

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-134658-00000-0000

Fecha: 2014-06-20 16:56:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO DERIVADOS DE QUINOLINA COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA PDE10A

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE H.LUNDBECK A/S

DOMICILIO VALBY, DINAMARCA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 DE USAQUEN

22. BOGOTÁ, D.C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-134658- -00000-0000 Fecha: 2014-06-20 16:56:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCOR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 72
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
		☒ Capítulo I	☐ Capitulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/EP2012/076590	Fecha 2012/12/21
	Publicación Internacional No.	WO 2013/092974	Fecha 2013/06/27
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
	<u>DERIVADOS DE QUINOLINA COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA PDE10A</u>		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
	C07D 471/004		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
	H. LUNDBECK A/S		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN	Ottiliavej 9, Dk-2500, Valby, Dinamarca	No. TELÉFONO 3 47 36 11
	CIUDAD	Valby	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
	DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
	PAÍS DE RESIDENCIA	Dinamarca	Dinamarca
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
	1. KEHLER	Jan	Danés
	2. NIELSEN	Jacob	Danés
	3. PÜSCHL	Ask	Danés
	4. KILBURN	John Paul	Británico
	5. LANGGARD	Morten	Danés
	DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:		
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
	1. Dinamarca		Lyngby
	2. Dinamarca		København V
	3. Dinamarca		Frederiksberg
	4. Dinamarca		Haslev
	5. Dinamarca		Glostrup
	DIRECCIÓN		
	1. Nymøllevej 28, DK-2800 Lyngby, Dinamarca.		
	2. Bodilsgade 2, 4.th., DK-1732 København V, Dinamarca.		
	3. Aksel Møllers Have 2, 4.th., DK-2000 Frederiksberg, Dinamarca		
	4. Kærsgårdvej 7, DK-4690 Haslev, Dinamarca		
	5. Rågevej 20, DK-2600 Glostrup, Dinamarca		
	OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)		

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9

☐ REPRESENTANTE LEGAL

☒ APODERADO

APELLIDOS
De Páez

NOMBRES
Luz Clemencia

IDENTIFICACIÓN
C.C . 35.456.344 T.P . 23.555

DIRECCIÓN
Carrera 4ª No. 72-35

No. TELÉFONO
3 47 36 11

CIUDAD
BOGOTA

CORREO ELECTRÓNICO
cavelier@cavelier.com

PAÍS
COLOMBIA

No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

10

DECLARACIONES DE PRIORIDAD

☒ SI

☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO PAÍS

(31) NÚMERO

(32) FECHA (AAAA/MM/DD)

1.DINAMARCA

DK

PA 2011 00990

2011/12/21

2. U.S.A

US

61/578,320

2011/12/21

11

DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI

☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12

DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI

☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13

REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI

☐ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas

☐

Universidades públicas o privadas

☐

Entidades sin ánimo de lucro

☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14

AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA

☐ SI

☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15

COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO

Nº

14-0064182

Fecha

2014/06/17

Nº

14-0064185

Fecha

2014/06/20

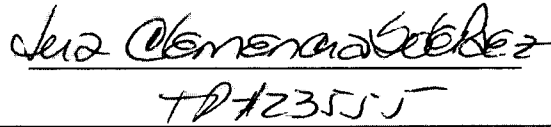
16

FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

Nombre del Firmante
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

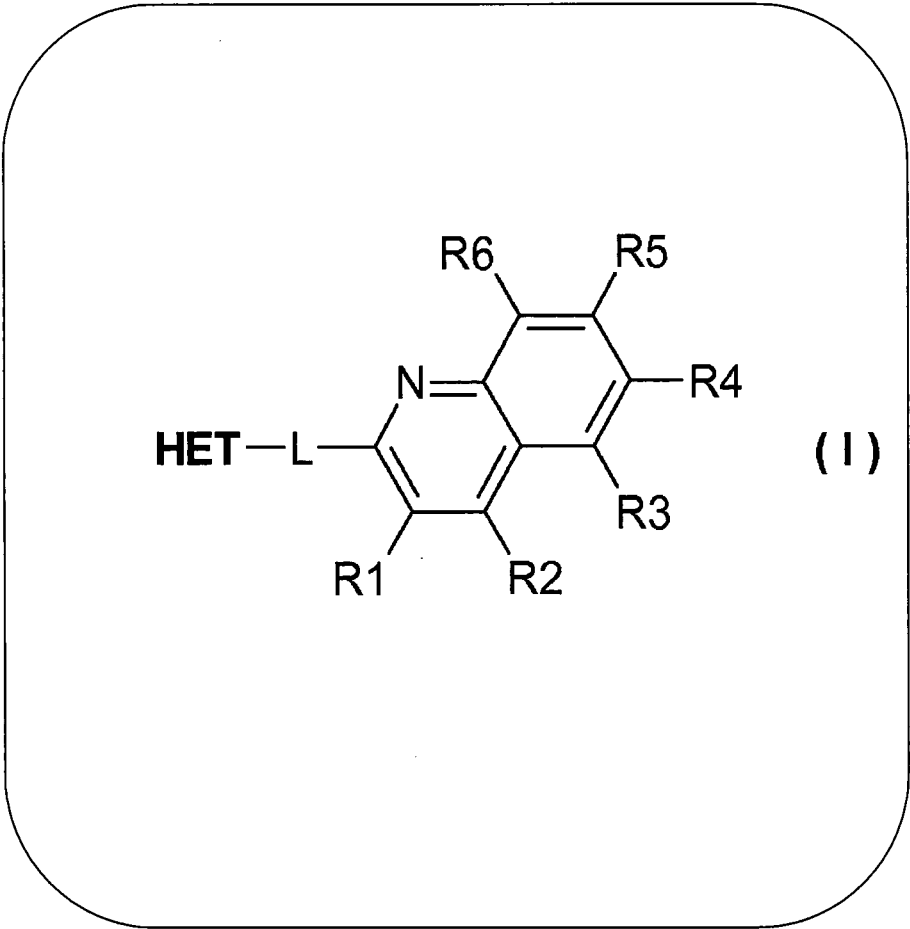
C.C.35.456.344 de Usaquén

Firma

T.P. 23555

Tarjeta Profesional 23.555

17 ANEXOS	
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 44 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 15 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de H.LUNDBECK A/S. 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión de los inventores al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$515.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 5 reivindicaciones adicionales a 10. por \$155.000

FIGURA CARACTERISTICA



WO 2013/092974 A1

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 June 2013 (27.06.2013)

(10) International Publication Number
WO 2013/092974 A1

- (51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2012/076590

(22) International Filing Date:
21 December 2012 (21.12.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA 2011 00990 21 December 2011 (21.12.2011) DK
61/578,320 21 December 2011 (21.12.2011) US

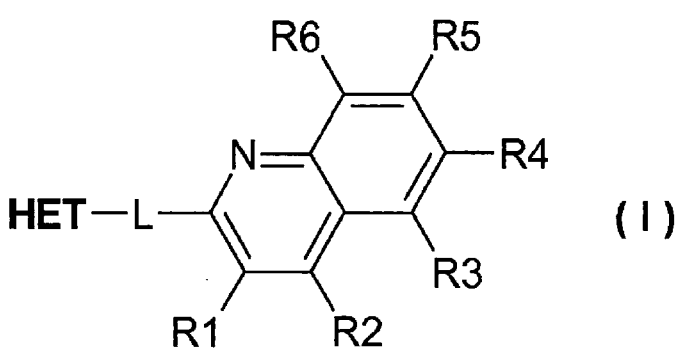
(71) Applicant: H. LUNDBECK A/S [DK/DK]; Ottiliavej 9, DK-2500 Valby (DK).

(72) Inventors: KEHLER, Jan; Nymøllevej 28, DK-2800 Lyngby (DK). NIELSEN, Jacob; Bodilsgade 2, 4.th., DK-1732 København V (DK). PÜSCHL, Ask; Aksel Møllers Have 2, 4.th., DK-2000 Frederiksberg (DK). KILBURN, John Paul; Kærsgårdvej 7, DK-4690 Haslev (DK). LANGGÅRD, Morten; Rågevej 20, DK-2600 Glostrup (DK).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: QUINOLINE DERIVATIVES AS PDE10A ENZYME INHIBITORS



(57) Abstract: The present invention provides quinoline derivatives of formula (I) that are PDE10A enzyme inhibitors, and as such are useful to treat neurodegenerative and psychiatric disorders. Especially, the invention provides compounds that are highly selective for PDE10 over other PDE subtypes. The present invention also provides pharmaceutical compositions comprising compounds of the invention and methods of treating disorders using the compounds of the invention.

DERIVADOS DE QUINOLINA COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA PDE10A

Campo de la invención

La presente invención proporciona derivados de quinolina que actúan como
5 inhibidores de la enzima PDE10A y que, como tales, son útiles para tratar
trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos. En especial, la invención
proporciona compuestos que son altamente selectivos para PDE10 por sobre los
otros subtipos de PDE. La presente invención proporciona además composiciones
farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención y métodos para tratar
10 trastornos empleando los compuestos de la invención.

Antecedentes de la invención

Los nucleótidos cíclicos monofosfato de adenosina cíclica (cAMP) y
monofosfato de guanosina cíclica (cGMP) funcionan como mensajeros
15 secundarios intracelulares que regulan un extenso entramado de procesos en las
neuronas. Los cAMP y cGMP intracelulares son generados por adenilo y guanilo
ciclasas, y degradados por fosfodiesterasas nucleotídicas cíclicas (PDE) por
hidrólisis de los nucleótidos cíclicos en sus respectivos monofosfatos
nucleotídicos.

20 La fosfodiesterasa 10A (PDE10A) es una fosfodiesterasa de especificidad
dual que puede convertir a cAMP en AMP y a cGMP en GMP (Soderling, S. *et al.*
Proc. Natl. Acad. Sci. **1999**, 96, 7071–7076). La PDE10A se expresa básicamente
en las neuronas del cuerpo estriado, el nucleus accumbens y el tubérculo olfatorio
(Kotera, J. *et al. Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1999**, 261, 551–557 y Seeger,
25 T.F. *et al. Brain Research*, **2003**, 985, 113–126).

Hay estudios que señalan que dentro del cerebro, la PDE10 se expresa en
altos niveles a través de las neuronas espinales medianas (MSN, siglas en inglés)

del núcleo caudado, el nucleus accumbens y las neuronas correspondientes del
tubérculo olfatorio. Las MSN expresan dos clases funcionales de neuronas: la
clase D₁ que expresa receptores de dopamina D₁ y la clase D₂ que expresa
receptores de dopamina D₂. La clase D₁ de neuronas es parte de la ruta de salida
5 estriada 'directa', cuya función general es la de facilitar las respuestas de
comportamiento. La clase D₂ de neuronas es parte de la ruta de salida estriada
'indirecta', cuya función es la de suprimir las respuestas de comportamiento que
compiten con aquellas facilitadas por la ruta 'directa'.

El antagonismo de los receptores de dopamina D₂ está bien establecido en
10 el tratamiento de la esquizofrenia. Desde la década de 1950, el antagonismo de
los receptores de Dopamina D₂ ha sido el soporte principal en el tratamiento de la
psicosis y todos los fármacos antipsicóticos efectivos antagonizan a los receptores
de D₂. Es probable que los efectos de D₂ estén mediados principalmente por
neuronas del cuerpo estriado, el nucleus accumbens y el tubérculo olfativo, pues
15 estas áreas reciben las proyecciones dopaminérgicas más densas y poseen la
expresión más fuerte de los receptores de D₂ (Konradi, C. y Heckers, S. *Society of
Biological Psychiatry*, **2001**, 50, 729–742).

Dado que en este contexto la PDE10A posee el perfil de expresión
deseado, con una expresión elevada y relativamente específica en las neuronas
20 del cuerpo estriado, el nucleus accumbens y el tubérculo olfativo, es probable que
la inhibición de PDE10A tenga efectos similares al antagonismo de los receptores
de dopamina D₂ y, por lo tanto, produzca efectos antipsicóticos.

Si bien se considera que la inhibición de PDE10A imita el antagonismo de
los receptores de D₂ en parte, podría ocurrir que tenga un perfil diferente. El
25 receptor de D₂ tiene componentes señalizadores además de cAMP (Neve, K. A. *et al. Journal of Receptors and Signal Transduction* **2004**, 24, 165–205), donde la
interferencia con cAMP a través de la inhibición de PDE10A puede reducir el

riesgo de los efectos secundarios extrapiramidales que se observan cuando hay un fuerte antagonismo de D₂. Por el contrario, la inhibición de PDE10A puede tener algunos efectos que no han sido vistos con el antagonismo de los receptores de dopamina D₂. La PDE10A también se expresa en los receptores de
5 D₁ que expresan neuronas estriadas (Seeger, T. F. *et al. Brain Research*, **2003**, 985, 113–126).

Por otra parte, dado que el agonismo de los receptores de D₁ lleva a la estimulación de la adenilato ciclasa y al aumento resultante de los niveles de cAMP, es probable que la inhibición de PDE10A también cuente con efectos que
10 imitan el agonismo de los receptores de D₁.

Por último, la inhibición de PDE10A no solo incrementará cAMP en las células, sino que además podría esperarse un aumento de los niveles de cGMP, pues la PDE10A es una fosfodiesterasa de especificidad dual. El cGMP activa una serie de proteínas diana en células al igual que cAMP y asimismo interactúa
15 con las rutas de señalización de cAMP.

En conclusión, es probable que la inhibición de PDE10A imite el antagonismo de los receptores de D₂ en parte y que por ello tenga efecto antisicótico, pero el perfil podría diferir del observado con los antagonistas clásicos de los receptores de D₂.

20 El inhibidor de PDE10A papaverina se muestra activo en varios modelos antisicóticos. La papaverina ha potenciado el efecto cataléptico del antagonista de los receptores de D₂, haloperidol, en ratas, pero no produjo catalepsia por sí solo (WO 03/093499). La papaverina redujo la hiperactividad en ratas inducida por PCP, mientras que la reducción de la hiperactividad inducida por anfetaminas fue
25 insignificante (WO 03/093499). Estos modelos sugieren que la inhibición de PDE10A tiene el clásico potencial antisicótico que sería esperable a partir de las consideraciones teóricas delineadas anteriormente. La patente WO 03/093499

divulga así también el uso de inhibidores selectivos de PDE10 para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados. Además de esto, la inhibición de PDE10A revierte los déficits subcrónicos inducidos por PCP en la prueba de cambio de criterio atencional en ratas (Rodefer *et al. Eur. J. Neurosci.* 5 **2005**, 4, 1070–1076). Este modelo sugiere que la inhibición de PDE10A podría aliviar los déficits cognitivos asociados a la esquizofrenia.

La distribución de PDE10A en los tejidos indica que los inhibidores de PDE10A pueden ser utilizados para elevar los niveles de cAMP y/o cGMP dentro de las células que expresan la enzima PDE10A, especialmente las neuronas que 10 comprenden los ganglios basales, y los inhibidores de PDE10A de la presente invención podrían resultar útiles, entonces, en el tratamiento de una variedad de condiciones neuropsiquiátricas asociadas que involucran a los ganglios basales, tales como trastornos neurológicos y psiquiátricos, esquizofrenia, trastorno bipolar, psicosis, trastorno obsesivo–compulsivo y adicción, y contar con la 15 ventaja de carecer de los inoportunos efectos secundarios que están asociados a las terapias que se aplican hoy día.

Además de todo, hay publicaciones recientes (WO 2005/120514, WO 2005012485, Cantin *et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 17 (2007) 2869–2873) que sugieren que los inhibidores de PDE10A pueden servir para el 20 tratamiento de la obesidad y la diabetes no dependiente de insulina.

Por otra parte, existen publicaciones recientes que sugieren que los inhibidores de PDE10A pueden servir para el tratamiento de la enfermedad de Huntington (Giampa *et al. PLoS One* 2010, 5(10), Giampa *et al. Neurobiology of Disease* (2009), 34(3), 450–456, Hebb *et al. Current Opinion in Pharmacology* 25 2007, 7(1), 86–92.)

Las pirrolodihidroisoquinolinas y sus variantes aparecen propuestas como inhibidores de PDE10 en los documentos WO 05/03129 y WO 05/02579. Las

quinazolinas e isoquinolinas piperidinil-sustituidas que sirven como inhibidores de la PDE10 están divulgadas en la patente WO 05/82883. La patente WO 06/11040 revela compuestos de quinazolina e isoquinolina sustituidas que sirven como inhibidores de la PDE10. El documento US 20050182079 divulga derivados de
5 tetrahidroisoquinolinilo sustituido de quinazolina e isoquinolina que son inhibidores eficaces de la fosfodiesterasa (PDE). En particular, el documento US 20050182079 se refiere a dichos compuestos, que son inhibidores selectivos de PDE10. De manera análoga, el documento US 20060019975 divulga derivados de piperidina de quinazolina e isoquinolina que son inhibidores eficaces de la
10 fosfodiesterasa (PDE). El documento US 20060019975 también se refiere a compuestos que son inhibidores selectivos de la PDE10. El documento WO 06/028957 revela derivados de cinolina como inhibidores de la PDE10, para el tratamiento de síndromes psiquiátricos y neurológicos. La patente WO09/152825 divulga derivados de fenilimidazol como compuestos que sirven como inhibidores
15 de la PDE10.

Sin embargo, estos documentos divulgados no guardan relación con los compuestos de la invención, que no tienen nada que ver en su estructura con ninguno de los inhibidores conocidos de la PDE10 (Kehler, J. *et al. Expert Opin. Ther. Patents* **2007**, 17, 147–158), y que ahora los inventores han
20 descubierto que resultan inhibidores altamente selectivos y activos de la enzima PDE10A.

La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de la enzima PDE10A y que, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de los trastornos neurodegenerativos y/o psiquiátricos, que no son eficaces en todos los pacientes.
25 De aquí que todavía exista la necesidad de hallar métodos de tratamiento alternativos.

Síntesis de la invención

El objeto de la presente invención es el de proporcionar compuestos que son inhibidores selectivos de la enzima PDE10A.

Un objeto adicional de la presente invención es el de proporcionar compuestos que tienen esa actividad y que cuentan con solubilidad, estabilidad metabólica y/o biodisponibilidad mejoradas en comparación con los compuestos de la técnica conocida.

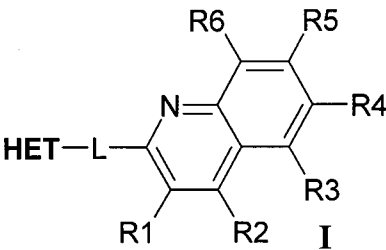
Otro objeto de la invención es el de proporcionar un tratamiento eficaz, en particular un tratamiento a largo plazo, de un paciente humano, sin ocasionar los efectos colaterales que normalmente están asociados a las terapias actuales enfocadas en trastornos neurológicos y psiquiátricos.

Otros objetivos de la invención saldrán a la luz con la lectura de la presente memoria descriptiva.

Descripción detallada de la invención

Formas de realización de la invención

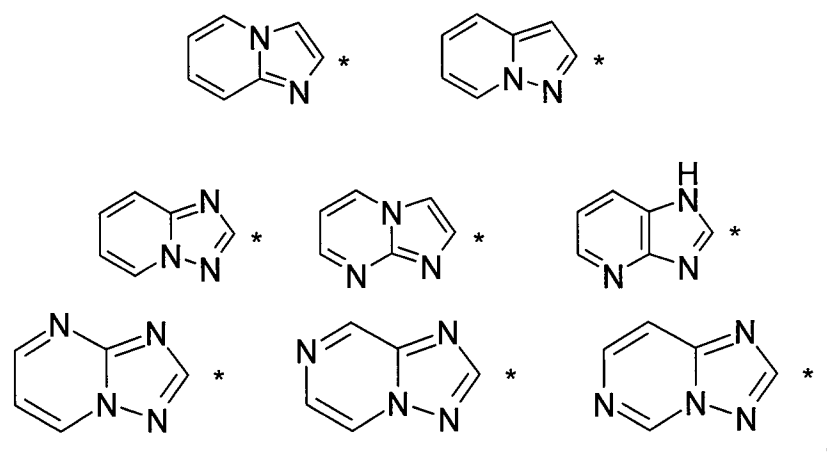
En una primera forma de realización (E1), la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:



donde R1, R2, R3, R4, R5 y R6 se seleccionan en forma individual del grupo

integrado por hidrógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁–C₆; alcoxi C₁–C₆, halógeno, metilendioxi, difluormetilendioxi y etilendioxi,
donde –L– es un conector seleccionado entre –CH₂–CH₂– y –CH=CH–,
donde HET se selecciona del grupo integrado por

5



donde uno o varios de los hidrógenos unidos a carbono en el HET pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes R7, R8 y R9 seleccionados de manera individual de alquilo C₁–C₆; halógeno; ciano, haloalquilo(C₁–C₆); arilo, alcoxi e hidroxialquilo C₁–C₆;
y donde * señala el punto de unión,
y sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus formas polimórficas.

15 En una forma de realización (E2) de la forma de realización (E1), uno o varios de R1–R6 se selecciona del grupo integrado por alquilo C₁–C₃ sustituido con uno o varios F y alquilo C₁–C₃ no sustituido.

En una forma de realización (E3) de la forma de realización (E1) o (E2), uno o varios de R1–R6 se selecciona del grupo integrado por metilo, etilo, propilo, isopropilo, monofluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo.

20

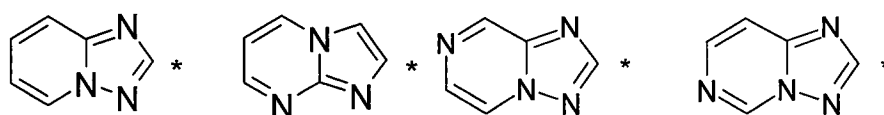
En una forma de realización (E4) de la forma de realización (E1), uno o varios de R1–R6 se selecciona del grupo integrado por metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

En una forma de realización (E5) de la forma de realización (E1), uno o
5 varios de R1–R6 se selecciona del grupo integrado por flúor y cloro.

En una forma de realización (E6) de cualquiera de las formas de realización (E1) a (E5), –L– es –CH₂–CH₂–.

En una forma de realización (E7) de cualquiera de las formas de realización (E1) a (E5), –L– es –CH=CH–.

10 En una forma de realización (E8) de cualquiera de las formas de realización (E1) a (E7), HET se selecciona del grupo integrado por



15 donde HET está opcionalmente sustituido con uno o varios de R7–R9, y donde * señala el punto de unión.

En una forma de realización (E9) de cualquiera de las formas de realización (E1) a (E8), HET es sustituido con un sustituyente R7 seleccionado del grupo integrado por alquilo C₁–C₆, tal como metilo; halógeno, tal como cloro o bromo;
20 ciano; haloalquilo(C₁–C₆), tal como trifluorometilo; arilo tal como fenilo; e hidroxialquilo C₁–C₆ tal como CH₂CH₂OH.

En una forma de realización (E10) de cualquiera de las formas de realización (E1) a (E8), HET es sustituido con dos sustituyentes R7 y R8 seleccionados de manera individual de alquilo C₁–C₆, tal como metilo; halógeno,
25 tal como cloro o bromo; ciano; haloalquilo(C₁–C₆), tal como trifluorometilo; arilo, tal como fenilo; e hidroxialquilo C₁–C₆, tal como CH₂CH₂OH.

En una forma de realización (E11) de cualquiera de las formas de realización (E1) a (E8), HET es sustituido con tres sustituyentes R7, R8 y R9 seleccionados de manera individual de alquilo C₁–C₆, tal como metilo; halógeno, tal como cloro o bromo; ciano; haloalquilo(C₁–C₆), tal como trifluorometilo; arilo, tal como fenilo; e hidroxialquilo C₁–C₆, tal como CH₂CH₂OH.

En una forma de realización (E12) de cualquiera de las formas de realización (E1) a (E8), HET es no sustituido.

En una forma de realización (E13) de cualquiera de las formas de realización (E1), (E9), (E10) y (E11), HET está sustituido con por lo menos un alquilo C₁–C₆, tal como metilo.

En una forma de realización (E14) de cualquiera de las formas de realización (E1) a (E11), HET se selecciona del grupo integrado por (5,7-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilo), 5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo), (5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilo), (8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo) y 5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo).

En una forma de realización específica (E15) de la forma de realización (E1), el compuesto se selecciona del grupo de compuestos enumerados en la Tabla 1.

En una forma de realización (E16) de cualquiera de las formas de realización (E1) a (E15), la invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para utilizar como medicamento.

En una forma de realización (E17) de cualquiera de las formas de realización (E1) a (E15), la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una forma de realización (E18) de cualquiera de las formas de realización (E1) a (E15), la presente invención proporciona el uso de un

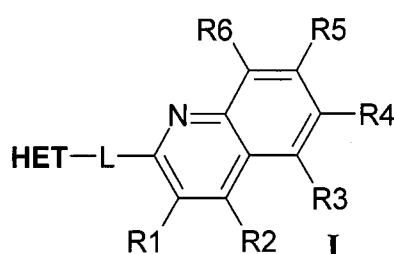
compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico o neurodegenerativo.

Asimismo, en una forma de realización (E19) de cualquiera de las formas de realización (E1) a (E15), la presente invención proporciona un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno neurodegenerativo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

En una forma de realización (E20) de cualquiera de las formas de realización (E1) a (E15), la presente invención proporciona un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno psiquiátrico, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

En una forma de realización (E21) de cualquiera de las formas de realización (E1) a (E15), la presente invención proporciona un método para tratar a un sujeto que padece una adicción a sustancias, como por ejemplo adicción al alcohol, a las anfetaminas, a la cocaína o a los opiáceos.

En una forma de realización (E22), la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:



20

donde R1–R6 y HET son como se ha descrito en cualquiera de las formas de realización anteriores (E1) a (E14) y –L– es un conector seleccionado entre –S–CH₂–, –CH₂–S– y –C≡C–.

Definición de sustituyentes

Tal como se emplea en el contexto de la presente invención, los términos “halo” y “halógeno” son utilizados de manera indistinta para referirse a flúor, cloro, bromo o yodo. El término “alquilo C_1-C_6 ” se refiere a un hidrocarburo saturado de
5 cadena recta o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono, inclusive. Ejemplos de estos grupos incluyen, aunque sin limitaciones, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo y n-hexilo. La expresión “hidroxialquilo C_1-C_6 ” se refiere a un grupo alquilo C_1-C_6 como ya ha sido definido, que está sustituido con un grupo hidroxilo. El término
10 “haloalquilo(C_1-C_6)” se refiere a un grupo alquilo C_1-C_6 como ya ha sido definido, que está sustituido con hasta tres átomos de halógeno, tal como trifluorometilo.

La expresión “alcoxi C_1-C_6 ” se refiere a un grupo alcoxi saturado de cadena recta o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono, inclusive, con la valencia abierta en el oxígeno. Ejemplos de estos grupos incluyen, aunque
15 sin limitaciones, metoxi, etoxi, n-butoxi, 2-metil-pentoxi y n-hexiloxi. El alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de halógeno, tal como trifluorometoxi.

El término “cicloalquilo C_3-C_8 ” generalmente se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. La expresión “alquilo
20 C_1-C_6 cicloalquilo(C_3-C_8)” se refiere a un cicloalquilo C_3-C_8 como ya ha sido definido, que está sustituido con un alquilo C_1-C_6 de cadena recta o ramificada. Ejemplos de estos grupos incluyen, aunque sin limitaciones, ciclopropilmetilo.

El término “heterocicloalquilo” se refiere a un anillo de cuatro a ocho miembros que contiene átomos de carbono y hasta tres átomos de N, O o S, con
25 la condición de que el anillo de cuatro a ocho miembros no contiene átomos de O adyacentes o átomos de S adyacentes. La valencia abierta está en el heteroátomo o en el átomo de carbono. Ejemplos de estos grupos incluyen,

aunque sin limitaciones, azetidinilo, oxetanilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y [1,4]diazepanilo. El término "hidroxiheterocicloalquilo" se refiere a un heterocicloalquilo como ya ha sido definido que está sustituido con un grupo hidroxilo. El término "alquilo C₁-C₆-heterocicloalquilo" se refiere a un heterocicloalquilo como ya ha sido definido que está sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆. Ejemplos de estos grupos incluyen, aunque sin limitaciones, tetrahidropiran-4-il-metilo y 2-morfolin-4-il-etilo.

El término "arilo" se refiere a un anillo de fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalquilo(C₁-C₆) como ya ha sido definido. Ejemplos de estos grupos incluyen, aunque sin limitaciones, fenilo y 4-clorofenilo.

El término "arilalquilo C₁-C₆" se refiere a un arilo como ya ha sido definido que está sustituido con un alquilo C₁-C₆ de cadena recta o ramificada. Ejemplos de estos grupos incluyen, aunque sin limitaciones, bencilo y 4-clorobencilo.

En una forma de realización adicional, se han sustituido uno o varios de los átomos de hidrógeno del compuesto de fórmula I por deuterio.

En el contexto de esta solicitud debe tenerse en cuenta que el sentido de "R₁-R₆", "R₁ a R₆" y "R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆" es el mismo.

Asimismo, la presente invención proporciona además determinadas formas de realización de la invención que serán descriptas a continuación.

En formas de realización separadas de la invención, el compuesto de fórmula I se selecciona entre los siguientes compuestos específicos enumerados en la Tabla 1, en forma de la base libre, uno o varios de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos. La Tabla 1 enumera compuestos de la invención y los correspondientes valores de IC₅₀ determinados como se describe en la sección "Ensayo de inhibición de PDE10A". Cada uno de los compuestos constituye una forma de realización individual de la presente invención.

Téngase presente que los diversos aspectos, formas de realización, implementaciones y características de la invención, mencionados en este documento puede ser reivindicados en forma separada o en cualquier combinación, según queda ilustrado por los siguientes ejemplos no limitativos.

5

Tabla 1: Compuestos de la invención y valores de IC₅₀

Compuesto	IC50 (nM)
2-[(E)-2-(5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-vinil]-quinolina	320
2-[(Z)-2-(5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-vinil]-quinolina	240
2-[2-(5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-etil]-quinolina	310
2-[2-(5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-quinolina	72
2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-quinolina	19
2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-quinolina	7,4
2-[2-(5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-6-metoxi-quinolina	170
2-[2-(8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-quinolina	12
2-[2-(8-etil-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-6-fluoro-quinolina	25
6-fluoro-2-[2-(8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-quinolina	34

Compuesto	IC50 (nM)
2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-quinolina	24
2-[2-(6-fluoro-quinolin-2-il)-etil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol	85
2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-4-metil-quinolina	18
2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-4-metoxi-quinolina	12
4-metoxi-2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-quinolina	190
4-metoxi-2-[2-(8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-quinolina	35
4-metil-2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-quinolina	140
2-[2-(8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-metil-quinolina	42
4-cloro-8-fluoro-2-[(E)-2-(8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-vinil]-quinolina	270
8-fluoro-2-[2-(8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-quinolina	150
2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-7-fluoro-quinolina	15
2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-6-fluoro-quinolina	24

Compuesto	IC50 (nM)
2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-6-fluoro-quinolina	26
2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-4-fluoro-quinolina	28
2-[(E)-2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-6-fluoro-quinolina	190
2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-7-fluoro-4-metoxi-quinolina	26
2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-7-fluoro-quinolin-4-ol	500
2-[(E)-2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-7-trifluorometil-quinolina	550
2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-6-fluoro-4-metoxi-quinolina	14
2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-7-trifluorometil-quinolina	240
2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-6-fluoro-quinolin-4-ol	410
2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-5-fluoro-quinolina	120
7-cloro-2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-quinolina	52
2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il)-etil]-6-isopropil-quinolina	61

Compuesto	IC50 (nM)
2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-5,7-difluoro-quinolina	110
2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-5,6,8-trifluoro-quinolina	360
2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-6,8-difluoro-quinolina	300
6-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolina	13
2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-6-fluoro-8-metil-quinolina	2000
2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-6-fluoro-7-metil-quinolina	8,8
6-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-2,2-difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolina	520
7-cloro-2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-quinolin-6-carbonitrilo	59
7-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g]quinolina	4
6-cloro-2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-quinolina	42
6-cloro-2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-8-fluoro-quinolina	240
8-cloro-2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-6-metil-quinolina	290

Compuesto	IC50 (nM)
5,7-dicloro-2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-quinolina	39
2-[(E)-2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-6-trifluorometoxi-quinolina	2800
2-[(E)-2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-6-trifluorometil-quinolina	490
2-[(E)-2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-6-ciano-quinolina	2100
2-[(E)-2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-7-metoxi-quinolina	13
2-[(E)-2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-5-metoxi-quinolina	19

En una forma de realización particular de la presente invención, los compuestos de la presente invención tienen un valor de IC₅₀ de menos de 50 nM, tal como en el intervalo de 0,2 – 20 nM, particularmente en el intervalo de 0,2 – 10
5 nM, tal como en el intervalo de 0,2 – 5 nM.

Sales farmacéuticamente aceptables

La presente invención comprende asimismo las sales de los compuestos, por lo general sales farmacéuticamente aceptables. Estas sales incluyen sales de
10 adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácidos incluyen sales de ácidos inorgánicos así como de ácidos orgánicos.

Ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico, y otros. Ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen los ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metansulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metansulfónico, etansulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilén salicílico, etandisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, los ácidos teofilín acéticos, al igual que las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina y similares. Otros ejemplos de sales de adición de ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en Berge, S.M. et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 2, cuyo contenido queda incorporado así al presente documento como referencia.

Por otra parte, los compuestos de esta invención pueden existir en formas tanto solvatadas como no solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y otros. En general, las formas solvatadas son consideradas equivalentes a las formas no solvatadas a los efectos de esta invención.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una

cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos específicos presentados en la Sección experimental de la presente y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados por sí solos o en
5 combinación con portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente
aceptables, en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas de
acuerdo con la invención pueden ser formuladas con portadores o diluyentes
farmacéuticamente aceptables así como con otros adyuvantes y excipientes bien
conocidos según las técnicas convencionales tales como las descritas en
10 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19.^a Edición, Gennaro, Ed.,
Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas específicamente
para su administración por cualquier vía adecuada, como la vía oral, rectal, nasal,
pulmonar, tópica (incluso bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal,
15 intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluso subcutánea, intramuscular, intratecal,
intravenosa e intradérmica). Se podrá apreciar que la vía dependerá de la
condición general y de la edad del sujeto que se ha de tratar, la naturaleza de la
condición que se pondrá a tratamiento y del ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas para la administración oral incluyen
20 formas sólidas de dosificación tales como cápsulas, comprimidos, grageas,
píldoras, trociscos, polvos y gránulos. Cuando corresponda, las composiciones
pueden ser preparadas con recubiertas tales como recubiertas entéricas o bien
pueden ser formuladas como para proveer una liberación controlada del
ingrediente activo, tal como una liberación sostenida o prolongada, de acuerdo
25 con métodos que se conocen muy bien en la técnica. Las formas líquidas de
dosificación para la administración oral incluyen soluciones, emulsiones,
suspensiones, jarabes y elixires.

Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles inyectables, acuosas o no acuosas, así como polvos estériles que se reconstituyen en soluciones o dispersiones estériles inyectables antes de su uso.

- 5 Otras formas de administración adecuadas incluyen, aunque sin limitaciones, supositorios, aerosoles, ungüentos, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos e implantas.

Las dosis orales típicas varían de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Las dosis orales típicas
10 también varían de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Las dosis orales típicas varían asimismo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Las dosis orales son administradas usualmente en una o varias dosis, generalmente, una a tres dosis por día. La dosis exacta dependerá de la frecuencia y del modo de administración,
15 el sexo, la edad, el peso y la condición general del sujeto que se ha de tratar, la naturaleza y gravedad de la condición a tratar y toda otra enfermedad concomitante que se ponga en tratamiento y otros factores obvios para las personas entendidas en la técnica.

Las formulaciones también pueden presentarse en una forma de dosis
20 unitaria empleando métodos conocidos de sobra por los expertos en esta especialidad. Con fines ilustrativos, una dosis unitaria típica para la administración oral pueden contener de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg.

25 En el caso de las vías parenterales tales como la intravenosa, intratecal, intramuscular y otros tipos de administración similar, las dosis clásicas se

encuentran en el orden de la mitad de la dosis empleada para la administración oral.

La presente invención proporciona además un proceso para elaborar una composición farmacéutica que comprende entremezclar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y por lo menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización de la presente invención, el compuesto utilizado en el proceso antes mencionado es uno de los compuestos específicos presentados en la Sección experimental de esta memoria descriptiva.

Los compuestos de esta invención son utilizados en general en forma de sustancia libre o como sal farmacéuticamente aceptable de esta. Un ejemplo es una sal de adición de ácidos de un compuesto que sirve como base libre. Cuando un compuesto de fórmula I contiene una base libre, dichas sales son preparadas de manera convencional mediante el tratamiento de una solución o suspensión de una base libre de fórmula I con un equivalente molar de un ácido farmacéuticamente aceptable. Ejemplos representativos de ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados han sido descriptos anteriormente aquí.

Para la administración parenteral se pueden emplear soluciones de los compuestos de fórmula I en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o maní. Estas soluciones acuosas deberían estar convenientemente tamponadas, si es necesario, y en primer lugar debería convertirse el diluyente líquido en isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas resultan especialmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los compuestos de fórmula I pueden ser incorporados con facilidad en medios acuosos estériles conocidos usando técnicas estándares que los expertos en la técnica conocen.

Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o rellenos sólidos inertes, soluciones acuosas estériles y diversos solventes orgánicos. Ejemplos de portadores sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres de alquilo inferior de celulosa. Ejemplos de portadores líquidos incluyen, aunque sin limitaciones, jarabe, aceite de maní, aceite de olivo, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. De modo similar, el portador o diluyente pueden incluir algún material de liberación sostenida de los que se conocen en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solos o mezclados con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas mediante la combinación de los compuestos de fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable se administran sin inconvenientes en una variedad de formas de dosificación adecuadas para las vías de administración divulgadas. Las formulaciones pueden ser presentadas de modo conveniente en forma de dosificación unitaria según los métodos habituales de la técnica farmacéutica.

Las formulaciones de la presente invención que resultan adecuadas para la administración oral pueden ser presentadas en forma de unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos, que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y opcionalmente un excipiente adecuado. Además, las formulaciones oralmente posibles pueden estar en forma de polvo o gránulos, solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite.

Si se emplea un portador sólido para la administración oral, la preparación puede ser fraccionada, colocada en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o granulado o puede estar en forma de trocisco o pastilla. La cantidad de portador sólido variará ampliamente pero dentro de márgenes de

aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g por unidad de dosis. Si se usa un portador líquido, la preparación puede tener la forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

- 5 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser preparadas según los métodos convencionales de la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar comprimidos mezclando el ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes comunes y a continuación comprimir la mezcla en una máquina convencional para formación de comprimidos. Ejemplos de adyuvantes o
- 10 diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de papa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas, y similares. Cualquier otro adyuvante o aditivo utilizado habitualmente para estos fines, tales como colorantes, saborizantes, conservantes, etc., podrán ser empleados con la condición de que sean compatibles con los ingredientes activos.

15

Cantidad terapéuticamente eficaz

- En el contexto de la presente, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una determinada
- 20 enfermedad y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para conseguir este objetivo es definida como "cantidad terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para cada fin dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión así como del peso y el estado de salud general del sujeto. Se advertirá que la
- 25 determinación de una dosis apropiada es factible a través de experimentación rutinaria, construyendo una matriz de valores y evaluando distintos puntos de la

matriz, conocimientos estos que están dentro del rango de habilidades comunes de un médico con experiencia.

En el contexto de la presente, los términos "tratamiento" y "tratar" se refieren al manejo y cuidado de un paciente, con el fin de combatir una condición, tal como una enfermedad o trastorno. Se hace constar que el término incluye todo el espectro de tratamientos para una condición dada que sufre un paciente, tal como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, para retardar el progreso de la enfermedad, trastorno o condición, para aliviar o disminuir los síntomas y complicaciones, y/o para curar o eliminar la enfermedad, trastorno o condición, así como para prevenir la afección, donde prevención es la manera de indicar el manejo y cuidado de un paciente con la finalidad de combatir la enfermedad, condición o trastorno, e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir el inicio de los síntomas o complicaciones. A pesar de todo, los tratamientos profilácticos (preventivos) y terapéuticos (curativos) son dos aspectos separados de la invención. El paciente que recibirá tratamiento es de preferencia un mamífero, en particular un ser humano.

Tratamiento de trastornos

Como ya se indicó más arriba, los compuestos de fórmula I son Inhibidores de la enzima PDE10A y como tales son útiles en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados.

La invención proporciona entonces un compuesto de fórmula I o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de aquel, así como una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto, para usar en el

tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, trastorno psiquiátrico o adicción a sustancias en humanos.

En una forma de realización de la presente invención, el trastorno o condición neurodegenerativos supone la neurodegeneración de las neuronas
5 espinales medianas del cuerpo estriado en un humano. En una forma de realización específica de la presente invención, el trastorno o condición neurodegenerativos es la enfermedad de Huntington. En una forma de realización adicional, el trastorno es disquinesia asociada a terapia agonista de dopamina.

En una forma de realización, el trastorno psiquiátrico se selecciona del
10 grupo integrado por esquizofrenia, por ejemplo del tipo paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo del tipo delusorio o del tipo depresivo; trastorno delusorio; trastorno sicótico inducido por sustancias, por ejemplo psicosis inducida por alcohol, anfetamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides, o
15 fenciclidina; trastorno de personalidad del tipo paranoide; y trastorno de personalidad del tipo esquizoide.

Esta invención proporciona además un método para tratar una adicción a sustancias, por ejemplo una adicción al alcohol, a las anfetaminas, a la cocaína, o a los opiatos, en un humano, método que comprende la administración a dicho
20 humano de una cantidad de un compuesto de fórmula I efectivo para tratar la adicción, tal como la adicción a sustancias.

El término "adicción a sustancias", en este contexto, se refiere a un deseo anormal por una droga y se caracteriza en general por disturbios motivacionales tales como una compulsión a tomar la droga deseada y episodios de intenso
25 deseo por la droga.

Otros trastornos que pueden ser tratados de acuerdo con la presente invención son los trastornos obsesivos/compulsivos, la diabetes mellitus no

dependiente de insulina (DMNDI) y el síndrome de Tourette, y otros trastornos caracterizados por "tics", así como el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH).

Los compuestos de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables
5 pueden usarse en combinación con uno o varios otros fármacos (incluso agente antipsicótico típico y atípico) en el tratamiento de enfermedades o condiciones para las que los compuestos de la presente invención tienen utilidad, donde la combinación de los fármacos resulta más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos por sí solo. Por otra parte, los compuestos de la presente invención
10 pueden ser usados en combinación con uno o varios otros fármacos que tratan, previenen, controlan, mejoran o reducen el riesgo de efectos secundarios o toxicidad de los compuestos de la presente invención. Las combinaciones, usos y métodos de tratamiento de la invención también pueden aportar ventajas en el tratamiento de pacientes que no responden adecuadamente o que son
15 refractarios a otros tratamientos conocidos.

Estos otros fármacos pueden ser administrados por una vía y en una cantidad que es la utilizada habitualmente con ellos, en forma simultánea o secuencial con los compuestos de la presente invención. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que
20 contienen uno o varios otros ingredientes activos, además de los compuestos de la presente invención. Las combinaciones pueden ser administradas como parte de un producto combinado de formas de dosis unitarias, o como un kit o protocolo de tratamiento donde se administran uno o varios fármacos adicionales en formas de dosis separadas como parte de un régimen de tratamiento.

25 El término "agente neuroléptico " en este contexto se refiere a fármacos que tienen sobre la cognición y el comportamiento, el efecto de los fármacos de agentes antipsicóticos que reducen la confusión, los delirios, las alucinaciones, y la

agitación psicomotora en los pacientes con psicosis. También conocidos como tranquilizantes mayores y fármacos antisicóticos, los agentes neurolépticos incluyen, aunque sin limitaciones: fármacos antisicóticos típicos, incluidas las fenotiazinas, divididas a su vez en alifáticas, piperidinas, y piperazinas, tioxantenos (p. ej., cisordinol), butirofenonas (p. ej., haloperidol), dibenzoxazepinas (p. ej., loxapina), dihidroindolonas (p. ej., molindona), difenilbutilpiperidinas (p. ej., pimozida), y fármacos antisicóticos atípicos, que incluyen los bencisoxazoles (p. ej., risperidona), sertindol, olanzapina, quetiapina, osanetant y ziprasidona.

- 10 Agentes neurolépticos particularmente preferidos para usar en la invención son sertindol, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona y osanetant.

En este contexto, y salvo indicación contraria, un "trastorno o condición neurodegenerativos" se refiere a un trastorno o condición provocados por la disfunción y/o muerte de neuronas del sistema nervioso central. El tratamiento de estos trastornos y condiciones puede ser facilitado por la administración de un agente que previene la disfunción o muerte de neuronas que están en riesgo en estos trastornos o condiciones y/o incrementa la función de las neuronas dañadas o sanas con un alcance tal que se compensa la pérdida de función causada por la disfunción o muerte de las neuronas en riesgo. El término "agente neurotrófico" en este contexto se refiere a una sustancia o agente que tiene algunas de estas propiedades o todas ellas.

Todas las referencias, incluidas las publicaciones, solicitudes de patente y patentes, citadas en este documento quedan incorporadas de este modo como referencia en su totalidad y con la misma fuerza que si se hubiera indicado específica e individualmente la incorporación de cada una de ellas por separado

como referencia en la presente y estuvieran expuestas en su totalidad (con el máximo alcance permitido por la ley).

Los encabezados y los subencabezados se utilizan en este documento solo por conveniencia y no deben interpretarse como limitadores de la invención en
5 ningún sentido.

El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje ejemplificativo (que incluye las expresiones “por ejemplo”, “p. ej.”, y “como tales”) en la presente memoria descriptiva tiene la mera intención de ilustrar mejor la invención, y no plantea una limitación del alcance de la invención, salvo indicación contraria.

10 La mención e incorporación de documentos de patente en esta solicitud se hace meramente por conveniencia y no refleja ningún viso de validez, patentabilidad y/o ejecutabilidad de tales documentos de patente.

La presente invención incluye todas las modificaciones y equivalentes del tema objeto de las reivindicaciones anexas a este documento, en el grado
15 permitido por la ley de aplicación.

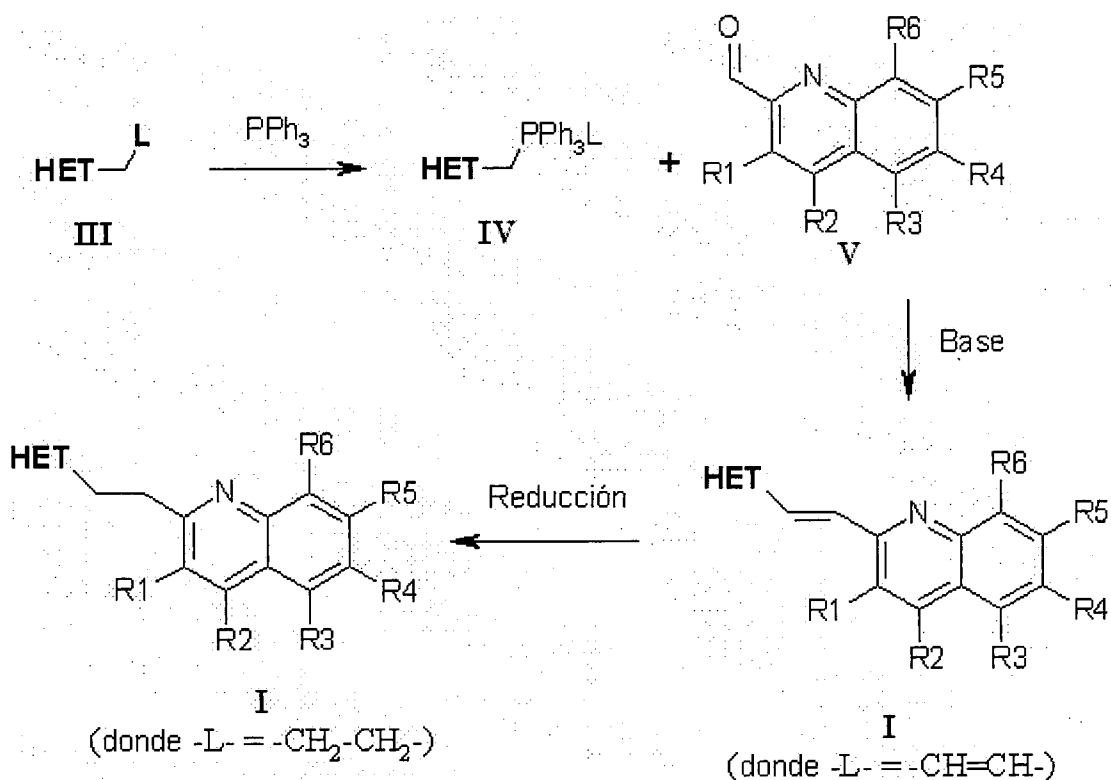
La invención revelada aquí quedará mejor ilustrada a la luz de los siguientes ejemplos no limitativos.

Sección experimental

20 Preparación de los compuestos de la invención

Los compuestos de la fórmula general I de la invención pueden ser preparados como se describe en los siguientes esquemas de reacción.

Los compuestos de fórmula I, donde L es $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ pueden ser preparados siguiendo la secuencia de reacción ilustrada en el Esquema 1.



Esquema 1.

Específicamente, los compuestos de fórmula I, donde L es -CH₂-CH₂-,
 5 pueden ser preparados por la reducción de un alqueno de fórmula I, donde L es -
 CH=CH-, por hidrogenación usando un catalizador de metales de transición, tal
 como paladio metálico, junto con una fuente de hidrógeno, tal como gas
 hidrógeno, carbonato de hidrógeno y amonio, o ciclohexadieno. Dichos alquenos
 de fórmula I, donde L es -CH=CH-, pueden ser preparados por reacción de Wittig
 10 entre una sal de fosfonio de fórmula IV y un aldehído de fórmula V en un solvente
 adecuado, tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base adecuada, tal
 como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Las sales de fosfonio de fórmula IV se
 consiguen sin problemas haciendo reaccionar compuestos de fórmula IV (ver
 Esquema 1 anterior) con trifenilfosfina, mediante métodos conocidos por los
 15 químicos con experiencia en la técnica, y según están descriptos, por ejemplo, en
 los documentos WO-2011072696, WO-2011072694 y WO-2009152825. Los

aldehídos de fórmula V se consiguen en el comercio o se obtienen con los métodos descritos en la literatura; véase, por ejemplo, Organometallics (2011), 30(5), 1008–1012, Journal of Medicinal Chemistry (2010), 53(24), 8663–8678. Chemical Communications (2010), 46(35), 6554–6556, Journal of Medicinal
5 Chemistry (2010), 53(5), Science of Synthesis (2005), 15 389–549. Journal of the Chemical Society (1932), Journal of the American Chemical Society (1941), 63 2654–5.

Métodos generales

10 Los datos analíticos de LC-MS se obtuvieron usando el método siguiente:

Método 111:

LC-MS se ejecutó en un aparato Sciex API150EX equipado con fuente de APPI operando en modo iónico positivo. La HPLC estaba compuesta por bombas Shimadzu LC10–ADvp LC, detector SPD–M20A PDA UV (operando a 254 nm) y
15 controlador de sistema Shimadzu CBM–20A. Se usó un automuestreador Gilson 215. El horno de columna era un Metalox modelo 200–C y la temperatura en la columna: 60°C. Inyector: Gilson modelo 841 (bucle de 1 microlitro).

El detector de ELS fue un Sedere Sedex 85.

Condiciones de LC: La columna era una Waters Symmetry C–18, 4,6 x 30
20 mm, 3,5 µm operando a 60 °C con 3,3 ml/min de un gradiente binario compuesto por Solvente A: 100% H₂O 0,05% TFA y Solvente B: 95% ACN 5% H₂O 0,035% TFA

Volumen de inyección: 10 µl (1 µl inyectado en la columna)

Gradiente: 10% B a 100% B en 2,4 min

25 10% B en 0,4 min

Tiempo total de corrida: 2,8 min

Método 131:

LC-MS se ejecutó en un aparato Sciex API150EX equipado con fuente de APPI operando en modo iónico positivo. La HPLC estaba compuesta por bombas Shimadzu LC10–ADvp LC, detector SPD–M20A PDA UV (operando a 254 nM) y controlador de sistema Shimadzu CBM–20A. Se usó un automuestreador Gilson 215. El horno de columna era un Jones Chromatography 7990R y la temperatura en la columna: 60°C.

El detector de ELS fue un Sedere Sedex 85.

Condiciones de LC: La columna era una Waters Symmetry C–18, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm operando a 60°C con 3,0 ml/min de un gradiente binario compuesto por Solvente A: H2O con 0,05% v/v de TFA y Solvente B: Metanol con 0,05% de TFA.

Volumen de inyección: 10 µl (1 µl inyectado en la columna)

Gradiente:

15	0,01 min	17% B (v/v)
	0,27 min	28% B (v/v)
	0,53 min	39% B (v/v)
	0,80 min	50% B (v/v)
	1,07 min	59% B (v/v)
20	1,34 min	68% B (v/v)
	1,60 min	78% B (v/v)
	1,87 min	86% B (v/v)
	2,14 min	93% B (v/v)
	2,38 min	100% B (v/v)
25	2,40 min	17% B (v/v)
	2,80 min	17% B (v/v)

Tiempo total de corrida: 2,8 min

Método 132

LC-MS se ejecutó en un aparato Sciex API150EX equipado con fuente de APPI operando en modo iónico positivo. La HPLC estaba compuesta por bombas Shimadzu LC10–ADvp LC, detector SPD–M20A PDA (operando a 254 nM) y controlador de sistema SCL–10A. Se usó un automuestreador Gilson 215. El horno de columna era un Jones Chromatography 7990R y el detector de ELS fue un Sedere Sedex 85.

Condiciones de LC: La columna era una Waters Symmetry C–18, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm operando a 60 °C con 2,5 ml/min de un gradiente binario compuesto por agua + 0,05% de TFA (A) y Metanol + 0,05% de TFA (B).

Gradiente:	0,01 min	5% B
	2,38 min	100% B
	2,40 min	5% B
	2,80 min	5% B

Tiempo total de corrida: 2,8 minutos

Método 350

LC-MS se ejecutó en un aparato Sciex API300 equipado con fuente de APPI operando en modo iónico positivo. La UPLC era Waters Aquity que incluía un administrador de columnas, distribuidor de solventes binario, organizador de muestras, detector de PDA (operando a 254 nM) y detector de ELS.

Condiciones de LC: La columna era una Waters Aquity UPLC BEH C–18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm operando a 60 °C con 1,2 ml/min de un gradiente binario compuesto por agua + 0,05% de TFA (A) y 95% de acetonitrilo que contenía 5% de agua + 0,03% de TFA (B).

	Gradiente:	Tiempo (min)	%B
		0,00	10,0
		1,00	100,0
		1,01	10,0
5		1,15	10,0

Tiempo total de corrida: 1,15 min

La purificación por LC-MS preparativa se ejecutó en un instrumento PE Sciex API 150EX con ionización química con presión atmosférica. Columna: 50 X 20 mm YMC ODS-A con 5 micro m de tamaño de partícula; Método: Elución de gradiente lineal con A:B = 80:20 a 0:100 en 7 minutos y con una velocidad de flujo de 22,7 ml/minuto. La recolección de las fracciones se realizó por detección con MS con división de corriente.

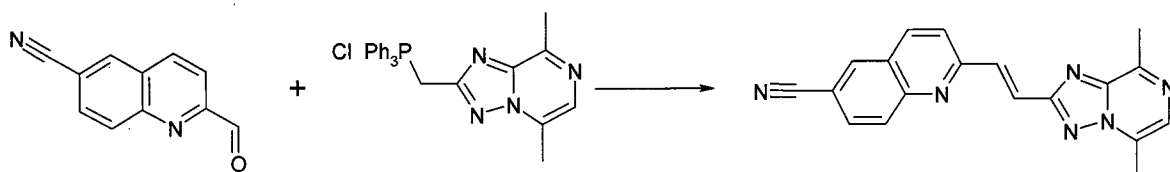
Los espectros de ¹H RMN fueron registrados a 500,13 MHz en un instrumento Bruker Avance AV500 o a 600,16 MHz en un instrumento Bruker Avance Ultrashield plus. Se usó TMS como estándar interno de referencia. Los valores de desplazamiento químico están expresados en ppm. Para la multiplicidad de señales de RMN se usaron las siguientes abreviaturas: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuartete, qui = quintete, h = heptete, dd = doble doblete, dt = doble triplete, dc = doble cuartete, td = triplete de dobletes, tt = triplete de tripletes, m = multiplete, s ancho = singlete ancho y ancho = señal ancha.

Las abreviaturas se apegan a la guía de estilos de la Sociedad Americana de Química (ACS): "The ACS Styleguide – A manual for authors and editors", Janet S. Dodd, Ed. 1997, ISBN: 0841234620

Preparación de compuestos intermedios

Las sales de fosfonio de fórmula IV que se muestran en el Esquema 1 se obtienen fácilmente haciendo reaccionar compuestos de fórmula IV (ver el Esquema 1 anterior) con trifenilfosfina según los métodos conocidos por las personas con experiencia en la técnica química y tal cual están descriptos, por ejemplo, en los documentos WO-2011072696, WO-2011072694 y WO-2009152825. Los aldehídos de fórmula V son de circulación comercial o se consiguen con métodos descriptos en la literatura como, por ejemplo, en Organometallics (2011), 30(5), 1008–1012, Journal of Medicinal Chemistry (2010), 53(24), 8663–8678. Chemical Communications (2010), 46(35), 6554–6556, Journal of Medicinal Chemistry (2010), 53(5), Science of Synthesis (2005), 15 389–549. Journal of the Chemical Society (1932), Journal of the American Chemical Society (1941), 63 2654–5.

2-[(E)-2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-quinolin-6-carbonitrilo



A una suspensión de (5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilmetil)-trifenil-fosfonio; cloruro (0,222 g, 0,483 mmol) y 2-formil-quinolin-6-carbonitrilo (80 mg, 0,4 mmol) en tetrahidrofurano seco (6 ml, 80 mmol) se agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (66 uL, 0,44 mmol) (la mezcla de reacción se vuelve ligeramente amarilla por un momento y la precipitación cambia el carácter) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón hasta el día siguiente. La mezcla fue pasada por el rotavapor y se evaporó el THF. El sólido fue disuelto en DCM y se cromatografió sobre gel de sílice (0–30%

MeOH en EtOAc). Producto puro 2-[(E)-2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-quinolin-6-carbonitrilo precipitado en una de las fracciones (10): aislado por filtración. Rendimiento: 6 mg de sólido blanco.

Los siguientes compuestos intermedios se hicieron de idéntico modo:

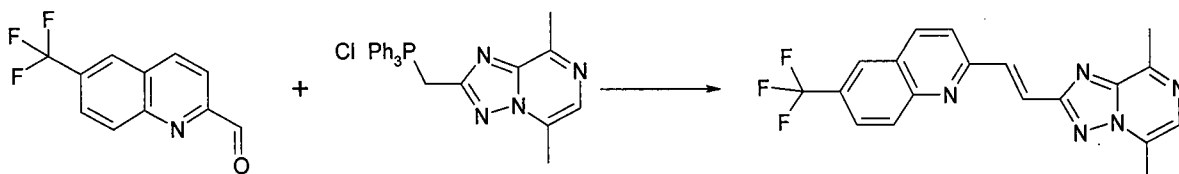
- 5 2-[2-(5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-vinil]-quinolina
- 2-[2-(5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-vinil]-quinolina
- 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-quinolina
- 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-quinolina
- 2-[2-(5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-vinil]-6-metoxi-quinolina
- 10 2-[2-(8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-vinil]-quinolina
- 2-[2-(8-etil-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-vinil]-6-fluoro-quinolina
- 6-fluoro-2-[2-(8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-vinil]-quinolina
- 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-vinil]-quinolina
- 2-[2-(6-fluoro-quinolin-2-il)-vinil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol
- 15 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-4-metil-quinolina
- 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-4-metoxi-quinolina
- 4-metoxi-2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-vinil]-quinolina
- 4-metoxi-2-[2-(8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-vinil]-quinolina
- 4-metil-2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-vinil]-quinolina
- 20 2-[2-(8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-vinil]-4-metil-quinolina
- 4-cloro-8-fluoro-2-[(E)-2-(8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-vinil]-quinolina
- 8-fluoro-2-[2-(8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-vinil]-quinolina
- 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-7-fluoro-quinolina
- 25 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-6-fluoro-quinolina
- 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-6-fluoro-quinolina
- 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-4-fluoro-quinolina

- 2-[(E)-2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-6-fluoro-quinolina
- 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-7-fluoro-4-metoxi-quinolina
- 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-7-fluoro-quinolin-4-ol
- 5 2-[(E)-2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-7-trifluorometil-quinolina
- 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-6-fluoro-4-metoxi-quinolina
- 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-7-trifluorometil-quinolina
- 10 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-6-fluoro-quinolin-4-ol
- 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-5-fluoro-quinolina
- 7-cloro-2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-quinolina
- 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il)-vinil]-6-isopropil-quinolina
- 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-5,7-difluoro-quinolina
- 15 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-5,6,8-trifluoro-quinolina
- 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-6,8-difluoro-quinolina
- 6-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolina
- 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-6-fluoro-8-metil-quinolina
- 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-6-fluoro-7-metil-quinolina
- 20 6-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-2,2-difluoro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolina
- 7-cloro-2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-quinolin-6-carbonitrilo
- 7-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-2,3-dihidro-
- 25 [1,4]dioxino[2,3-g]quinolina
- 6-cloro-2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-quinolina
- 6-cloro-2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-8-fluoro-quinolina

8-cloro-2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-6-metil-quinolina
5,7-dicloro-2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-quinolina

Preparación de compuestos de la invención

5 Ejemplo 1: 2-[(E)-2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-6-trifluorometil-quinolina



10 A una solución de (5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilmetil)-trifenil-fosfonio; cloruro (0,48 g, 1,0 mmol) y 6-trifluorometil-quinolin-2-carbaldehído (0,24 g, 1,0 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (25 ml, 320 mmol) se agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,16 ml, 1,0 mmol) (la mezcla de reacción se hace más oscura) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente
15 bajo una atmósfera de argón de un día para el siguiente. La mezcla de reacción mostró precipitación al día siguiente.

Se separó la precipitación por filtración. Se lavó con agua y éter dietílico. Se secó al vacío sobre filtro, luego al vacío durante 2 horas a 60°C. La torta de filtro proporcionó un sólido blanco que contenía el producto final 2-[(E)-2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-6-trifluorometil-quinolina. LC-MS:
20 m/z = 369,7 (MH⁺). Tr = 1,96 min, método = 131.

Los siguientes compuestos se hicieron de idéntico modo:

2-[(E)-2-(5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-vinil]-quinolina LC-MS: m/z = 301,1 (MH⁺). Tr = 0,55 min, método = 111

2-[(E)-2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-6-trifluorometoxi-quinolina LC-MS: m/z = 386,1, Tr = 1,97 min, método = 131

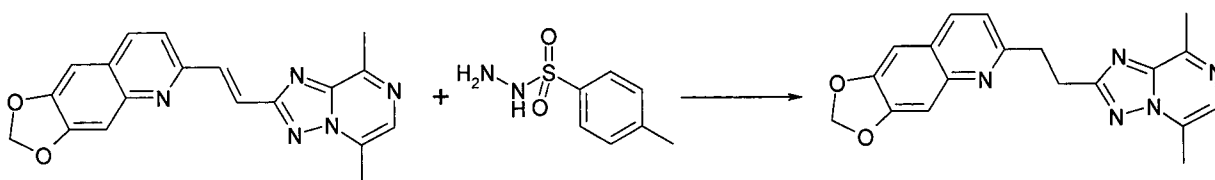
5 2-[(E)-2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-6-ciano-quinolina LC-MS: m/z = 327,3, Tr = 1,97 min, método = 131

2-[(E)-2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-7-metoxi-quinolina LC-MS: m/z = 332,1, Tr = 1,22 min, método = 131

2-[(E)-2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-5-metoxi-quinolina LC-MS: m/z = 332,2, Tr = 1,41 min, método = 131

10

Ejemplo 2: 6-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-1,3-dioxolo[4,5-g]quinolina



15

Se disolvió 6-[(E)-2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-1,3-dioxolo[4,5-g]quinolina (0,183 g, 0,530 mmol) en N,N-dimetilformamida (11 ml, 140 mmol). [B] Se agregó p-toluensulfonilhidrazida (0,296 g, 1,59 mmol; Proveedor = Avocado) y la reacción fue agitada a 130 °C bajo una atmósfera de argón hasta el día siguiente. Se hizo la LCMS y mostró una conversión casi completa. Se agregó 0,100 g [B] a la mezcla y se agitó 2 días a 130 °C.

Se evaporó la DMF. Se disolvió el sólido en 50 ml de EtOAc y se extrajo con 2 x 25 ml de NaHCO₃ sat. y se lavó con 50 ml de salmuera. La fase orgánica fue pasada por el rotavapor y cromatografiada sobre gel de sílice usando EtOAc:heptano (1:1) y luego 0-30% de MeOH en EtOAc. Rendimiento: 40 mg de sólido. LC-MS: m/z = 348,4 (MH⁺). Tr = 0,34 min, método = 350.

25

Los siguientes compuestos fueron preparados de idéntico modo:

2-[2-(5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-etil]-quinolina LC-MS: m/z = 303,4 (MH⁺). Tr = 0,34 min, método = 111

5 2-[2-(5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-quinolina LC-MS: m/z = 304,3 (MH⁺). Tr = 0,46 min, método = 111

2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-quinolina LC-MS: m/z = 304,3 (MH⁺). Tr = 0,61 min, método = 131

2-[2-(5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-etil]-6-metoxi-quinolina LC-MS: m/z = 334,5 (MH⁺). Tr = 0,62 min, método = 131

10 2-[2-(8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-quinolina LC-MS: m/z = 319,1 (MH⁺). Tr = 0,71 min, método = 131

2-[2-(8-etil-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-6-fluoro-quinolina LC-MS: m/z = 335,2 (MH⁺). Tr = 1,12 min, método = 131

15 6-fluoro-2-[2-(8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-quinolina LC-MS: m/z = 337,5 (MH⁺). Tr = 0,96 min, método = 131

2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-quinolina LC-MS: m/z = 303,5 (MH⁺). Tr = 0,76 min, método = 131

2-[2-(6-fluoro-quinolin-2-il)-etil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol LC-MS: m/z = 323,1 (MH⁺). Tr = 0,41 min, método = 350

20 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-4-metil-quinolina LC-MS: m/z = 318,2 (MH⁺). Tr = 0,83 min, método = 131

2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-4-metoxi-quinolina LC-MS: m/z = 334,5 (MH⁺). Tr = 0,9 min, método = 131

25 4-metoxi-2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-quinolina LC-MS: m/z = 319,2 (MH⁺). Tr = 0,93 min, método = 131

4-metoxi-2-[2-(8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-quinolina LC-MS: m/z = 349,1 (MH⁺). Tr = 1,01 min, método = 131

- 4-metil-2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-quinolina LC-MS: m/z = 303,4 (MH⁺). Tr = 0,85 min, método = 131
- 2-[2-(8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-4-metil-quinolina LC-MS: m/z = 333,2 (MH⁺). Tr = 0,95 min, método = 131
- 5 4-cloro-8-fluoro-2-[(E)-2-(8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-vinil]-quinolina LC-MS: m/z = 369,2 (MH⁺). Tr = 1,98 min, método = 131
- 8-fluoro-2-[2-(8-metoxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-quinolina LC-MS: m/z = 337,5 (MH⁺). Tr = 1,32 min, método = 131
- 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-7-fluoro-quinolina
10 LC-MS: m/z = 321,8 (MH⁺). Tr = 0,43 min, método = 350
- 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-6-fluoro-quinolina LC-MS: m/z = 322,1 (MH⁺). Tr = 0,44 min, método = 350
- 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-4-fluoro-quinolina LC-MS: m/z = 321,9 (MH⁺). Tr = 0,44 min, método = 350
- 15 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-7-fluoro-4-metoxi-quinolina LC-MS: m/z = 352,3 (MH⁺). Tr = 0,87 min, método = 131
- 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-7-fluoro-quinolin-4-ol LC-MS: m/z = 338,4 (MH⁺). Tr = 1,08 min, método = 131
- 2-[(E)-2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-7-trifluorometil-quinolina LC-MS: m/z = 370,2 (MH⁺). Tr = 0,79 min, método = 350
20
- 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-6-fluoro-4-metoxi-quinolina LC-MS: m/z = 352,3 (MH⁺). Tr = 0,9 min, método = 131
- 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-7-trifluorometil-quinolina LC-MS: m/z = 372,3 (MH⁺). Tr = 0,61 min, método = 350
- 25 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-6-fluoro-quinolin-4-ol LC-MS: m/z = 338,1 (MH⁺). Tr = 1,05 min, método = 131

- 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-5-fluoro-quinolina
LC-MS: m/z = 322,1 (MH⁺). Tr = 1,25 min, método = 131
- 7-cloro-2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-quinolina
LC-MS: m/z = 338,3 (MH⁺). Tr = 1,82 min, método = 132
- 5 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il)-etil]-6-isopropil-
quinolina LC-MS: m/z = 346,2 (MH⁺). Tr = 0,47 min, método = 350
- 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-5,7-difluoro-
quinolina LC-MS: m/z = 339,8 (MH⁺). Tr = 0,57 min, método = 350
- 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-5,6,8-trifluoro-
10 quinolina LC-MS: m/z = 358,4 (MH⁺). Tr = 0,67 min, método = 350
- 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-6,8-difluoro-
quinolina LC-MS: m/z = 339,7 (MH⁺). Tr = 0,6 min, método = 350
- 6-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-[1,3]dioxolo[4,5-
g]quinolina LC-MS: m/z = 348,4 (MH⁺). Tr = 0,34 min, método = 350
- 15 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-6-fluoro-8-metil-
quinolina LC-MS: m/z = 336,3 (MH⁺). Tr = 0,57 min, método = 350
- 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-6-fluoro-7-metil-
quinolina LC-MS: m/z = 336,3 (MH⁺). Tr = 0,41 min, método = 350
- 6-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-2,2-difluoro-
20 [1,3]dioxolo[4,5-g]quinolina LC-MS: m/z = 384,2 (MH⁺). Tr = 1,6 min, método =
131
- 7-cloro-2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-quinolin-
6-carbonitrilo LC-MS: m/z = 363,2 (MH⁺). Tr = 1,61 min, método = 131
- 7-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-2,3-dihidro-
25 [1,4]dioxino[2,3-g]quinolina LC-MS: m/z = 362,3 (MH⁺). Tr = 0,82 min, método =
131

6-cloro-2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-quinolina
LC-MS: m/z = 338,3 (MH⁺). Tr = 1,31 min, método = 131

6-cloro-2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-8-fluoro-
quinolina LC-MS: m/z = 356,2 (MH⁺). Tr = 1,72 min, método = 131

5 8-cloro-2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-6-metil-
quinolina LC-MS: m/z = 352,4 (MH⁺). Tr = 1,7 min, método = 131

5,7-dicloro-2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-
quinolina LC-MS: m/z = 372,0 (MH⁺). Tr = 2,01 min, método = 131

Pruebas farmacológicas

10 **Enzima PDE10A**

La enzima activa PDE10A se prepara de varias maneras para su uso en ensayos con PDE (Loughney, K. *et al. Gene* **1999**, 234, 109–117; Fujishige, K. *et al. Eur J Biochem.* **1999**, 266, 1118–1127 y Soderling, S. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.* **1999**, 96, 7071–7076). La PDE10A puede expresarse como proteínas de longitud completa o como proteínas truncadas, siempre que expresen el dominio catalítico. La PDE10A puede prepararse en distintos tipos de células, por ejemplo células de insectos o *E. coli*. Un ejemplo de un método adecuado para obtener PDE10A catalíticamente activa es el siguiente: Se amplifica el dominio catalítico de PDE10A humana (aminoácidos 440–779 de la secuencia con el número de acceso NP 006652) a partir de ARN total de cerebro humano total mediante RT-PCR convencional y se clona en los sitios BamH1 y Xho1 del vector pET28a (Novagen). La expresión en *coli* se realiza de acuerdo con protocolos estándares. En pocas palabras, se transforman los plásmidos de expresión en la cepa BL21(DE3) de *E. coli*, y se dejan crecer cultivos de 50 ml inoculados con las células hasta un OD600 de 0,4–0,6 antes de inducir la expresión de la proteína con IPTG 0,5 mM. Tras la inducción, las células son incubadas de un día para el otro a temperatura ambiente, luego de lo cual se cosechan las células por

centrifugación. Las células que expresan PDE10A son resuspendidas en 12 ml de (TRIS-HCl-pH 8,0 50 mM, MgCl₂ 1 mM e inhibidores de proteasa). Las células son lisadas por ultrasonido y cuando ya se han lisado todas las células, se añade TritonX100 de acuerdo con los protocolos de Novagen. La PDE10A se purifica
5 parcialmente sobre Q-sefarosa y las fracciones más activas se agrupan en común.

Ensayo de inhibición de PDE10A

Un ensayo con PDE10A puede efectuarse, por ejemplo, de la manera siguiente: El ensayo se realiza en muestras de 60 uL que contienen una cantidad
10 fija de la enzima PDE de interés (suficiente para convertir 20–25% del sustrato nucleotídico cíclico), un tampón (HEPES7,6 50 mM; MgCl₂ 10 mM; 0,02% Tween20), 0,1 mg/ml de BSA, 225 pCi de sustrato nucleotídico cíclico etiquetado con ³H, cAMP etiquetado con tritio hasta una concentración final de 5 nM y distintas cantidades de inhibidores. Las reacciones comienzan al agregarse el
15 sustrato nucleotídico cíclico, y se permite la continuación de las reacciones durante una hora a temperatura ambiente antes de finalizarlas mezclándolas con 15 uL de perlas para SPA de silicato de itrio a razón de 8 mg/ml (Amersham). Se deja decantar las perlas durante una hora en la oscuridad antes de hacer el recuento de las placas en un contador Wallac 1450 Microbeta. La señal medida
20 puede ser convertida en actividad respecto de un control sin inhibir (100%) y los valores de IC₅₀ pueden ser calculados usando la extensión Xlfit de EXCEL.

Hiperactividad inducida por fenciclidina (PCP)

Se usan ratones macho (NMRI, Charles River) de 20–25 g de peso. En cada grupo se ubican ocho ratones que reciben el compuesto de prueba (5
25 mg/kg) más PCP (2,3 mg/kg) incluyendo los grupos de control paralelos que reciben el vehículo del compuesto de prueba más PCP o inyecciones con

vehículo solamente. El volumen de inyección es de 10 ml/kg. El experimento se realiza en condiciones de luz normal en un cuarto aislado. La sustancia de prueba es inyectada por os 60 min antes de la inyección de PCP, que se administra por vía subcutánea.

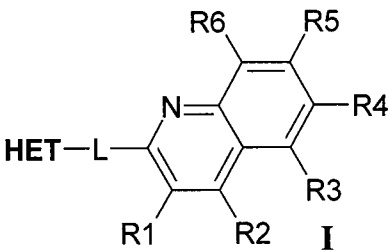
- 5 Inmediatamente después de la inyección de PCP, los ratones son colocados individualmente en jaulas especiales diseñadas para pruebas (20 cm x 32 cm). La actividad es medida con 5X8 fuentes de luz infrarroja y fotocélulas separadas a 4 cm entre sí. Los rayos de luz atraviesan la jaula 1,8 cm por encima del fondo de la jaula. El registro de una cuenta de motilidad requiere de la
- 10 interrupción de los rayos de luz adyacentes, evitándose así el recuento inducido por movimientos estacionarios de los ratones.

- La motilidad es registrada a intervalos de 5 min durante un lapso de 1 hora. El efecto del fármaco es calculado por los recuentos totales durante el periodo de evaluación del comportamiento hecho durante 1 hora, de la siguiente
- 15 manera:

- Como línea de base se toma la motilidad media inducida por el tratamiento con vehículo en ausencia de PCP. Así se calcula consiguientemente el 100 por ciento de efecto de la PCP como los recuentos totales de la motilidad menos la línea de base. La respuesta en los grupos que recibieron el compuesto de prueba
- 20 es determinada entonces por los recuentos de motilidad totales menos la línea de base, expresado esto en porcentaje del resultado similar registrado en el grupo control PCP paralelo. El porcentaje de respuestas es convertido a porcentaje de inhibición.

REIVINDICACIONES

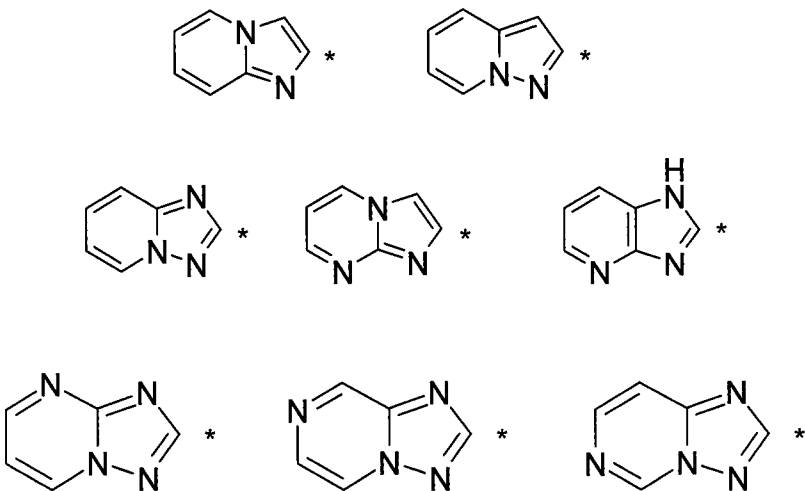
1. Un compuesto que tiene la estructura de fórmula I:



5

donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan en forma individual del grupo integrado por hidrógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆, halógeno, metilendioxi, difluormetilendioxi y etilendioxi,

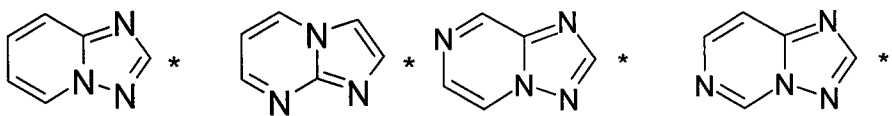
10 donde -L- es un conector seleccionado entre -CH₂-CH₂- y -CH=CH-
donde HET se selecciona del grupo integrado por



15 donde uno o varios de los hidrógenos unidos a carbono en el HET pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes R₇, R₈ y R₉ seleccionados de manera individual de alquilo C₁-C₆; halógeno; ciano, haloalquilo(C₁-C₆); arilo, alcoxi e hidroxialquilo C₁-C₆,
y donde * señala el punto de unión,

y sus tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables, y sus formas polimórficas.

- 2. El compuesto de la reivindicación 1 donde uno o varios de R1 a R6 se seleccionan del grupo integrado por alquilo C₁–C₃ sustituido con uno o varios F y alquilo C₁–C₃ no sustituido.
- 3. El compuesto de la reivindicación 1 donde uno o varios de R1–R6 se selecciona del grupo integrado por metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.
- 4. El compuesto de la reivindicación 1 donde uno o varios de R1–R6 se seleccionan del grupo integrado por flúor y cloro.
- 5. El compuesto de la reivindicación 1 donde –L– es –CH₂–CH₂–.
- 6. El compuesto de la reivindicación 1 donde –L– es –CH=CH–.
- 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde HET se selecciona del grupo integrado por



donde * señala el punto de unión.

- 8. El compuesto de la reivindicación 1 donde HET está sustituido con un sustituyente R7 seleccionado del grupo integrado por alquilo C₁–C₆, tal como metilo; halógeno, tal como cloro o bromo; ciano; haloalquilo(C₁–C₆), tal como trifluorometilo; arilo tal como fenilo; e hidroxialquilo C₁–C₆ tal como CH₂CH₂OH.
- 9. El compuesto de la reivindicación 1 u 8 donde HET está sustituido con dos sustituyentes R7 y R8 seleccionados en forma individual del grupo integrado por alquilo C₁–C₆, tal como metilo; halógeno, tal como cloro o bromo; ciano; haloalquilo(C₁–C₆), tal como trifluorometilo; arilo tal como fenilo; e hidroxialquilo C₁–C₆ tal como CH₂CH₂OH.

10. El compuesto de la reivindicación 1 u 8 donde HET está sustituido con tres sustituyentes R7, R8 y R9 seleccionados en forma individual del grupo integrado por alquilo C₁–C₆, tal como metilo; halógeno, tal como cloro o bromo; ciano; haloalquilo(C₁–C₆), tal como trifluorometilo; arilo tal como fenilo; e
5 hidroxialquilo C₁–C₆ tal como CH₂CH₂OH.

11. El compuesto de la reivindicación 1 u 8 donde HET no está sustituido.

12. El compuesto de la reivindicación 1 donde HET se selecciona del grupo integrado por (5,7–dimetil–imidazo[1,2-a]pirimidin–2–ilo), 5,7–dimetil–
10 [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin–2–ilo), (5,8–dimetil–[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin–2–ilo), (8–metoxi–5–metil–[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin–2–ilo) y 5,8–dimetil–[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin–2–ilo).

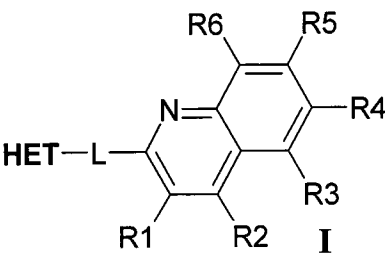
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar como medicamento.

15 14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1–12 y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 15. El uso del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1–12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico o neurodegenerativo.

RESUMEN

La presente invención proporciona derivados de quinolina de fórmula I que son inhibidores de la enzima PDE10A y, como tales, son útiles para tratar trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos. En especial, la invención proporciona compuestos que son altamente selectivos para PDE10 respecto de otros subtipos de PDE. La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención y métodos para tratar trastornos empleando los compuestos de la invención.



REPRESENTACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

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

H. LUNDBECK A/S

of / domiciliado (s) en 9, Ottiliavej, DK-2500,

Copenhagen, DENMARK

03003

06049

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; 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 tratare 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, 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, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; 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; 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 instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this / Dado y firmado hoy _____

11 June 1998

in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Meidahl Petersen

Signature

John Meidahl Petersen

Patent Department

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-1 (MINUTA N° 12.1.1.2.5)

144033 06 0001.2101 12.06.98 RA
60100-02364/98 200.00 K

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 430 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

56

La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

H. LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial.

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



Derechos: 200,- DKK.



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL

11 JUNIO 1998

POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

[Signature]
MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES



The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"H. LUNDBECK A/S"
Otteliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.



Copenhagen, 11th May 1998


Pia Sødequist

THE TRUE SIGNATURE OF


PIA SØDEQUIST

is hereby certified.

18 MAY 1998
FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.


KIMBLE BLISSART

4
5

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

C E R T I F I C A :

Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.


CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00
Derechos Consulares USD: 100.00



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

051248
Paula Rojas
CONFIRMA FIRMADO EN EL
DOCUMENTO DESEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL -1 PM 4:0

mlf
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

59

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)

Documento escrito en inglés y español por medio del cual H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMÁN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ. Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca.
(firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la existencia legal de la sociedad H. LUNDBECK A/S y su representante autorizado John Meidahn Petersen, expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) Ilse Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague,
Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el
19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

atestigua que

*"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca*

*del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el
14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472
en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida
con responsabilidad limitada, existe legalmente como una
Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente
registrada y constituida bajo las disposiciones de la
Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca.*

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE,
DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo
de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

N° 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague,
Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard,
el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. N° 051248. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

COLO: 3003-801-001-0

WPCL3003- ID # 19

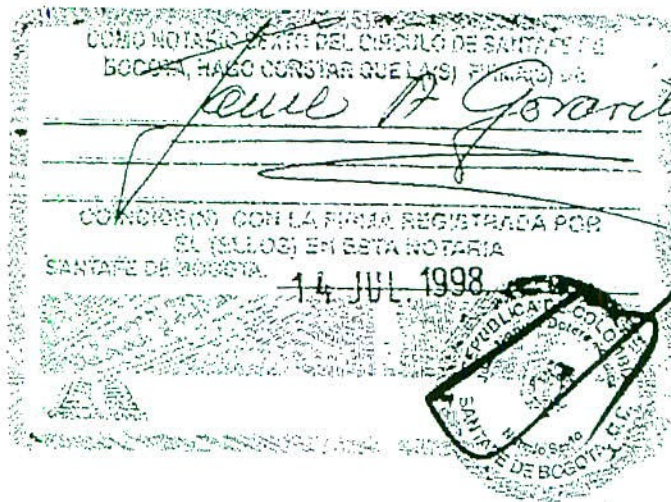
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
054833
Cuya firma aparece en el
documento de empena
las funciones indicadas

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL 14 PM 12:18

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Des 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA



NOTARIA AMPLIADA
133330 01340300
013403 23010303 24J

6842J

23010303 24J
013403 23010303 24J

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el : 11/06/1998

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 22 OCT 2009
Ante mí AMPARO QUINTERO SANCHEZ,
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Comparado(s) en: Enito Fajardo
Williamson y Luz Clemencia
Díaz de Róz
Quien(es) exhibió(ron) la(s) C.C.
CC 438049 TP 3429
CC 35456344 TP 23555
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Enito Fajardo
Luz Clemencia Díaz de Róz



TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL REALIZADA POR MELISSA AGUDELO MAGALHAES
DEL SIGUIENTE DOCUMENTO, ESCRITO ORIGINALMENTE EN INGLÉS.

No. de Expediente: 0774-WO-PCT

CESIÓN

CONSIDERANDO QUE nosotros/yo:

Jan Kehler, residente actualmente en Nymøllevej 28, DK-2800 Lyngby, Dinamarca; y

Jacob Nielsen, residente actualmente en Bodilsgade 2, 4.th., DK-1732 København V, Dinamarca; y

Ask Püsch, residente actualmente en Harsdorffsvej 7 A, 4.tv., DK-1874 Frederiksberg C, Dinamarca; y

John Paul Kilburn, residente actualmente en Kærsgårdvej 7, DK-4690 Haslev, Dinamarca; y

Morten Langgård, residente actualmente en Rågevej 20, DK-2600 Glostrup, Dinamarca;

en adelante conocidos como el o los CEDENTE(S), he/hemos realizado una nueva invención titulada

“Derivados de quinolina como inhibidores de la enzima PDE10A”

para la cual se presentó la Solicitud de Patente Internacional No. PCT/EP2012/076590 el 21 de diciembre de 2012;

CONSIDERANDO QUE H. Lundbeck A/S, una compañía danesa, con sede principal en Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Dinamarca, en adelante conocida como el CESIONARIO, desea obtener la totalidad de los intereses, derechos y títulos sobre dicha solicitud;

“...AHORA BIEN, por contraprestación válida y onerosa, [yo/nosotros], el o los CEDENTE(S), por medio de la presente cedemos, transferimos y traspasamos al CESIONARIO, sus respectivos sucesores, representantes legales y cesionarios, la totalidad de los derechos, títulos e intereses en los siguientes en todo país y/o región:

- a) la Solicitud, todas las solicitudes correspondientes, incluyendo mas no limitado a las solicitudes divisionales, continuaciones de las mismas, todos los Títulos de Patente que puedan ser concedidos a partir de la misma, y todas las reemisiones, reexaminaciones y extensiones de la misma,
- b) y todas las solicitudes de Títulos de Patente que puedan ser presentadas a partir de este momento para mejorías y todos los Títulos de Patente que puedan ser concedidos para mejorías en todos los países y/o regiones y todas las reemisiones, reexaminaciones y extensiones de los mismos;

Y POR MEDIO DE LA PRESENTE [YO/NOSOTROS] reconocemos que esta cesión incluye el derecho de que el CESIONARIO solicite y obtenga todo y cualquier Título de Patente, y que se concedan dichos Títulos de Patente a nombre del mismo CESIONARIO.

Y POR MEDIO DE LA PRESENTE [YO/NOSOTROS] declaramos que yo/nosotros tenemos todo el derecho a ceder, transferir y traspasar la totalidad de los intereses, derechos y títulos cedidos por la presente, y que no he/hemos firmado ni firmaré/firmaremos ningún acuerdo que entre en conflicto con la presente.

Y POR MEDIO DE LA PRESENTE [YO/NOSOTROS] reconocemos el deber de revelar a la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos toda la información que sea objeto de patentabilidad, conforme definido en 37 CFR §1.56 y de revelar a la Oficina de Patentes de las otras jurisdicciones todo el material relevante, conforme requerido por sus Leyes de Patente.

Y POR MEDIO DE LA PRESENTE [YO/NOSOTROS] también acordamos que en todos los países y regiones, y en relación con la Solicitud y cualquier mejora:

- a) comunicaremos al CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios todo hecho que me/nos sea notificado;
- b) testificaremos en todo procedimiento legal,
- c) firmaremos todos los documentos legales,
- d) prestaremos todos los juramentos correspondientes,
- e) y generalmente ayudaremos al CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios a obtener y hacer cumplir la protección de patente correspondiente.

Y POR MEDIO DE LA PRESENTE [YO/NOSOTROS] reconocemos que la presente Cesión no involucra el pago de ninguna remuneración superior a DKK 10,000.

Valby, 21 de marzo de 2014 Lugar y fecha	(Firma ilegible) Jan Kehler
Valby, 03 de abril de 2014 Lugar y fecha	(Firma ilegible) Jacob Nielsen
Valby, 25 de marzo de 2014 Lugar y fecha	(Firma ilegible) Ask Püsch
Valby, 21 de marzo de 2014 Lugar y fecha	(Firma ilegible) John Paul Kilburn
Valby, 21 de marzo de 2014 Lugar y fecha	(Firma ilegible) Morten Langgård

ASSIGNMENT

WHEREAS, we/I:

Jan Kehler, currently residing at Nymøllevej 28, DK-2800 Lyngby, Denmark; and

Jacob Nielsen, currently residing at Bodilsgade 2, 4.th., DK-1732 København V, Denmark; and

Ask Püsch, currently residing at Harsdorffsvej 7 A, 4.tv., DK-1874 Frederiksberg C, Denmark; and

John Paul Kilburn, currently residing at Kærsgårdvej 7, DK-4690 Haslev, Denmark; and

Morten Langgård, currently residing at Rågevej 20, DK-2600 Glostrup, Denmark;

hereinafter referred to as ASSIGNOR(S), have/has made a new invention entitled

“Quinoline derivatives as PDE10A enzyme inhibitors”

for which International Patent Application No. PCT/EP2012/076590 was filed on 21 December 2012;

WHEREAS, H. Lundbeck A/S, a Danish corporation, having its principal place of business at Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Denmark, hereinafter referred to as ASSIGNEE, is desirous of obtaining the entire interest, right and title to said application;

“...NOW, THEREFORE, for good and valuable consideration, [we/I], the ASSIGNOR(S), do hereby assign, transfer and set over unto the ASSIGNEE, its respective successors, legal representatives and assignees, the entire right, title and interest in, the following in any country and/or region:

- a) the Application, all corresponding applications, including, but not limited to, divisional applications, continuations thereof, all Letters Patents which may be granted thereon and all reissues, re-examinations and extensions thereof,

Docket No.: 0774-WO-PCT

- b) and all applications for Letters Patent that may hereafter be filed for improvements and all Letters Patents that may be granted for improvements in any country and/or region and all reissues, re-examinations and extensions thereof;

AND [WE/I] HEREBY acknowledge that this assignment includes the right of ASSIGNEE to apply for and obtain any and all Letters Patent, and to have said Letters Patent granted, in ASSIGNEE's own name.

AND [WE/I] HEREBY represent that we/I have full right to assign, transfer and set over the entire interest, right and title herein assigned, and that we/I have not signed, and will not sign, any agreement in conflict herewith.

AND [WE/I] HEREBY acknowledge the duty to disclose to the United States Patent and Trademark Office all information which is material to patentability as defined in 37 CFR §1.56 and to disclose to the Patent Offices of other jurisdictions all relevant material as required by their Patent Laws.

AND [WE/I] HEREBY further agree that we/I will, with respect to the Application and any improvements, in all countries and regions:

- a) communicate to the ASSIGNEE, its successors, legal representative and assignees any facts known to us/me ;
- b) testify in any legal proceeding,
- c) sign all lawful papers,
- d) make all rightful oaths,
- e) and generally aid the ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assignees to obtain and enforce proper patent protection.

AND [WE/I] HEREBY acknowledge that this Assignment does not involve payment of a consideration exceeding DKK 10,000.

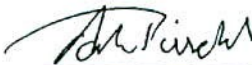
Valby 21. march 2014
Place and date


Jan Kehler

Valby 3. April 2014
Place and date


Jacob Nielsen

Valby 25. march 2014
Place and date


Ask Püschl

Valby 21. March 2014.
Place and date


John Paul Kilburn

VALBY 21 MARCH 2014
Place and date


Morten Langgård

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0064185

Bogotá D.C., Junio 17 de 2014 - 11:28:37

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	644039185	17/06/2014	14.671.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-134658-00000-0000

Fecha: 2014-06-20 16:56:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

0010: 03003-841-137-4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0065469

Bogotá D.C., Junio 20 de 2014 - 08:06:59

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	56020	28/05/2014		93.000.00
RECIBO DE CA	999999999	64190	17/06/2014		62.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
5 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	155.000.00
				\$155.000.00

SON: **CIENTO CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-134658-00000-0000

Fecha: 2014-06-20 16:56:32
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 72

0010: 03003-841-237-4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

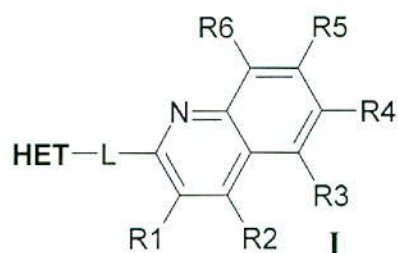
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 20 de 2014 - 08:07:00

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País PA 2011 00990 2011/12/21 DK 61/578,320 2011/12/21 US		(51) Int Cl: C07D 471/004 (71) Solicitante(s) H. LUNDBECK A/S (72) Inventor(es) JAN KEHLER Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2014/07/21 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 2012/12/21 No. de solicitud PCT/EP2012/076590		(87) Publicación internacional Fecha: 2013/06/27 N° publicación: WO 2013/092974 A1	
(54) Título: DERIVADOS DE QUINOLINA COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA PDE10A			

Resumen:

La presente invención proporciona derivados de quinolina de fórmula I que son inhibidores de la enzima PDE10A y, como tales, son útiles para tratar trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos. En especial, la invención proporciona compuestos que son altamente selectivos para PDE10 respecto de otros subtipos de PDE. La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención y métodos para tratar trastornos empleando los compuestos de la invención.



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-134658-00000-0000

Fecha: 2014-06-20 16:56:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐