia y sin un inhibidor de PDE específico, donde se esperaba una inhibición del 100%. Las fracciones con actividad de PDE10 fueron reunidas y congeladas en alícuotas hasta su uso a -20°C.

Las fracciones reunidas de FPLC fueron caracterizadas adicionalmente por Western blot. Se mostró, que las fracciones reunidas que contenían PDE10A incluyen un gran número de otras proteínas celulares. No obstante la PDE10 fue detectada con anticuerpos específicos con Western blot claramente (Fig. 1).

184

La proteína fue probada en la preparación del *striatum* de rata, el cerdo y el cobayo, la parte principal de proteína fue encontrada en la fracción de membrana (Fig. 2).

5 Inhibición de PDE10

La actividad de PDE10 fue determinada en un procedimiento de un paso en placas microtituladoras. La mezcla de reacción de 100 μ l contenía Tris-HCl 50 mM/amortiguador MgCl₂ 5 mM (pH=7.4) (Sigma, Deisenhofen, Alemania; Merck, Darmstadt, Alemania) 0.1 μ M [³H]-AMPc (Amersham, Buckinghamshire, RU) y la enzima. No se probó actividad específica sin la enzima. La reacción fue iniciada mediante la adición de la solución de sustrato y se llevo a cabo a 37°C durante 30 minutos. La actividad
10 ezmática fue detenida mediante la adición de 25 μ l de perlas de YSi-SPA (Amersham-Pharmacia). Una hora después la mezcla fue medida en un contador de destellos en estado líquido para placas microtituladoras (Microbeta Trilux). Para pipetear la mezcla de incubación se usó un autómata
15 (Fa. Beckman). Los valores de Km determinados para el cAMP del sustrato es de 78 nM para la PDE10 de *striatum* de rata, 88 nM para *striatum* de cerdo 66.7 nM para *striatum* de cobayo respectivamente. El GMPc es el segundo sustrato para la PDE10, los valores de Km son 1800 nM, 2200 nM y 1700 nM
20 para la PDE10 de esas especies. Para la prueba con GMPc se
25

195

cobayo respectivamente. El GMPc es el segundo sustrato para la PDE10, los valores de Km son 1800 nM, 2200 nM y 1700 nM para la PDE10 de esas especies. Para la prueba con GMPc se usaron 500 nM de este sustrato. La cantidad óptima de enzima en el ensayo ha sido determinada y optimizada para cada preparación de enzima y sustrato por separado antes de usar la enzima en la prueba del compuesto. Para la determinación de los valores de CI₅₀ se usó el modelo de 2 parámetros, gráfica de Hill. Los inhibidores específicos de los otros subtipos de PDE no inhiben la preparación de PDE10 significativamente. Se uso papaverina como el inhibidor de PDE10 más común que inhibe a la PDE10 con valores de CI50 de 142 nM, 110 nM y 77 nM para PDE10 para el striatum se rata, cerdo y cobayo, respectivamente.

15

20

25

Ejemplo	Inhibición de PDE10 de rata CI ₅₀ [μM]
35	0.061
38	0.012
62	0.035
63	0.563
69	0.011
70	0.072
91	0.159
95	0.335

1786

5	Ejemplo	Inhibición de PDE10 de cerdo
		CI ₅₀ [μM]
	1	0.010
10	29	0.013
	30	0.020
	31	0.171
	35	0.040
	38	0.006
	39	0.005
	40	0.024
15	41	0.118
	42	0.059
	43	0.035
	44	0.003
	45	0.053
20	46	0.049
	47	0.006
	48	0.007
	49	0.001
25	52	0.053
	53	0.043
	54	0.018

187

5	55	0.014
	57	0.011
	58	0.002
	59	0.011
	60	0.023
10	62	0.006
	63	0.189
	65	0.559
	66	0.752
	67	0.083
15	68	0.141
	69	0.005
	71	0.126
	72	0.088
	73	0.019
20	75	0.078
	79	0.011
	80	0.037
	84	0.025
	85	0.013
25	86	0.023
	87	0.015
	91	0.108
	95	0.222

5	Ejemplo	Inhibición de PDE10 de cobayo CI ₅₀ [μ M]
	29	0.018
	30	0.051
	38	0.019
10	47	0.015
	58	0.004
	62	0.026
	69	0.011

Los compuestos de fórmula II muestran efectos
15 antipsicóticos significativos sobre la hiperactividad
inducida por MK-801 y husmeo estereotipado, un modelo
animal de psicosis.

Procedimiento de prueba:

20 Se usaron ratas Wistar hembras (Cr1: (WI) BR,
Charles River, Sulzfeld, Alemania) con un peso de 150 a 180
g para la psicosis inducida por MK-801. Los animales fueron
alojados bajo condiciones estándar en grupos de cinco en un
ciclo de luz/oscuridad de 12 h (luz encendida a las 0600 h)
25 con acceso ad libitum al alimento (Croquetas, ssniff M/R

189

15, Spezialdiät GmbH, Soest/Westfalen) y agua.

La MK-801 (dizocilpina, MW 337.37) fue obtenida por Tocris, distribuida por Biotrend Chemikalien GmbH, Köln, Alemania.

5 Programa de administración/dosis de fármaco:

	Sustancia	Dosis [mg/kg]	pre- tratamiento [min]	Número de aplicación [n]	Ruta de administración
	MK-801	0.1	10	1	i.p.
10	Ejemplo 91	15, 30	30	1	i.p.
	Ejemplo 35	10, 30	30	1	p.o.
	Ejemplo 95	10, 30	30	1	p.o.
	Ejemplo 62	2.5, 5.0	30	1	p.o.
15	Ejemplo 38	1.0, 2.5, 5.0	30	1	p.o.
	Ejemplo 69	1.0, 2.5, 5.0	30	1	p.o.
20	Ejemplo 29	2.5, 5.0, 7.5, 10	30	1	p.o.
	Ejemplo 47	5.0, 7.5, 10	30	1	p.o.
	Ejemplo 30	5.0, 10, 15, 20	60	1	p.o.
25	Ejemplo 55	10, 30	30	1	p.o.

Preparación de los compuestos:

Los compuestos fueron suspendidos inmediatamente en hidroxietilcelulosa 0.5% de modo que se alcanzara un volumen de administración de 0.5 ml/100 g por cada sustancia y dosis. La hidroxietilcelulosa fue disuelta en agua destilada.

La MK-801 fue disuelta en solución salina, de modo que se alcanzara un volumen de administración de 0.5 ml/100 g. Las suspensiones y solución fueron colocadas en un agitador magnético antes y durante los procedimientos de dosificación.

El comportamiento inducido por la MK-801 antagonista de NMDA es generalmente aceptado como un modelo de psicosis en rata. La MK-801 induce un husmeo estereotipado, hiperactividad y ataxia en ratas después de la administración intraperitoneal.

La actividad locomotora de las ratas fue registrada por el aparato de prueba Moti (TSE, Bad Homburg, Alemania). El área de prueba consistió de una arena cuadrada (45 x 45 cm) con paredes de plexiglass protectoras (20 cm de altura) donde las ratas pudieran moverse libremente. Los movimientos horizontales fueron registrados por 32 fotoceldas infrarrojas arregladas a lo largo de cada pared de la arena. La actividad [sec] fue medida por el

programa de computadora "ActiMot" (TSE, Bad Homburg, Alemania).

El husmeo estereotipado fue registrado por el experimentador cada 5 minutos durante 1 hora (12 intervalos) de acuerdo al método descrito por Andiné et al. (1999). Los puntajes de los 12 intervalos fueron sumados al final del tiempo de registro.

10

Puntaje	Husmeo estereotipado
0	Sin Husmeo estereotipado
1	Husmeo discontinuo (intervalo libre > 5 s)
2	Husmeo continuo

El día del experimento las ratas hembra fueron colocadas en el laboratorio y recibieron el compuesto de prueba o vehículo a la hora apropiada antes de la prueba. La MK-801 a 0.1 mg/kg fue administrada intraperitonealmente durante 10 minutos antes de la prueba.

Al inicio de la prueba las ratas fueron colocadas en el centro de la arena cuadrada del aparato de prueba Moti. El comportamiento de las ratas fue registrado durante 1 hora. Después de cada ensayo, los animales fueron removidos y las casas limpiadas y secadas perfectamente.

25

Estadísticas:

Los resultados fueron analizados por un análisis de varianza (ANOVA). Se uso la prueba Tukey para la comparación individual. Una $P < 0.05$ fue considerada significativa.

5 Resultados:

Los resultados se muestran en las Figuras 5, 6, 7 y 8.

La Figura 5 muestra el efecto de los compuestos de los Ejemplos 91, 35, 95 y 55 sobre la psicosis inducida por MK-801

La MK-801 a 0.1 mg/kg i.p. fue administrada a 10 min antes de la prueba. Los compuestos a las dosis descritas fueron administradas 30 min antes de la prueba. Se registró la actividad y husmeo estereotipado durante 1 h. Cs = control con estimulación MK-801. Significativo para el control estimulado con MK-801 (= Cs): * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$.

La Figura 6 muestra el efecto de los compuestos de los Ejemplos 38 y 47 sobre la psicosis inducida por MK-801.

La MK-801 a 0.1 mg/kg i.p. fue administrada 10 min antes de la prueba. Los compuestos a las dosis descritas fueron administrados 30 min antes de la prueba. Se registró la actividad de husmeo estereotipado durante 1 h. Co = control sin estimulación con MK-801. Cs = control

con estimulación con MK-801. Significativo para el control no estimulado (Co): ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$. Significativo para control estimulado con MK-801 (Cs): * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

5 La Figura 7 muestra el efecto de los compuestos de los Ejemplos 62 y 69 sobre psicosis inducida por MK-801.

La MK-801 a 0.1 mg/kg i.p. fue administrada 10 min antes de la prueba. Los compuestos a las dosis
10 prescritas fueron administradas 30 min antes de la prueba. La actividad y husmeo estereotipado fueron registrados durante 1 h. Co = control sin estimulación con MK-801. Cs = control con estimulación con MK-801. Significativo para el control no estimulado (Co): ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$.
15 Significativo para control estimulado con MK-801 (Cs): * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

La Figura 8 muestra el efecto de los compuestos del Ejemplo 29 y 30 sobre la psicosis inducida MK-801.

La MK-801 a 0.1 mg/kg i.p. fue administrada 10 min antes de
20 la prueba. Los compuestos a las dosis prescritas fueron administradas 30 min antes de la prueba. La actividad y husmeo estereotipado fueron registrados durante 1 h. Co = control sin estimulación con MK-801. Cs = control con estimulación con MK-801. Significativo para el control no
25 estimulado (Co): ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$. Significativo para

[94]

control estimulado con MK-801 (Cs): * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$.

El compuesto del Ejemplo 91 redujo significativamente la hiperactividad inducida por el MK-801 y el husmeo estereotipado comenzó a 15 mg/kg i.p.. Los
5 compuestos de los Ejemplos 95 y 55 redujeron significativamente la hiperactividad inducida por MK-801 y el husmeo estereotipado a 30 mg/kg p.o.. El Ejemplo 35 revertió significativamente la hiperactividad inducida por MK-801 a 30 mg/kg y el husmeo estereotipado comenzando a
10 30 mg/kg p.o.. El compuesto del Ejemplo 30 revertió significativamente la hiperactividad inducida por MK-801 y el husmeo estereotipado comenzando a 10 mg/kg p.o.. El compuesto del Ejemplo 47 revertió significativamente la hiperactividad inducida por MK-801 y el husmeo
15 estereotipado comenzando a 7.5 mg/kg p.o.. El Ejemplo 29 redujo significativamente la hiperactividad inducida por MK-801 comenzando a 7.5 mg/kg y el husmeo estereotipado comenzando a 5 mg/kg p.o.. El compuesto del Ejemplo 62 revertió significativamente la hiperactividad inducida por
20 MK-801 y el husmeo estereotipado a 5 mg/kg p.o.. Los compuestos de los Ejemplos 38 y 69 rewertieron significativamente la hiperactividad inducida por MK-801 comenzando a 5.0 mg/kg y el husmeo estereotipado comenzando a 2.5 mg/kg p.o.. Los resultados dan evidencia del
25 potencial antipsicótico de los compuestos.

Referencias

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

amines in the brain of the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 5: 15-17.

Kotera J, Fujishige K, Yuasa K, Omori K (1999). Characterization and phosphorylation of PDE10A2, a novel alternative splice variant of human phosphodiesterase that hydrolyzes cAMP and
5 cGMP. *Biochem Biophys Res Commun* 261: 551-557.

Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA (2001). Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology* 25: 455-467.

Lapiz MD, Fulford A, Muchimapura S, Mason R, Parker T,
10 Marsden CA (2003). Influence of postweaning social isolation in the rat on brain development, conditioned behavior, and neurotransmission. *Neurosci Behav Physiol* 33: 13-29.

Leveque JC, Macias W, Rajadhyaksha A, Carlson RR, Barczak A, Kang S, Li XM, Coyle JT, Huganir RL, Heckers S, Konradi C (2000).
15 Intracellular modulation of NMDA receptor function by antipsychotic drugs. *J Neurosci* 20: 4011-4020.

Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Lieberman JA, Citrome L, Sheitman B, Chakos, M, McEvoy JP (2002). Olanzapine in refractory schizophrenia after failure of typical or atypical
20 antipsychotic treatment: an open-label switch study. *J Clin Psychiatry* 63: 931-935.

Menniti FS, Strick CA, Seger TF, Ryan AM (2001). Immunohistochemical localisation of PDE10A in the rat brain. William Harvey Research Conference, Porto, December 6th - 8th.

25 Millan MJ (2003). The neurobiology and control of anxious

states. *Prog Neurobiol* 70: 83-244.

Muly C (2002). Signal transduction abnormalities in schizophrenia: the cAMP system. *Psychopharmacol Bull* 36: 92-105.

Nyberg S, Olsson H, Nilsson U, Maehlum E, Halldin C,
5 Farde L (2002). Low striatal and extra-striatal D2 receptor
occupancy during treatment with the atypical antipsychotic
sertindole. *Psychopharmacology* 162: 37-41.

Rodefer JS, Murphy ER, Baxter MG (2005). PDE10A
inhibition reverses subchronic PCP-induced deficits in attentional
10 set-shifting in rats. *Eur.J Neurosci* 21: 1070-1076.

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

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

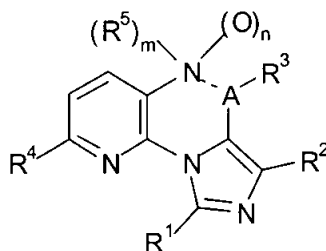
Soderling, S.H. and Beavo, J.A. (2000). Regulation of cAMP
and cGMP signaling: new phosphodiesterases and new functions. *Curr.*
Opin. Cell Biol 12: 174-179.

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

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (II)

5



donde el enlace entre A y N es un enlace sencillo o un enlace doble, A
 es C cuando el enlace es un enlace doble y CH cuando el enlace es un enlace sencillo,
 m es 0 ó 1, n es 0 ó 1, donde R^1 y R^2 son seleccionados
 independientemente de H, un radical cíclico, alquilo de C_{1-8} ,
 opcionalmente mono o polisustituido con halo, OH, alquilo de $O-C_{1-3}$ y/o un radical cíclico, alquenilo de C_{2-8} ,
 opcionalmente mono- o polisustituido con halo, OH, alquilo
 de $O-C_{1-3}$ y/o un radical cíclico, alquinilo de C_{2-8} ,
 opcionalmente mono- o polisustituido con halo, OH, alquilo
 de $O-C_{1-3}$ y/o a radical cíclico, un sistema anular
 carboxílico saturado, monoinsaturado o poliinsaturado con 3
 a 8 átomos, por ejemplo, fenilo, o un sistema de anillo
 heterocíclico con 5 a 15 átomos en el anillo que contenga
 al menos un heteroátomo seleccionado de N incluyendo N-
 óxido, O y S, cada uno opcionalmente mono- o polisustituido
 con halo, amino, alquilamino de C_{1-3} , di- alquilamino de C_{1-3} ,
 nitro, alquilo C_{1-3} , O-alquilo de C_{1-3} , y/o a radical

cíclico, y R^3 es seleccionado de H, un radical cíclico, N_3 , CN, R^6 , OR^6 , SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 , $NH(CO)OR^6$, $N((CO)OR^6)_2$, $NR^6((CO)OR^6)$, $NH-(C=O)-NH_2$, $NR^6-(C=O)-NH_2$, $NH-(C=O)-NHR^6$, $NR^6-(C=O)-NHR^6$, $NH-SO_2R^6$, $N(SO_2R^6)_2$, y $NR^6(SO_2R^6)$, donde R^6 es en

5 cada caso independientemente, un radical cíclico, alquilo de C_{1-8} , ciclo(hetero)alquilo de C_{3-8} , alquenilo de C_{2-8} , ciclo(hetero)alquenilo de C_{3-8} , o alquinilo de C_{2-8} cada uno opcionalmente mono o polisustituido con halo, OH y/o O-

alquilo de C_{1-3} , y/o un radical cíclico, R^7 , OR^7 , SR^7 , $NHSO_2R^7$, $N(SO_2R^7)_2$, o $N(R^8)SO_2R^7$, donde R^7 es arilo, heteroarilo, aril-alquilo de C_{1-5} , heteroaril-alquilo de C_{1-5} , donde arilo es fenilo o naftilo, el heteroarilo es un sistema anular heterocíclico aromático de 5 a 15 átomos en el anillo que contiene al menos un átomo seleccionado de N

15 incluyendo N-óxido, S, y O y donde el arilo y el heteroarilo están opcionalmente mono- o polisustituido con halo, amino, alquilamino de C_{1-3} , di- alquilamino de C_{1-3} , nitro, alquilo de C_{1-3} , alquilo de O- C_{1-3} y/o a radical cíclico, y R^8 es alquilo de C_{1-5} , opcionalmente mono o

20 polisustituido con halo, OH, O-alquilo de C_{1-3} y/o a radical cíclico, R^4 es seleccionado de H, halo, un radical cíclico, R^9 , OH u OR^9 , $NH(C=O)$ - alquilo de C_{1-3} , opcionalmente mono- o polisustituido con halo, OH, O-alquilo de C_{1-3} y/o un radical cíclico, NH_2 , NHR^9 o NR^9R^{10} , donde R^9 y R^{10} son

25 seleccionados independientemente de - un radical cíclico,-

200

alquilo de C_{1-6} o ciclo(hetero)alquilo de C_{3-6} , opcionalmente mono- o polisustituido con halo, OH, O-alquilo de C_{1-3} y/o un radical cíclico, - aril-alquilo de C_{1-5} donde el arilo es fenilo, opcionalmente mono- o polisustituido con halo, amino, 5 alquilamino de C_{1-3} , di-alquilamino de C_{1-3} , nitro, alquilo de C_{1-3} , OH, O-alquilo de C_{1-3} y/o un radical cíclico, o - NR^9R^{10} juntos forman un anillo saturado o insaturado de cinco a siete miembros el cual puede contener hasta 3 heteroátomos, preferiblemente N incluyendo N-óxido, S y/u O, opcionalmente mono- o 10 polisustituido con halo, amino, alquilamino de C_{1-3} , di-alquilamino de C_{1-3} , alquilo de C_{1-3} , O-alquilo de C_{1-3} y/o aril-alquilo de C_{1-5} , donde el arilo es fenilo, opcionalmente mono- o polisustituido con halo, amino, alquilamino de C_{1-3} , alquilamino de di- C_{1-3} , nitro, alquilo de C_{1-3} , O-alquilo de C_{1-3} y/o un 15 radical cíclico, y R^5 es seleccionado de H, alquilo de C_{1-5} , cicloalquilo de C_{3-6} o (CO)-alquilo de C_{1-5} , opcionalmente mono o polisustituido con halo, OH, O-alquilo de C_{1-3} y/o a radical cíclico, o sales farmacéuticamente aceptables y derivados de los mismos.

20 2. Compuestos de fórmula (II), según la reivindicación 1, donde el enlace entre A y N es un enlace doble.

3. Compuestos de fórmula (II) según las reivindicaciones 1 ó 2 donde m y n son ambos 0.

25 4. Compuestos según cualquiera de las

reivindicaciones 1-3, donde R^1 es alquilo de C_{2-4} o fenilo cada opcionalmente sustituido.

5. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde R^2 es H, metilo o trifluorometilo.

6. Compuestos de fórmula (II) según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R^3 es H, -CN o alquilo de C_{1-3} .

7. Compuestos de fórmula (II) según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R^3 es $-NH-(C=O)-OR^6$, donde R^6 es como se define en la reivindicación 1.

8. Compuestos de fórmula (II) según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R^3 es $-NH-SO_2R^6$, donde R^6 es como se define en la reivindicación 1.

9. Compuestos de fórmula (II) según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde R^4 es H, alquil de C_{1-3} o O-alquilo de C_{1-3} cada uno opcionalmente sustituido.

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9 seleccionados de

4,8-dimetoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]-pirido[3,2-e]piracina

4,8-dimetoxi-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

4,8-dimetoxi-1-etil-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

- 4,8-dimetoxi-1,3-dimetil-imidazo[1,5-a]-
pirido[3,2-e]piracina
- 4,8-dimetoxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]-
piracina
- 5 1-etil-4-isopropiloxi-8-metoxi-3-metil-imidazo-
[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 1-etil-8-metoxi-3-metil-4-propiloxi-imidazo[1,5-
a]pirido[3,2-e]piracina
- 4-ciclopentiloxi-1-etil-8-metoxi-3-metil-imidazo-
10 [1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 4-isopropiloxi-8-metoxi-3-metil-1-propil-imidazo-
[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 8-metoxi-1,3-dimetil-4-(2,3,6-trifluoro-bencil-
oxi)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 15 4-(2,4-diclorobenciloxi)-1-etil-8-metoxi-3-metil-
imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 4-(2-cloro-6-fluorobenciloxi)-1-etil-8-metoxi-3-
metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 1-etil-8-metoxi-3-metil-4-(2,3,6-trifluoro-
20 benciloxi)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 1-etil-8-metoxi-3-metil-4-(2,4,6-trimetilbencil-
oxi)-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 4-(2-cloro-6-fluorobenciloxi)-8-metoxi-3-metil-1-
propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 25 4-(2,6-difluorobenciloxi)-8-metoxi-3-metil-1-

- propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 1-etil-8-metoxi-3-metil-4-(2-feniletiloxi)-
imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 8-metoxi-3-metil-4-(2-feniletiloxi)-1-propil-
5 imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 8-metoxi-1,3-dimetil-4-(2-feniletiloxi)-imidazo-
[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 8-metoxi-3-metil-4-(2-feniletiloxi)-imidazo[1,5-
a]pirido[3,2-e]piracina
- 10 8-metoxi-3-metil-4-(3-fenilpropiloxi)-1-propil-
imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 1-etil-8-metoxi-3-metil-4-(3-fenilpropiloxi)-
imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 1,3-dimetil-8-metoxi-4-(3-fenilpropiloxi)-
15 imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 4-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metiloxi]-1-etil-8-
metoxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 1-etil-8-metoxi-3-metil-4-metiltio-imidazo[1,5-
a]pirido[3,2-e]piracina
- 20 8-metoxi-3-metil-4-metiltio-1-propil-imidazo[1,5-
a]pirido[3,2-e]piracina
- 1,3-dimetil-8-metoxi-4-metiltio-imidazo[1,5-
a]pirido[3,2-e]piracina
- 8-metoxi-3-metil-4-metiltio-imidazo[1,5-
25 a]pirido[3,2-e]piracina

- 4-ciano-8-metoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 4-ciano-8-metoxi-3-metil-1-etil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 5 4-azida-8-metoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 8-metoxi-3-metil-4-metilsulfinil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 8-metoxi-3-metil-4-metilsulfonil-1-propil-
- 10 imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 1-etil-8-metoxi-3-metil-4-metilsulfinil-imidazo-[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 8-metoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido-[3,2-e]piracina
- 15 1-etil-8-metoxi-3-metil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 4-etil-8-metoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 3,4-dimetil-8-metoxi-1-propil-imidazo[1,5-
- 20 a]pirido[3,2-e]piracina
- clorhidrato de 3,4-dimetil-8-metoxi-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 1-etil-3,4-dimetil-8-metoxi-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 25 1,3,4-trimetil-8-metoxi-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-

205

- e]piracina
- 3,4-dimetil-8-metoxi-1-(3,3,3-trifluoropropil)-
imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 3,4-dimetil-8-metoxi-1-pentil-imidazo[1,5-
5 a]pirido[3,2-e]piracina
- 1-ciclohexil-3,4-dimetil-8-metoxi-imidazo[1,5-
a]pirido[3,2-e]piracina
- 3,4-dimetil-1-hexil-8-metoxi-imidazo[1,5-
a]pirido[3,2-e]piracina
- 10 3,4-dimetil-8-metoxi-1-fenetil-imidazo[1,5-
a]pirido[3,2-e]piracina
- 3,4-dimetil-8-metoxi-1-fenil-imidazo[1,5-
a]pirido[3,2-e]piracina
- diclorhidrato de 3,4-dimetil-8-metoxi-1-fenil-
15 imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 3,4-dimetil-8-metoxi-1-(2-clorofenil)-imidazo-
[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 3,4-dimetil-8-metoxi-1-(4-fluorofenil)-imidazo-
[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 20 1-propil-3,4,8-trimetil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-
e]piracina
- 1-propil-3,4-dimetil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-
e]piracina
- 1-propil-4,8-dimetil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-
25 e]piracina

- 8-difluorometoxi-3,4-dimetil-1-propil-imidazo
[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 3,4-dimetil-8-(piperidin-1-il)-metoxi-1-propil-
imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 5 3,4-dimetil-8-(4-metil-piperacin-1-il)-metoxi-1-
propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 3,4-dimetil-8-(2-etil-4-metil-imidazol-1-il)-
metoxi-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 3,4-dimetil-8-(2-propil-4-metil-imidazol-1-il)-
10 metoxi-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 4-difluorometoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-
a]pirido[3,2-e]piracina-8-ol
- 8-metoxi-3-metil-5-oxo-1-propil-imidazo[1,5-
a]pirido[3,2-e]piracina
- 15 3,4-dimetil-8-metoxi-5-oxo-1-propil-imidazo[1,5-
a]pirido[3,2-e]piracina
- 8-metoxi-4-metoxicarbonilamino-3-metil-1-propil-
imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 4-etoxicarbonilamino-8-metoxi-3-metil-1-propil-
20 imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 4-(N,N-bis-metoxicarbonil)-amino-8-metoxi-3-
metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 8-metoxi-4-(metoxicarbonil-metil-amino)-3-metil-
1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 25 8-metoxi-3-metil-4-(3-metil-ureido)-1-propil-

- imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 8-metoxi-3-metil-1-propil-4-ureido-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 8-metoxi-3-metil-4-(3-isopropil-ureido)-1-propil-
- 5 imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 8-metoxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-
- imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 4-(N,N-bis-metilsulfonil)-amino-8-metoxi-3-metil-
- 1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 10 4-etilsulfonilamino-8-metoxi-3-metil-1-propil-
- imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 1-etil-8-metoxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-
- imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 8-metoxi-3-metil-1-propil-4-
- 15 trifluorometilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-
- e]piracina
- 8-metoxi-3-metil-1-propil-4-propilsulfonilamino-
- imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 4-isopropilsulfonilamino-8-metoxi-3-metil-1-
- 20 propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 8-metoxi-3-metil-4-(4-metilfenilsulfonilamino)-1-
- propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 4-[N,N-bis-(4-metilfenilsulfonil)-amino]-8-
- metoxi-3-metil-1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
- 25 8-metoxi-3-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-4-

- metilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
1-hexil-8-metoxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-
imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
8-metoxi-3-metil-1-fenetil-4-metilsulfonilamino-
5 imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
8-metoxi-3-metil-1-fenil-4-metilsulfonilamino-
imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
1-(2-clorofenil)-8-metoxi-3-metil-4-metilsul-
fonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
10 1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-3-metil-4-metil-
sulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
3-metil-8-(4-metil-2-propil-imidazol-1-il)-1-
propil-4-metilsulfonilamino-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-
e]piracina
15 bromhidrato de 3-metil-4-metilsulfonilamino-1-
propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracin-8-ol
3-metil-4-metilsulfonilamino-1-propil-imidazo-
[1,5-a]pirido[3,2-e]piracin-8-ol
8-difluorometoxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-1-
20 propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
8-ciclopropilmetoxi-3-metil-4-metilsulfonilamino-
1-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina
3-metil-1-propil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-
a]pirido[3,2-e]piracina
25 8-metoxi-1-propil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-

a]pirido[3,2-e]piracina

8-metoxi-3-metil-1-propil-4,5-dihidro-imidazo-

[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

clorhidrato de 8-metoxi-3-metil-1-propil-4,5-

5 dihidro-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

1-etil-8-metoxi-3-metil-4,5-dihidro-imidazo[1,5-

a]pirido[3,2-e]piracina

3,5-dimetil-8-metoxi-1-propil-4,5-dihidro-

imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]piracina

10 5-acetil-8-metoxi-3-metil-1-propil-4,5-dihidro-
imidazo [1,5-a] pirido [3,2-e] piracina y sus sales y
derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

11. Método para preparar compuestos de fórmula (II)
donde m y n son 0, el enlace entre A y N es un enlace doble y R^3 es
15 seleccionado de OR^6 , SR^6 , OR^7 y SR^7 , donde R^6 y R^7 son como se definen
en la reivindicación 1, donde un intermediario de fórmula (IV) es
tratado con los alcoholes o mercaptanos correspondientes HOR^6 , HOR^7 ,
 HSR^6 o HSR^7 .

12. Método para preparar compuestos de fórmula (II)
20 donde m y n son 0, el enlace entre A y N es un enlace doble y R^3 es -
CN donde un intermediario de fórmula (IV) es tratado con el reactivo
de Grignard cloruro de etoxicarbonil-difluorometil magnesio seguido
por la sustitución con una sal de cianuro, por ejemplo KCN.

13. Método para preparar compuestos de fórmula (II)
25 donde m y n son 0, el enlace entre A y N es un enlace doble y R^3 es

-N₃ donde un intermediario de fórmula (IV) es tratado con sal de azida, por ejemplo NaN₃.

14. Método para preparar compuestos de fórmula (II) donde m y n son 0, el enlace entre A y N es un enlace doble y R³ se
5 selecciona de -(SO)R⁶ o -(SO₂)R⁶, donde R⁶ es como se define en la reivindicación 1, donde los compuestos correspondientes de fórmula (II) donde R³ es -S-R⁶ son oxidados.

15. Método para preparar compuestos de fórmula (II) donde m y n son 0, el enlace entre A y N es un enlace doble y R³ es
10 hidrógeno donde un intermediario de fórmula (IV) es hidrogenado, por ejemplo tratado con hidrógeno en presencia de paladio.

16. Método para preparar compuestos de fórmula (II) donde m y n son 0, el enlace entre A y N es un enlace doble y R³ es R⁶ como se define en la reivindicación 1, donde un intermediario de
15 fórmula (IV) es tratado con el reactivo de alquil-, alquenil- o alquinil organometal correspondiente, por ejemplo bromuro de etil magnesio.

17. Método para preparar compuestos de fórmula (II) donde m es 0, n = 1 y el enlace entre A y N es un enlace doble donde
20 los compuestos de fórmula (II) donde m y n son 0, el enlace entre A y N es un enlace doble son tratados con un agente oxidante, por ejemplo ácido 3-cloroperoxibenzoico.

18. Método para preparar compuestos de fórmula (II) donde m y n son 0, el enlace entre A y N es un enlace doble y R³ es
25 seleccionado de NH(CO)OR⁶, N((CO)OR⁶)₂, N(R⁶)((CO)OR⁶), NH(CO)NH₂,

NH(CO)NHR⁶, NR⁶(CO)NH₂ y NR⁶(CO)NHR⁶, donde R⁶ se define en la reivindicación 1, donde un intermediario de fórmula (IV) es tratado primero con NH₃ o una alquil amina para formar los derivados 4-amino correspondientes seguidos por el tratamiento con ésteres o amidas de
5 ácido clorofórmico.

19. Método para preparar compuestos de fórmula (II) donde m y n son 0, el enlace entre A y N es un enlace doble y R³ es seleccionado de NHSO₂R⁶, N(SO₂R⁶)₂, N(R⁶)SO₂R⁶, NHSO₂R⁷ y N(R⁸)SO₂R⁷, donde R⁶ y R⁷ y R⁸ son como se definen en la reivindicación 1, donde
10 un intermediario de fórmula (IV) es tratado primero con NH₃ o una alquil amina para formar los derivados 4-amino correspondientes seguido por tratamiento con cloruros o anhídridos ácido sulfónico que forman las sulfonamidas finales.

20. Método para preparar compuestos de fórmula (II) donde m = 1, n es 0, el enlace entre A y N es un enlace sencillo y R⁵
15 es hidrógeno donde un intermediario de fórmula (IV) es hidrogenado, por ejemplo, tratado con hidrógeno en presencia de paladio.

21. Método para preparar compuestos de fórmula (II) donde m = 1, n es 0, el enlace entre A y N es un enlace sencillo y R⁵
20 es -alquilo de C₁₋₅ donde los compuestos de fórmula (II) donde m = 1, n es 0, el enlace entre A y N es un enlace sencillo y R⁵ es hidrógeno son tratados con alquil de C₁₋₅-aldehído, por ejemplo en presencia de Níquel de Raney e hidrógeno.

22. Método para preparar compuestos de fórmula (II) donde m = 1, n es 0, el enlace entre A y N es un enlace sencillo y R⁵
25

es $-(C=O)$ -alquilo de C_{1-5} donde los compuestos de fórmula (II) donde $m = 1$, n es 0, el enlace entre A y N es un enlace sencillo y R^5 es hidrógeno son tratados con cloruros o anhídridos de alquil ácido.

23. Composición farmacéutica que comprende como un
5 agente activo un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, opcionalmente junto con soportes, diluentes, y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

24. Uso de los compuesto según cualquiera de las
reivindicaciones 1-10 para la elaboración de un medicamento para
10 tratar o prevenir trastornos asociados con, acompañados por y/o causados por hiperactividad de la fosfodiesterasa 10 y/o trastornos en los cuales la inhibición de la fosfodiesterasa 10 es de valor.

25. Uso del compuesto según cualquiera de las
reivindicaciones 1-10 para la elaboración de un medicamento para
15 tratar o prevenir trastornos del sistema nervioso central.

26. Uso de la reivindicación 24 ó 25, donde los
trastornos son trastornos neurológicos o psiquiátricos incluyendo la
esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos de
comportamiento [afectivos]; trastornos neuróticos, relacionados con
20 la tensión y trastornos somatoformas incluyendo la ansiedad, trastornos de alimentación; disfunción sexual, comprendiendo apetito sexual excesivo; trastornos de personalidad y comportamiento abrupto; trastornos usualmente diagnosticados primero en la infancia, niñez y adolescencia, retraso mental, trastornos de
25 desarrollo psicológico; y trastornos que comprenden los síntomas de

déficits cognoscitivos en un mamífero, incluyendo un humano; trastornos facciosos.

27. Uso según la reivindicación 26, donde la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos son la esquizofrenia continua o episódica de diferentes tipos (por ejemplo trastornos 5 paranoides, hebefrénico, catatónico, no diferencia, residual, y esquizofreniforme); trastornos esquizotípicos (como trastornos indefinido, latente, prepsicótico, prodromal, pseudoneurótico, pseudopsicopático, esquizofrenia y esquizotípico); trastornos de 10 desilusión persistentes; trastornos psicóticos agudos; transitorios y persistentes; trastornos de desilusión inducidos; trastornos esquizoafectivos de diferentes tipos (por ejemplo del tipo maniaco, depresivo o mezclado); psicosis puerperal y otras psicosis no orgánicas no especificadas.

15 28. Uso según la reivindicación 26, donde los trastornos de comportamiento [afectivo] son episodios maniacos asociados con trastornos bipolar y episodios maniacos simples, hipomania, mania con síntomas psicóticos; trastornos afectivos bipolares (incluyendo por ejemplo trastornos afectivos bipolares con 20 episodios hipomanicos y maniacos corrientes con o sin síntomas psicóticos); trastornos depresivos, como trastorno de un solo episodio o recurrente, trastorno depresivo con aparición postparto, trastornos depresivos con síntomas psicóticos; trastornos de comportamiento [afectivos] persistentes, como ciclotimia, distimia; 25 trastorno disfórico premenstrual.

214

29. Uso según la reivindicación 26, donde los trastornos pertenecientes a los trastornos neuróticos, relacionados con la tensión y somatoformas son trastornos de ansiedad fóbica, por ejemplo agorafobia y fobia social principalmente pero no
5 exclusivamente relacionada con psicosis, otros trastornos de ansiedad como trastornos de pánico y trastornos de ansiedad general; trastorno compulsivo obsesivo; reacción a la tensión severa y trastornos de ajuste, como trastornos de tensión postraumática; trastornos disociativos y otros trastornos neuróticos como el
10 síndrome de despersonalización-desrealización.

30. Uso según la reivindicación 26, donde los trastornos de personalidad y comportamiento adulto son trastornos de personalidad específicos del tipo paranoide, esquizoide, esquizotípico, antisocial, indefinido, histriónico, narcisista,
15 evasivo, disocial, emocionalmente inestable, anancástico, ansioso y dependiente; trastornos de personalidad mezclados; trastornos de hábito e impulso (como la tricotilomanía, piromanía, agresión mal adaptable); trastornos de preferencia sexual.

31. Uso según la reivindicación 26, donde los
20 trastornos usualmente primero diagnosticados en la infancia, niñez y adolescencia son trastornos hipercinéticos, trastornos de déficit de atención/hiperactividad (AD/HD), trastornos de conducta; trastornos mezclados de conducta y trastornos adicionales; enuresis no orgánica, encopresis no orgánica; trastorno de movimiento
25 estereotipado; y otros trastornos emocionales de comportamiento

215

especificados, como trastornos de déficit de atención sin hiperactividad, masturbación excesiva, morder las uñas, picarse la nariz y chuparse el pulgar; trastornos de desarrollo toxicológico particularmente trastorno esquizoide de la niñez y trastornos de desarrollo perversitos, como episodios psicóticos asociados con
5 síndrome de Asperger.

32. Uso según la reivindicación 26, donde los trastornos de desarrollo psicológico son trastornos de desarrollo de voz y lenguaje, trastornos de desarrollo de destrezas escolásticas,
10 como trastorno específico de destrezas aritméticas, transtornos de lectura y trastornos de deletreo y otros trastornos de aprendizaje, trastornos los cuales son predominantemente diagnosticados en la infancia, niñez y adolescencia.

33. Uso según la reivindicación 26, donde los
15 trastornos que comprenden como un síntoma déficits cognoscitivos son déficits cognoscitivos principalmente pero no exclusivamente relacionados con psicosis; daño a la memoria asociado con la edad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, demencia del cuerpo de Lewis, apoplejía, demencia
20 frontotemporal, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Huntington y enfermedad por VIH, trauma cerebral, abuso de drogas y trastorno cognoscitivo moderado.

34. Uso según la reivindicación 24 ó 25, donde los trastornos son trastornos de movimiento con más funcionamiento de
25 los ganglios basales los cuales son diferentes subtipos de distonia,

como distonias focales, distonias multifocales o segmentales, distonia de torsión, discinecias hemisféricas, generalizadas y tardías (inducidas por fármacos psicofarmacológicos), acatisias, discinesias como la enfermedad de Huntington, enfermedad de
5 Parkinson, enfermedad del cuerpo de Lewis, síndrome de la pierna inquieta, PLMS.

35. Uso según la reivindicación 24 ó 25, donde los trastornos son trastornos orgánicos, incluyendo mentales sintomáticos, especialmente trastornos de desilusión orgánicos (como
10 la esquizofrenia), psicosis presenil o senil asociada con demencia, con la psicosis en la epilepsia y enfermedad de Parkinson y otras psicosis orgánicas y sintomáticas; delirio; psicosis infecciosa; trastornos de personalidad y comportamiento debido a enfermedad, daño y disfunción del cerebro.

15 36. Uso según la reivindicación 24 ó 25, donde los trastornos son trastornos mentales y de comportamiento debido a compuestos psicoactivos, de manera más particular al tratamiento de trastornos psicóticos y trastornos psicóticos residuales y de aparición tardía inducidos por
20 alcohol, opioides, cannabinoides, cocaína, alucinógenos, y otros estimulantes, incluyendo la cafeína, solventes volátiles y otros compuestos psicoactivos.

37. Uso según la reivindicación 24 ó 25 para mejorar las capacidades de aprendizaje y memoria en
25 mamíferos, incluyendo a un humano.

2A

38. Uso según cualquiera de las reivindicación 24-37 en medicina humana o en medicina veterinaria.

39. Composiciones o equipos farmacéuticos los cuales comprenden al menos un compuesto según cualquiera de 5 las reivindicaciones 1-10 en combinación con algunos un compuesto farmacéuticamente activo adicional.

40. Composiciones o equipos según la reivindicación 39, donde el compuesto activo adicional es un compuesto terapéuticamente activo útil en el tratamiento 10 de trastornos del sistema nervioso central el cual no se basa en la inhibición de la PED 10.

RESUMEN

La invención se relaciona con pirido[3,2-
e]piracinas, con procesos para prepararlas, con
preparaciones farmacéuticas la cuales comprenden esos
5 compuestos y con el uso farmacéutico de esos compuestos,
los cuales son inhibidores de fosfodiesterasa 10, como
compuestos activos para tratar enfermedades de mamíferos
incluyendo humanos los cuales pueden ser diferenciados por
el uso de compuestos de acuerdo a la invención para inhibir
10 la actividad de la fosfodiesterasa 10 en el sistema
nervioso central. De manera más particular, la invención se
relaciona con el tratamiento de trastornos neurológicos y
psiquiátricos, por ejemplo psicosis y trastornos que
comprenden déficits cognoscitivos como síntomas.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> elbion AG
 <120> Pirido[3,2-e]piracinas, su uso como inhibidores de
 fosfodiesterasa 10, y procesos para prepararlas
 5 <130> 38035P WO
 <140> PCT/EP 2007/004748
 <141> 2007-05-29
 <150> US 60/809,242
 <151> 2006-05-30
 10 <160> 7
 <170> PatentIn version 3.3
 <210> 1
 <211> 26
 <212> ADN
 15 <213> Artificial
 <220>
 <223> Cebador P1
 <220>
 <221> Cebador_unión
 20 <222> (1) .. (26)
 <400> 1
 tgcacctaca gggttaccat gaga 26
 <210> 2
 <211> 29
 25 <212> ADN

220

<213> Artificial
<220>
<223> Cebador P2
<220>
5 <221> Cebador_unión
<222> (1) .. (29)
<400> 2
tatccctgca ggccttcagc agaggctct 29
<210> 3
10 <211> 28
<212> ADN
<213> Artificial
<220>
<223> Cebador P3
15 <220>
<221> Cebador_unión
<222> (1) .. (28)
<400> 3
ttcacatgga tatgcgacgg taccttct 28
20 <210> 4
<211> 31
<212> ADN
<213> Artificial
<220>
25 <223> Cebador P4

<220>
 <221> Cebador unión
 <222> (1) .. (31)
 <400> 4
 5 ctgtgaagaa gaactatcgg cgggttcctt a 31
 <210> 5
 <211> 967
 <212> ADN
 <213> Sus scrofa
 10 <220>
 <221> misc_característica
 <222> (1) .. (967)
 <223> pig: cebado con P1 y P2
 <400> 5
 15 tgcattctaca gggttaccat ggagaagctg tcttaccaca gcatttgtac cggggaagag 60
 tggcaaggcc tcatgcgctt caaccttccc gtccgtcttt gcaaggagat tgaattgttc 120
 cacttgcaca ttggtccttt tgaaaacatg tggcctggaa tctttgtcta tatggttcac 180
 cgcttctgtg ggaaggcctg ctttgagctt gaaaagctgt gtogttttat catgtctgtg 240
 aagaagaact atogtgggt tcttaccac aactggaagc acgoggtcac ggtggcacac 300
 20 tgcattgtacg ccattctcca gaacagccac gggctcttca ccgacctga ggcgaagga 360
 ctgctaattg cgtgtctgtg ccagacctg gaccacaggg gcttcagcaa cagctacctg 420
 cagaaattg accacccct ggcgctctc tactccacgc ccacctgga gcagcaccac 480
 ttctccaga cgtgtccat cctccagttg gaagggcaca acatcttctc caccctgagc 540
 tccagtgagt acgagcaggt gcttgagatc atccgcaaag ccattcattgc cacagacctc 600
 25 gctttgtact ttggaacag gaaacagttg gaggagatgt accagaccgg atcgctaaac 660

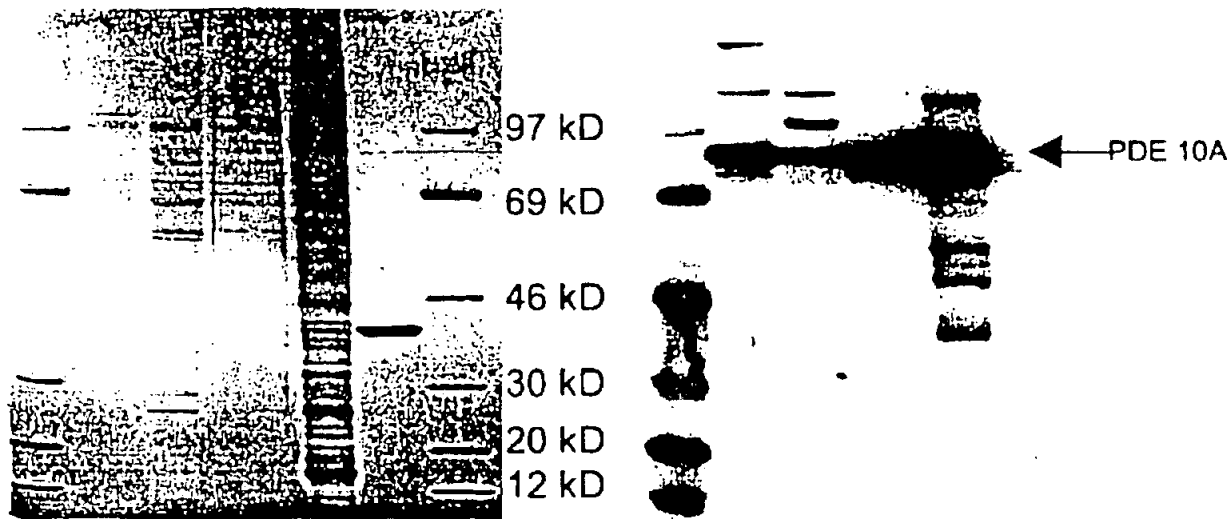
cttaataacc agtcacatag agacogogtc attgggtt,ga tgatgactgc ctgtgatctc 720
 tgttcogtga caaaactgtg gccagtaaca aaactgacgg caaatgatat atatgcggaa 780
 ttctgggccc agggogatga ggtgaagaag ctgggaatac agcctattcc catgatggac 840
 agagacaaga aggaogaagt cccacaaggc cagctcggat tctacaacgc ggtagctatc 900
 5 ccctgctaca ccaccctcac ccagatcttc cggccacag agcctcttct gaaggcctgc 960
 aggata 967
 <210> 6
 <211> 732
 <212> ADN
 10 <213> Sus sp.
 <220>
 <221> misc_característica
 <222> (1)..(732)
 <223> guinea pig: cebado con P4 y P2
 15 <400> 6
 ctgtgaagaa gaactatcgg cgggttcctt accacaactg gaagcatgca gtcacggtgg 60
 cgcactgcat gtagccata cttcaaaaca acaatggcct cttcacagac cttgagcgca 120
 aaggcctgct aattgcctgt ctgtgccatg acctggacca caggggcttc agtaacagct 180
 acctgcagaa attogaccac cccctggctg cgttgactc cacctccacc atggagcaac 240
 20 accacttctc ccagacgggtg ttcacccctc agctggaagg acacaacatc ttctccacc 300
 tgagctccag cgagtacgag cagggtgctgg agatcatccg caaagccatc atcgccactg 360
 acctgcact gtactttggg aacaggaagc agttggagga gatgtaccag acagggctgc 420
 tgaacctcaa taaccagtcc catcgagacc ggcctatcgg cttojatgatg actgcctgcg 480
 atctttgctc tgtgacgaaa ctatggccag ttacaaaatt gacagcaa at gatatatatg 540
 25 cagagttctg ggctgagggg gatgagatga agaagttggg gatacagccc atccctatga 600

223

	tggacagaga caagaaggat gaagtcctc aaggacagct tggattctac aatgctgtgg	660
	ccatcccctg ctataccacc ctgaocgaga tcctcccacc cacagagcct ctgctgaagg	720
	cctgcagggg ta	732
	<210> 7	
5	<211> 266	
	<212> ADN	
	<213> Sus sp.	
	<220>	
	<221> misc_característica	
10	<222> (1)..(266)	
	<223> guinea pig: cebado con P2 y P3	
	<400> 7	
	tagagcctct gctgaaggcc tgcagggata acctcaatca gtgggagaag gtaattogag	60
	gggaagagac agcaatgtgg atttcaggcc cagcaactag caaaagcaca tcagggaagc	120
15	cgaccaggaa ggtogatgac tgatcctgag gtgatgtctg cctagcaact gactcaacct	180
	gcttctgtga ttogtttctt tttattttta tttttttaac ggggtgaaaa cctctctcag	240
	aaggtacogt cgcatatcca tgtgaa	266

221

Figura 1



Coloración con plata

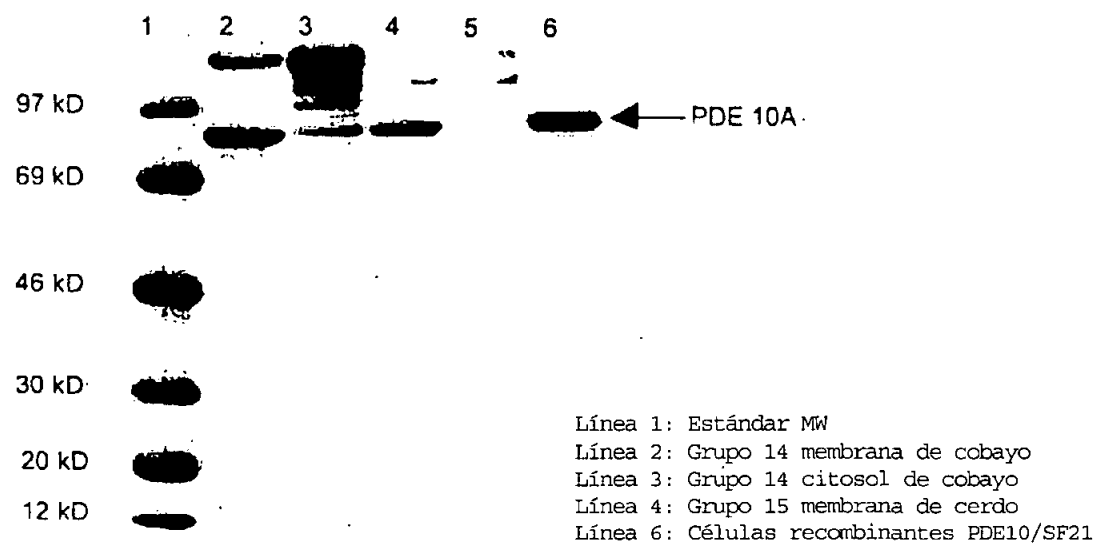
- Línea 1: Estándar MW
- Línea 2: Grupo 6 membrana del stratum de rata
- Línea 3: Grupo 5 membrana del stratum de cerdo
- Línea 4: Grupo 7-10 membrana del stratum de rata
- Línea 5: Células recombinantes PDE10/SF21
- Línea 6: Dominio catalítico PDE10
- Línea 7: Estándar MW

Western Blot

- Línea 1: Estándar MW
- Línea 2: Grupo 6 membrana del stratum de rata
- Línea 3: Grupo 5 membrana del stratum de cerdo
- Línea 4: Grupo 7-10 membrana del stratum de rata
- Línea 5: Células recombinantes PDE10/ SF21

225

Figura 2



226

Figura 3/1

Página 1

Section 1					
	(1)	10	20	30	40
Dominio PDE10 de gato rata	(1)	-----			
P4-P3 PDE10 de cobayo	(1)	-----			
P1-P2 PDE10 de cerdo	(1)	-----			
Consenso	(1)	-----			
Section 2					
	(57)	70	80	90	100
Dominio PDE10 de gato rata	(57)	-----			
P4-P3 PDE10 de cobayo	(1)	-----			
P1-P2 PDE10 de cerdo	(57)	-----			
Consenso	(57)	-----			
Section 3					
	(113)	120	130	140	150
Dominio PDE10 de gato rata	(113)	-----			
P4-P3 PDE10 de cobayo	(1)	-----			
P1-P2 PDE10 de cerdo	(113)	-----			
Consenso	(113)	-----			
Section 4					
	(169)	180	190	200	210
Dominio PDE10 de gato rata	(169)	-----			
P4-P3 PDE10 de cobayo	(1)	-----			
P1-P2 PDE10 de cerdo	(169)	-----			
Consenso	(169)	-----			
Section 5					
	(225)	230	240	250	260
Dominio PDE10 de gato rata	(225)	-----			
P4-P3 PDE10 de cobayo	(1)	-----			
P1-P2 PDE10 de cerdo	(225)	-----			
Consenso	(225)	-----			
Section 6					
	(281)	290	300	310	320
Dominio PDE10 de gato rata	(281)	-----			
P4-P3 PDE10 de cobayo	(281)	-----			
P1-P2 PDE10 de cerdo	(281)	-----			
Consenso	(281)	-----			
Section 7					
	(337)	350	360	370	380
Dominio PDE10 de gato rata	(337)	-----			
P4-P3 PDE10 de cobayo	(132)	-----			
P1-P2 PDE10 de cerdo	(337)	-----			
Consenso	(337)	-----			
Section 8					
	(393)	400	410	420	430
Dominio PDE10 de gato rata	(393)	-----			
P4-P3 PDE10 de cobayo	(155)	-----			
P1-P2 PDE10 de cerdo	(393)	-----			
Consenso	(393)	-----			

Figura 3/2

		Section 9					
	(449) 449	460	470	480	490	504	
Dominio PDE10 de gato rata	(401)	TG TACTCCACCTCCACCATGGAGCAACACCACTTCTCCCAGACGGTGTCCATCCTC					
P4-P3 PDE10 de cobayo	(214)	TG TACTCCACCTCCACCATGGAGCAACACCACTTCTCCCAGACGGTGTTCATCCTC					
P1-P2 PDE10 de cerdo	(449)	TCTACTCCACGCCACCATGGAGCAGCACCACTTCTCCCAGACCGTGTCCATCCTC					
Consenso	(449)	TG TACTCCACCTCCACCATGGAGCAACACCACTTCTCCCAGACGGTGTCCATCCTC					
		Section 10					
	(505) 505	510	520	530	540	550	560
Dominio PDE10 de gato rata	(457)	CAGCTGGAAGGACACAACATCTTCTCCACCCCTGAGCTCCAGCGAGTACGAGCAGGT					
P4-P3 PDE10 de cobayo	(270)	CAGCTGGAAGGACACAACATCTTCTCCACCCCTGAGCTCCAGCGAGTACGAGCAGGT					
P1-P2 PDE10 de cerdo	(505)	CAGTGGGAAGGGCACAAACATCTTCTCCACCCCTGAGCTCCAGTGAGTACGAGCAGGT					
Consenso	(505)	CAGCTGGAAGGACACAACATCTTCTCCACCCCTGAGCTCCAGCGAGTACGAGCAGGT					
		Section 11					
	(561) 561	570	580	590	600	616	
Dominio PDE10 de gato rata	(513)	GCTGGAGATCATCCGCAAAGGCATCATCGCCACTGACCTCGCACTGTACTTTGGGA					
P4-P3 PDE10 de cobayo	(326)	GCTGGAGATCATCCGCAAAGGCATCATCGCCACTGACCTCGCACTGTACTTTGGGA					
P1-P2 PDE10 de cerdo	(561)	GCTTGAATCATCCGCAAAGCCATCATTGCCACAGACCTCGCTTTGTACTTTGGAA					
Consenso	(561)	GCTGGAGATCATCCGCAAAGGCATCATCGCCACTGACCTCGCACTGTACTTTGGGA					
		Section 12					
	(617) 617	630	640	650	660	672	
Dominio PDE10 de gato rata	(569)	ACAGGAAGCAGTTGGAGGAGATGTACCAGACAGGGTCGCTGAACCTCCACAACCAG					
P4-P3 PDE10 de cobayo	(382)	ACAGGAAGCAGTTGGAGGAGATGTACCAGACAGGGTCGCTGAACCTCAATAACCAG					
P1-P2 PDE10 de cerdo	(617)	ACAGGAAACAGTTGGAGGAGATGTACCAGACCGGATCGCTAAACCTTAATAACCAG					
Consenso	(617)	ACAGGAAGCAGTTGGAGGAGATGTACCAGACAGGGTCGCTGAACCTCAATAACCAG					
		Section 13					
	(673) 673	680	690	700	710	728	
Dominio PDE10 de gato rata	(625)	TCCCATCGAGACCGCGTCATCGGCTTGATGATGACTGCCTGCGATCTTTGCTCTGT					
P4-P3 PDE10 de cobayo	(438)	TCCCATCGAGACCGCGTCATCGGCTTGATGATGACTGCCTGCGATCTTTGCTCTGT					
P1-P2 PDE10 de cerdo	(673)	TCACATAGAGACCGCGTCATTGGTTTGATGATGACTGCCTGTGATCTCTGTTCCGT					
Consenso	(673)	TCCCATCGAGACCGCGTCATCGGCTTGATGATGACTGCCTGCGATCTTTGCTCTGT					
		Section 14					
	(729) 729	740	750	760	770	784	
Dominio PDE10 de gato rata	(681)	GACGAAACTATGGCCAGTTACAAAATTGACAGCAAATGATATATATGCAGAGTTCT					
P4-P3 PDE10 de cobayo	(494)	GACGAAACTATGGCCAGTTACAAAATTGACAGCAAATGATATATATGCAGAGTTCT					
P1-P2 PDE10 de cerdo	(729)	GACAAAACCTGTGGCCAGTAACAAAACCTGACGGCAAATGATATATATGCGGAATTCT					
Consenso	(729)	GACGAAACTATGGCCAGTTACAAAATTGACAGCAAATGATATATATGCAGAGTTCT					
		Section 15					
	(785) 785	790	800	810	820	830	840
Dominio PDE10 de gato rata	(737)	GGGCTGAGGGGGATGAGATGAAGAAGTTGGGGATACAGCCCATCCCTATGATGGAC					
P4-P3 PDE10 de cobayo	(550)	GGGCTGAGGGGGATGAGATGAAGAAGTTGGGGATACAGCCCATCCCTATGATGGAC					
P1-P2 PDE10 de cerdo	(785)	GGGCCGAGGGCGATGAGGTGAAGAAGCTGGGAATACAGCCTATTCCCATGATGGAC					
Consenso	(785)	GGGCTGAGGGGGATGAGATGAAGAAGTTGGGGATACAGCCCATCCCTATGATGGAC					
		Section 16					
	(841) 841	850	860	870	880	896	
Dominio PDE10 de gato rata	(793)	AGAGACAAGCGAGATGAAGTCCCTCAAGGACAGCTTGGATTCTACAATGCTGTGGC					
P4-P3 PDE10 de cobayo	(606)	AGAGACAAGAAGGATGAAGTCCCTCAAGGACAGCTTGGATTCTACAATGCTGTGGC					
P1-P2 PDE10 de cerdo	(841)	AGAGACAAGAAGGACGAAGTCCCAAGGCCAGCTCGGATTCTACAACGCGTAGC					
Consenso	(841)	AGAGACAAGAAGGATGAAGTCCCTCAAGGACAGCTTGGATTCTACAATGCTGTGGC					

228

Figura 3/3

Página 3

							Section 17
	(897)	897	910	920	930	940	952
Dominio PDE10 de gato rata	(849)	CATCCCCTGCTATACCACCCCTGACGCAGATCCTCCCACCCACAGAGCCTCTGCTGA					
P4-P3 PDE10 de cobayo	(662)	CATCCCCTGCTATACCACCCCTGACGCAGATCCTCCCACCCACAGAGCCTCTGCTGA					
P1-P2 PDE10 de cerdo	(897)	TATCCCCTGCTACACCACCCCTCACCCAGATCTTCCCGCCACAGAGCCTCTTCTGA					
Consenso	(897)	CATCCCCTGCTATACCACCCCTGACGCAGATCCTCCCACCCACAGAGCCTCTGCTGA					
							Section 18
	(953)	953	960	970	980	990	1008
Dominio PDE10 de gato rata	(905)	AGGCCTGCAGGGATAACCTCAATCAGTGGGAGAAGGTAATTTCGAGGGGAAGAGACA					
P4-P3 PDE10 de cobayo	(718)	AGGCCTGCAGGGATAACCTCAATCAGTGGGAGAAGGTAATTTCGAGGGGAAGAGACA					
P1-P2 PDE10 de cerdo	(953)	AGGCCTGCAGGGATA-----					
Consenso	(953)	AGGCCTGCAGGGATAACCTCAATCAGTGGGAGAAGGTAATTTCGAGGGGAAGAGACA					
							Section 19
	(1009)	1009	1020	1030	1040	1050	1064
Dominio PDE10 de gato rata	(961)	GCAATGTGGATTTTCAGGCCAGCAACTAGCAAAAGCACATCTGAGAAGCCGACCAG					
P4-P3 PDE10 de cobayo	(774)	GCAATGTGGATTTTCAGGCCAGCAACTAGCAAAAGCACATCAGGGAAGCCGACCAG					
P1-P2 PDE10 de cerdo	(968)	-----					
Consenso	(1009)	GCAATGTGGATTTTCAGGCCAGCAACTAGCAAAAGCACATC G GAAGCCGACCAG					
							Section 20
	(1065)	1085	1070	1080			
Dominio PDE10 de gato rata	(1017)	GAAGGTCGATGACTGA					
P4-P3 PDE10 de cobayo	(830)	GAAGGTCGATGACTGA					
P1-P2 PDE10 de cerdo	(968)	-----					
Consenso	(1065)	GAAGGTCGATGACTGA					

6/10

Section 1

	(1)	1	10	20	30	40	50	58
Dominio PDE10 de gato rata	(1)	TAEWQGLMHFNLPARTICRDIELFHFDIGPFENMWPGIF						
PDE10A de cobayo	(1)	-----						
PDE10A de cerdo	(1)	IRLCIYRVTMKLSYHSICTAEWQGLMRFNLPVRICKRDIELFHFDIGPFENMWPGIF						
Consenso	(1)	TAEWQGLM PNL P RICKDIELFHFDIGPFENMWPGIF						

Section 2

	(59)	59	70	80	90	100	110	116
Dominio PDE10 de gato rata	(40)	VYMIHRSCGTACFELEKLCRFIMSVKKNYRRVPYHNWKHAVTVAHCMYAILONNNGLF						
PDE10A de cobayo	(1)	-----VKKNYRRVPYHNWKHAVTVAHCMYAILONNNGLF						
PDE10A de cerdo	(59)	VYMIHRFCGTACFELEKLCRFIMSVKKNYRRVPYHNWKHAVTVAHCMYAILONSHGLF						
Consenso	(59)	VYMIHR CGTACFELEKLCRFIMSVKKNYRRVPYHNWKHAVTVAHCMYAILONNNGLF						

Section 3

	(117)	117	130	140	150	160	170	174
Dominio PDE10 de gato rata	(98)	TDLERKGLLIACLDHLDHGRGFSNSYLOKFDHPLAALYSTSTMEQHHSQTVSILOLE						
PDE10A de cobayo	(35)	TDLERKGLLIACLDHLDHGRGFSNSYLOKFDHPLAALYSTSTMEQHHSQTVFILOLE						
PDE10A de cerdo	(117)	TDLERKGLLIACLDHLDHGRGFSNSYLOKFDHPLAALYSTPTMEQHHSQTVSILOLE						
Consenso	(117)	TDLERKGLLIACLDHLDHGRGFSNSYLOKFDHPLAALYSTSTMEQHHSQTVSILOLE						

Section 4

	(175)	175	180	190	200	210	220	232
Dominio PDE10 de gato rata	(156)	GHNIFSTLSSSEYEQVLEIRKAIATDLALYFGNRKQLEEMYQTGSLNLENNQSHRDR						
PDE10A de cobayo	(93)	GHNIFSTLSSSEYEQVLEIRKAIATDLALYFGNRKQLEEMYQTGSLNLENNQSHRDR						
PDE10A de cerdo	(175)	GHNIFSTLSSSEYEQVLEIRKAIATDLALYFGNRKQLEEMYQTGSLNLENNQSHRDR						
Consenso	(175)	GHNIFSTLSSSEYEQVLEIRKAIATDLALYFGNRKQLEEMYQTGSLNLENNQSHRDR						

Section 5

	(233)	233	240	250	260	270	280	290
Dominio PDE10 de gato rata	(214)	VIGLMMTACDLC SVTKLWPVTKLTANDIYAEPFAEGDEMKKLGIQPIPMMDRDKKDEV						
PDE10A de cobayo	(151)	VIGLMMTACDLC SVTKLWPVTKLTANDIYAEPFAEGDEMKKLGIQPIPMMDRDKKDEV						
PDE10A de cerdo	(233)	VIGLMMTACDLC SVTKLWPVTKLTANDIYAEPFAEGDEMKKLGIQPIPMMDRDKKDEV						
Consenso	(233)	VIGLMMTACDLC SVTKLWPVTKLTANDIYAEPFAEGDEMKKLGIQPIPMMDRDKKDEV						

Section 6

	(291)	291	300	310	320	330	340	348
Dominio PDE10 de gato rata	(272)	PQGQLGFPYNAVAIPCYTTLTQILPPTPEPLLKACRDNLNQEKKVIRGEETAMWISGPAT						
PDE10A de cobayo	(209)	PQGQLGFPYNAVAIPCYTTLTQILPPTPEPLLKACRDNLNQEKKVIRGEETAMWISGPAT						
PDE10A de cerdo	(291)	PQGQLGFPYNAVAIPCYTTLTQIFRPTPEPLLKACRDKAEP-----						
Consenso	(291)	PQGQLGFPYNAVAIPCYTTLTQILPPTPEPLLKACRDNLNQEKKVIRGEETAMWISGPAT						

Section 7

	(349)	349	362
Dominio PDE10 de gato rata	(330)	SKSTSEKPTRKVDD	
PDE10A de cobayo	(267)	SKSTSGKPTRKVDD	
PDE10A de cerdo	(330)	-----	
Consenso	(349)	SKSTS KPTRKVDD	

Figura 5

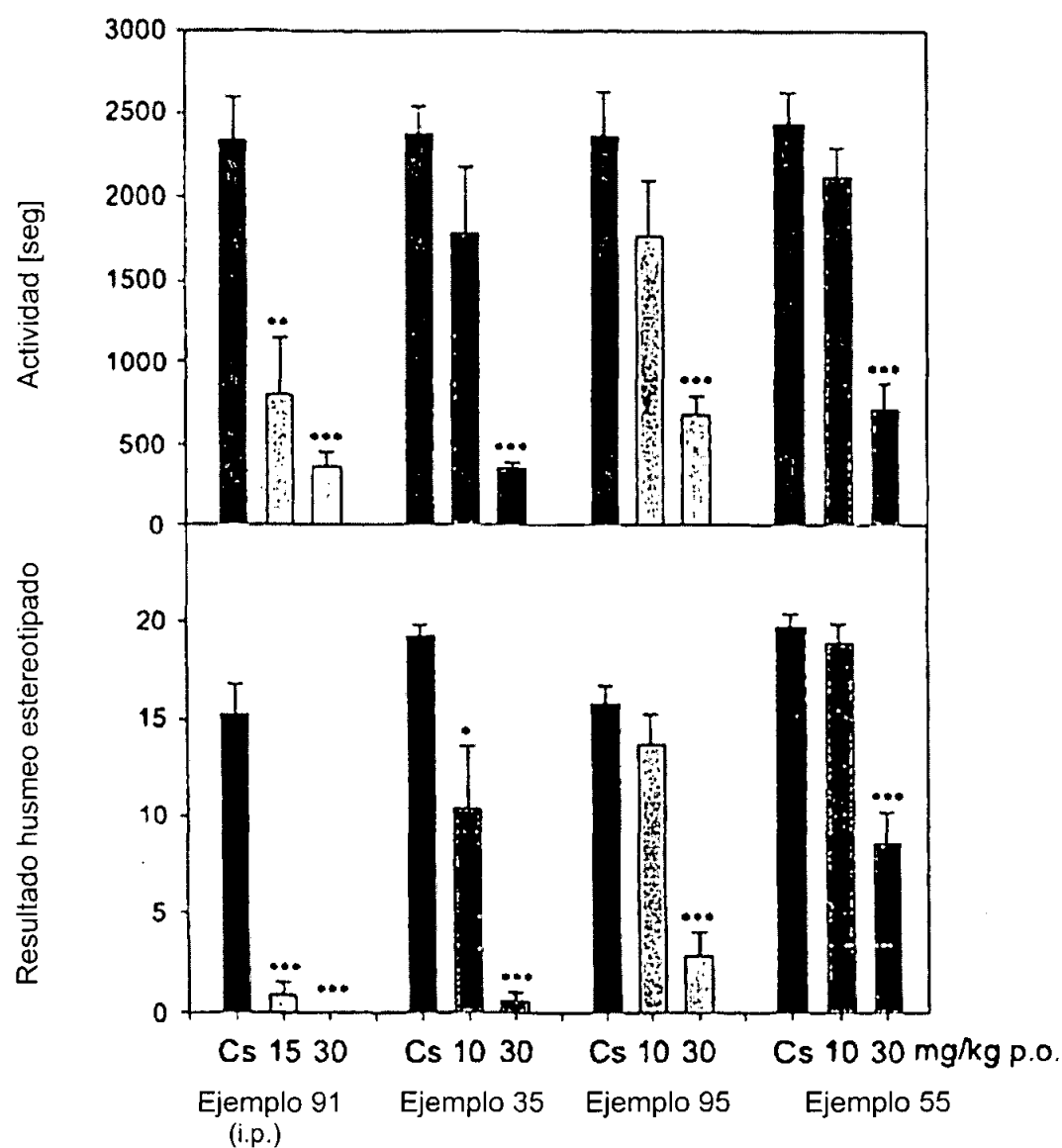
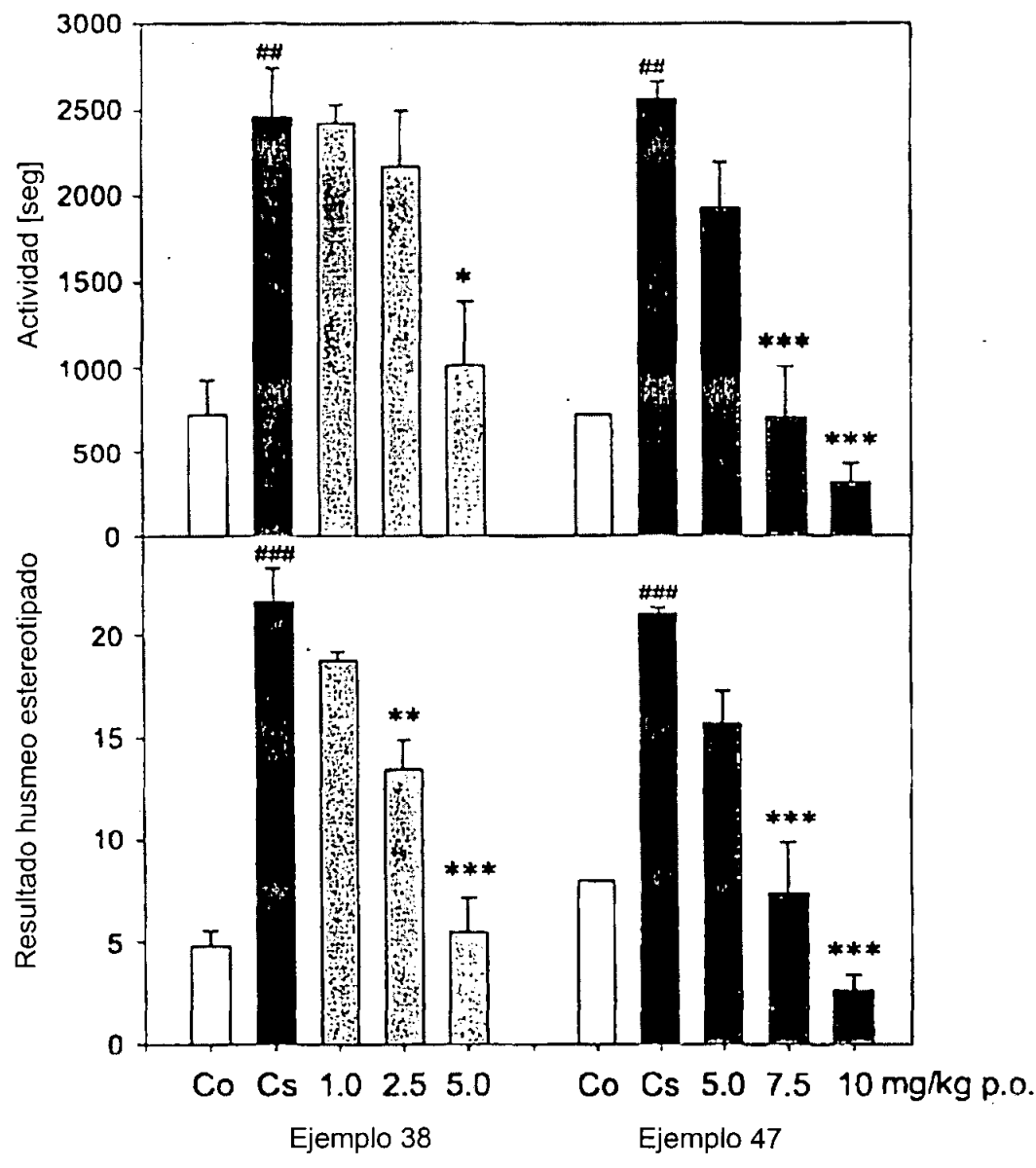
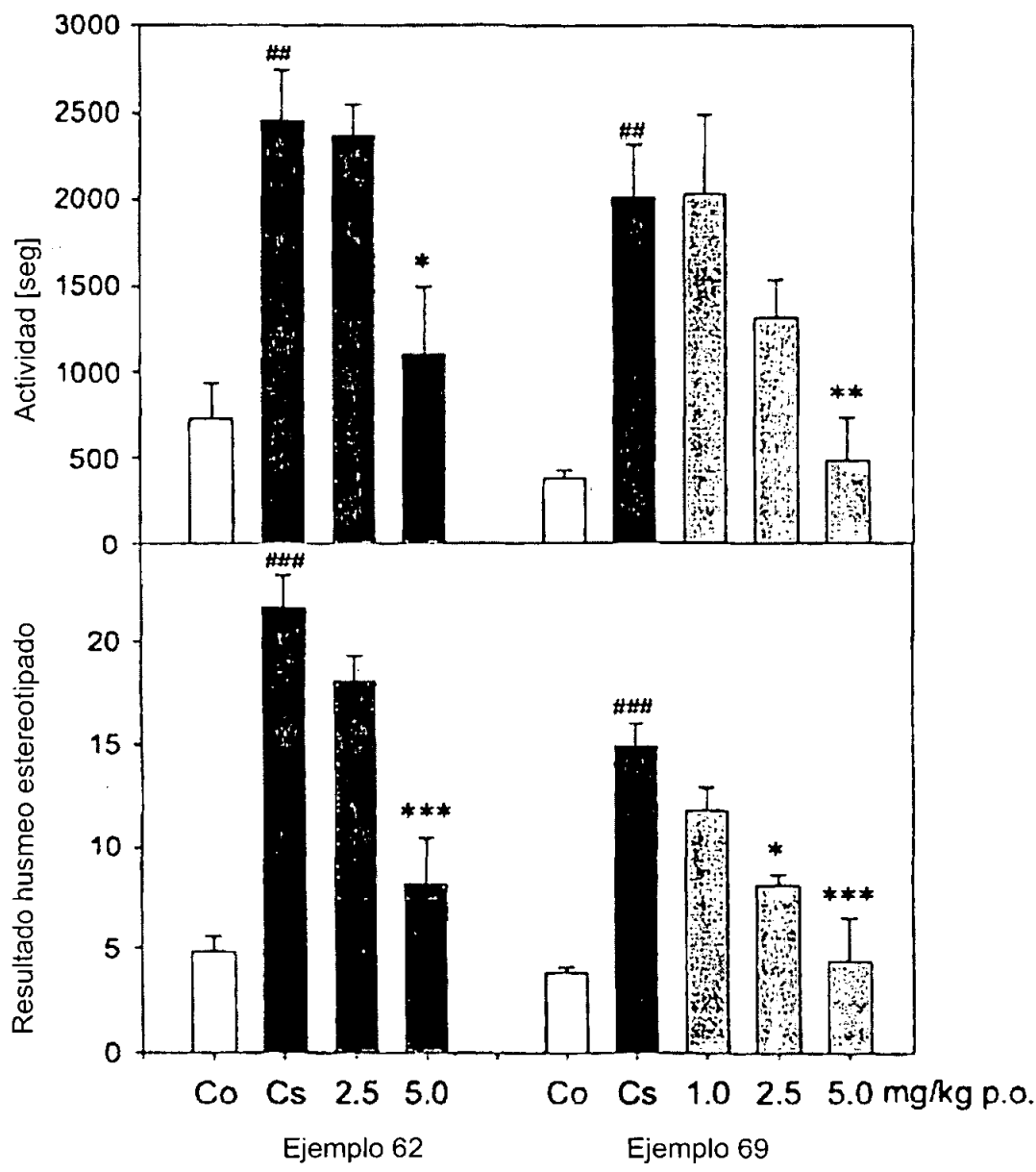


Figura 6



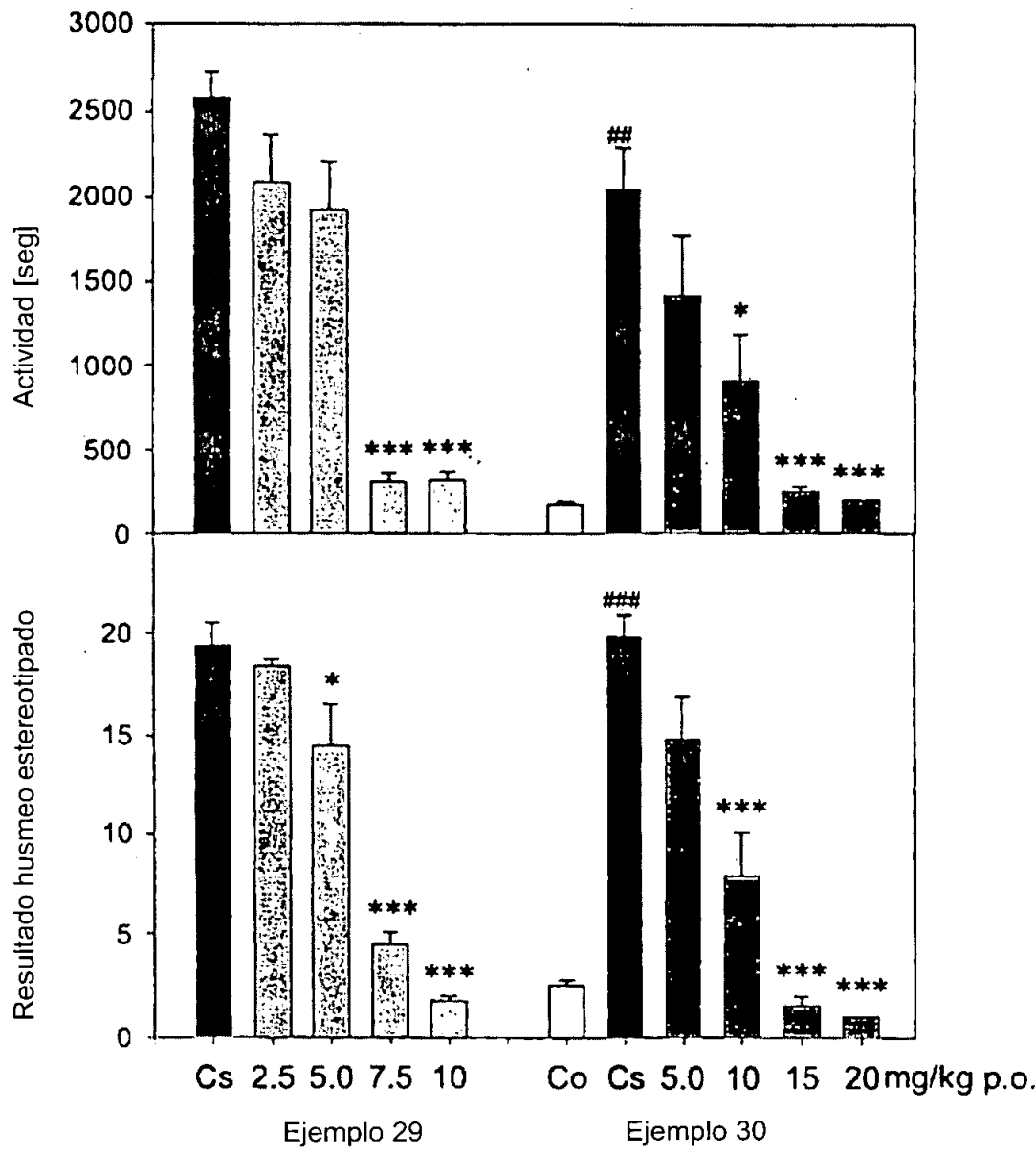
232

Figura 7



233

Figura 8



234

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2007/004748

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/14 A61K31/4985 A61P25/18		
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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2003/032579 A1 (LEBEL LORRAINE A [US] ET AL) 13 February 2003 (2003-02-13) cited in the application the whole document	1,23-25
A	EP 1 250 923 A (PFIZER PROD INC [US]) 23 October 2002 (2002-10-23) the whole document	1,23-25
☐ 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. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 4 September 2007		Date of mailing of the international search report 13/09/2007
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 MATES VALDIVIELSO, J

235

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/004748

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003032579 A1	13-02-2003	US 2004162293 A1	19-08-2004
EP 1250923 A	23-10-2002	AU 3440902 A	24-10-2002
		CA 2382326 A1	20-10-2002
		CN 1382490 A	04-12-2002
		CN 1840181 A	04-10-2006
		HU 0201310 A2	28-02-2003
		JP 3839343 B2	01-11-2006
		JP 2002363103 A	18-12-2002
		KR 20020082136 A	30-10-2002
		KR 20060002003 A	06-01-2006
		NZ 518478 A	30-04-2004
		PL 353535 A1	21-10-2002
		ZA 200203123 A	20-10-2003

WEICKMANN & WEICKMANN
Patentanwälte
01. SEP. 2008
Frist: **PCT**

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

WEICKMANN & WEICKMANN
Postfach 86 08 20
81635 München
ALLEMAGNE

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 20 August 2008 (20.08.2008)	
Applicant's or agent's file reference 38035 P WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2007/004748	International filing date (day/month/year) 29 May 2007 (29.05.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address ELBION AG Meissner Strasse 191 01445 Radebeul Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address ELBION GMBH Meissner Strasse 191 01445 Radebeul Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 75	Authorized officer Lombardi Tamira e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
---	---

238

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-127178- -00000-0000

Fecha: 2008-11-28 16:34:15 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 238

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 88,413
FECHA : NOVIEMBRE 10 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	92992211	10/11/2008	36,215,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010: 16740-841-001-4.



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 ☐

Firma Responsable

Fecha:

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-127178-00000-0000
Fecha: 2008-11-28 16:34:15 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 238

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

240

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
ELBION GMBH

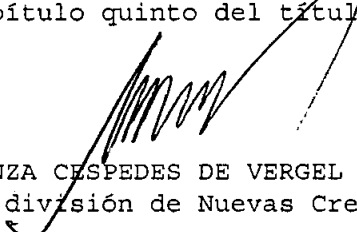
REFERENCIA	Radicación No.	8 127178
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/137820
	Fecha inicio fase nacional	30/12/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	0596

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe aportar nuevamente la traducción de la figura número tres (3), correspondiente al folio número docientos veintiseis (226), ya que el allegado al expediente no es lo suficientemente claro e inteligible.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
jfernand

23 ENE. 2009