

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 184**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/502 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.07.2013 PCT/EP2013/064355**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014 WO14009305**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2013 E 13736868 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2869822**

54 Título: **Inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 10**

30 Prioridad:

09.07.2012 EP 12175612

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

29.03.2017

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**LECLERCQ, LAURENT, CHRISTIAN, L.;
BARTOLOMÉ-NEBREDÁ, JOSÉ, MANUEL;
CONDE-CEIDE, SUSANA y
VAN GOOL, MICHEL, LUC, MARIA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 607 184 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

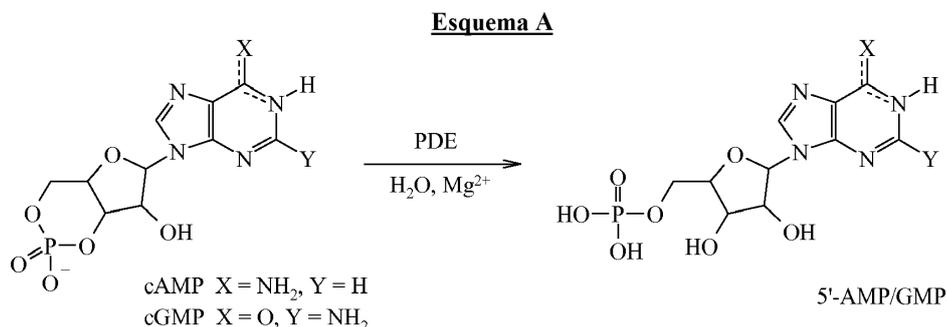
Inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 10

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a novedosos derivados de imidazo[1,2-b]piridazina e imidazo[1,2-a]pirazina que son inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 10 (PDE10) y que pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos, psiquiátricos y metabólicos en los que participa la enzima PDE10. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, a procesos de preparación de tales compuestos y composiciones, a los compuestos o composiciones farmacéuticas para la prevención o el tratamiento de trastornos y enfermedades neurológicos, psiquiátricos y metabólicos.

Técnica anterior

10 Las fosfodiesterasas (PDEs) son una familia de enzimas codificadas por 21 genes y se subdividen en 11 familias distintas según las propiedades estructurales y funcionales. Estas enzimas inactivan metabólicamente segundos mensajeros intracelulares que se producen ampliamente, adenosín monofosfato 3',5'-cíclico (cAMP) y guanosín monofosfato 3',5'-cíclico (cGMP). Estos dos mensajeros regulan una amplia variedad de procesos biológicos, que incluyen producción y acción de mediadores proinflamatorios, función de los canales de iones, contracción muscular, aprendizaje, diferenciación, apoptosis, lipogénesis, glucogenólisis y gluconeogénesis. Hacen esto por la activación de la proteína cinasa A (PKA) y la proteína cinasa G (PKG), que a su vez fosforilan una amplia variedad de sustratos que incluyen factores de transcripción y canales de iones que regulan innumerables respuestas fisiológicas. En neuronas, esto incluye la activación de cAMP y cinasas dependientes de cGMP y la posterior fosforilación de proteínas implicadas en la regulación aguda de la transmisión sináptica, además de en la diferenciación y supervivencia neuronal. Las concentraciones intracelulares de cAMP y cGMP están estrictamente reguladas por la tasa de biosíntesis por ciclasas y por la tasa de degradación por PDEs. Las PDEs son hidrolasas que inactivan cAMP y cGMP por la hidrólisis catalítica del enlace 3'-éster, formando el 5'-monofosfato inactivo (Esquema A).



25 Basándose en la especificidad de sustrato, las familias de PDE pueden dividirse en tres grupos: i) las PDE específicas de cAMP, que incluyen PDE4, 7 y 8; ii) las enzimas selectivas de cGMP PDE5, 6 y 9; y iii) las PDE de sustrato doble, PDE1, 2 y 3, además de PDE10 y 11.

30 Además, las PDEs se expresan diferencialmente en todo el organismo, incluyendo el sistema nervioso central. Diferentes isozimas de PDE pueden, por tanto, tener funciones fisiológicas diferentes. Los compuestos que inhiben selectivamente las familias de PDE o isozimas pueden mostrar actividad terapéutica particular, menos efectos secundarios, o ambos.

El descubrimiento de la fosfodiesterasa 10A (PDE 10A) se informó en 1999. De las 11 familias de PDE conocidas, las PDE10 tiene la distribución más limitada con alta expresión solo en el cerebro y los testículos.

35 En el cerebro, el ARNm y la proteína de PDE10A se expresan altamente en la mayoría de las neuronas espinosas medianas (MSNs) estriatales. Esta distribución única de PDE10A en el cerebro, junto con su elevada caracterización farmacológica, indica un posible uso de los inhibidores de PDE10A para tratar trastornos neurológicos y psiquiátricos como la esquizofrenia.

40 En los ganglios basales, las MSNs constituyen el sitio principal para la recepción e integración de entrada glutamatergica cortical y dopaminérgica mesencefálica, y forman vías de salida clave que ayudan a discriminar y actúan en patrones cognitivos y motores relevantes e irrelevantes. Las MSNs son neuronas de proyección GABAérgicas distribuidas de manera uniforme entre dos vías distintas. Las MSNs estriatonigrales (en la vía directa) expresan el receptor de dopamina D₁ y dinorfina de neuropéptidos y la sustancia P; las MSNs estriatopallidales (en la vía indirecta) expresan los receptores de dopamina D₂ y encefalina neuropeptídica. Los receptores de dopamina D₁ se acoplan positivamente a la producción de cAMP, mientras que los receptores de dopamina D₂ se acoplan negativamente a la producción de cAMP. Estas vías afectan la concentración de dopamina extracelular y modulan las respuestas motoras y de comportamiento.

Inhibidores de PDE10 y esquizofrenia

Debido a la localización predominante de PDE10 en las MSNs, la mayoría de las investigaciones sobre los inhibidores de PDE10 se han centrado en modelos preclínicos de psicosis.

5 Basándose en estudios realizados en ratones de genes inactivados, los efectos de la inhibición de PDE10 en la expresión génica estriatal se han comparado con los efectos inducidos por un agonista de D₁ y un antagonista de D₂.

10 La esquizofrenia es una enfermedad mental grave y crónica que afecta a aproximadamente el 1 % de la población. Los síntomas clínicos son aparentes relativamente a corta edad, emergiendo generalmente durante la adolescencia o los primeros años de la adultez. Los síntomas de la esquizofrenia normalmente se dividen en aquellos descritos como positivos, incluidas las alucinaciones, delirios y pensamientos desorganizados, y aquellos que se refieren como negativos, que incluyen el aislamiento social, reducción del afecto, dificultad para el habla e incapacidad de experimentar placer. Además, los pacientes esquizofrénicos padecen déficits cognitivos, tales como déficit de atención y memoria. La etiología de la enfermedad es aún desconocida, pero existe la hipótesis de que las acciones del neurotransmisor aberrantes subyacen a los síntomas de la esquizofrenia. La hipótesis dopaminérgica es una de las más consideradas, que propone que la hiperactividad de la transmisión de dopamina es responsable de los síntomas positivos observados en pacientes esquizofrénicos.

15 La eficacia de los antipsicóticos actualmente comercializados se correlaciona con su capacidad para bloquear los receptores de dopamina D₂. La administración aguda y crónica de antipsicóticos tales como el haloperidol tiene efectos característicos en la expresión génica estriatal. También se ha observado que la inhibición de PDE10A produce alteraciones en la expresión génica estriatal similares a aquellas ejercidas por el haloperidol.

20 Los antipsicóticos atípicos, tales como la clozapina, olanzapina, risperidona y paliperidona, presentan un perfil más beneficioso de los efectos secundarios extrapiramidales (EPS) y la discinesia tardía asociada con el bloqueo agudo y a largo plazo del receptor de D₂. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de desarrollar antipsicóticos novedosos con un perfil terapéutico extendido y menos efectos secundarios, por ejemplo, mediante el uso de enfoques más allá del bloqueo del receptor de dopamina D₂.

25 Así, los inhibidores de PDE10 pueden poseer un perfil farmacológico similar al de los actuales antipsicóticos que principalmente tratan síntomas positivos de esquizofrenia, pero que también tienen el potencial de mejorar los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia, mientras que carecen de efectos secundarios relacionados no con el objetivo tales como liberación de EPS o prolactina, que a menudo se observan con los antipsicóticos actualmente disponibles.

30 Como los inhibidores de PDE10 pueden usarse para aumentar los niveles de cAMP y/o cGMP en las células que expresan la enzima PDE10, por ejemplo neuronas que comprenden los ganglios basales, los inhibidores de PDE10 pueden ser útiles en el tratamiento de la esquizofrenia y adicionalmente de una variedad de afecciones como se describen en el presente documento, tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, adicción y depresión. Los inhibidores de PDE10 también pueden ser útiles en otras afecciones tales como obesidad, diabetes no insulino dependiente, trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo y dolor.

35 La eficacia de la inhibición de PDE10A en los modelos de cognición y contra los síntomas negativos de la esquizofrenia también ha sido sugerida por estudios *in vivo* recientemente informados en los que este mecanismo se ha asociado con una mayor sociabilidad en el ensayo de Acercamiento social/Evasión social, el efecto invertido del tratamiento de MK-801 crónico en una prueba de nado forzado, la mejora del reconocimiento del olor social en ratones y mejor reconocimiento de objetos novedosos en ratas.

Técnica anterior

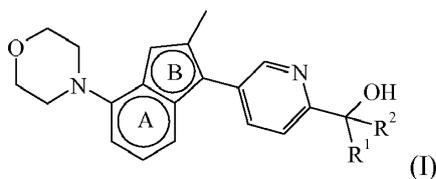
El documento WO 2011/051342, publicado el 5 de mayo de 2011, desvela compuestos de imidazo[1,2-b]piridazina y su actividad como inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 10.

45 El documento WO 2011/110545, publicado el 15 de septiembre de 2011, desvela derivados de imidazo[1,2-a]pirazina y su actividad como inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 10.

Descripción de la invención

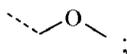
Es el objetivo de la presente invención proporcionar novedosos compuestos sustituidos con hidroxilo que sean inhibidores de PDE10.

Así, en un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I)

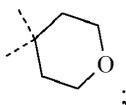


o una forma estereoisomérica del mismo, en la que

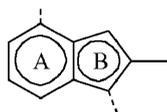
R^1 es H y R^2 es



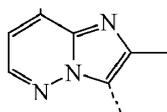
- 5 o en la que R^1 y R^2 , tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos, forman un radical de fórmula



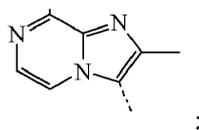
y el bicyclo



- 10 es un bicyclo de Fórmula a)



o de Fórmula b)



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- Adicionalmente, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento, y a un compuesto de Fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o en la prevención de trastornos y enfermedades neurológicos, psiquiátricos o metabólicos.

- Adicionalmente, la solicitud ilustra el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente farmacéutico adicional para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos y enfermedades neurológicos, psiquiátricos o metabólicos.

- Además, la invención se refiere a un proceso de preparación de una composición farmacéutica según la invención, caracterizado por que un vehículo farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también se refiere a un producto que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente

farmacéutico adicional, como preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de trastornos y enfermedades neurológicos, psiquiátricos o metabólicos.

Descripción detallada de la invención

5 Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención se generaron según las reglas de nomenclatura acordadas por Chemical Abstracts Service (CAS) usando el software Advanced Chemical Development, Inc., (ACD/Versión del nombre del producto 10.01, Compilación 15494, 1 de Dic de 2006).

Definiciones

10 El término "alquilo C₁₋₄", como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, define un radical de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, que tiene, a menos que se establezca de otro modo, de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, 1-propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metil-propilo, 2-metil-1-propilo, 1,1-dimetiletilo y similares.

El término "halógeno" o "halo", como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, prefiriéndose flúor o cloro.

15 El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero (por ejemplo, gato, perro, primate o ser humano), más preferentemente un ser humano, que es o ha sido el objetivo del tratamiento, observación o experimento.

20 El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o ser humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico, que incluye alivio o inversión de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está tratándose.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende englobar un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, además de cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de combinaciones de los componentes especificados en las cantidades especificadas.

25 Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" pretende referirse a todos los procesos, en los que puede haber un ralentizamiento, interrupción, detención o parada de la progresión de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

El término "compuestos de la invención" define compuestos de Fórmula (I), formas estereoisoméricas y sales y solvatos de los mismos.

30 Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de la presente invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos según la presente invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una disolución del compuesto con una disolución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como
35 ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico.

En cambio, dichas formas de sal pueden convertirse en la forma de base libre mediante tratamiento con una base apropiada.

40 Además, donde los compuestos de la invención llevan un resto ácido, sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos puede incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

45 Ácidos representativos que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fómico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido beta-oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido
50 clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido

sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometilsulfónico y ácido undecilénico.

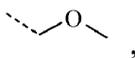
5 Bases representativas que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, dimetiletanolamina, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietil-amino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido potásico, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido sódico, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc.

10 En cambio, dichas formas de sal pueden convertirse en las formas de ácido libre mediante tratamiento con un ácido apropiado.

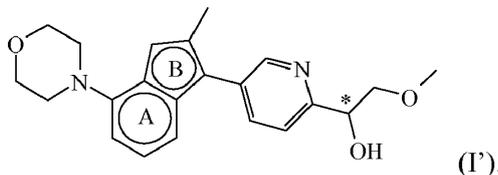
El término solvato comprende las formas de adición de disolvente, además de las sales de los mismos, que los compuestos de Fórmula (I) son capaces de formar. Ejemplos de tales formas de adición de disolvente son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

15 En el marco de la presente solicitud, un elemento, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto según la Fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de esta elemento, tanto que existen de forma natural como sintéticamente producidas, tanto con abundancia natural como en una forma isotópicamente enriquecida. Los compuestos radiomarcados de Fórmula (I) pueden comprender un isótopo radiactivo seleccionado del grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferentemente, el isótopo radiactivo está seleccionado del grupo de ^3H , ^{11}C y ^{18}F .

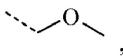
20 Un compuesto de Fórmula (I) como se define en el presente documento, en la que R^1 es H y R^2 es



denominado en el presente documento el compuesto de Fórmula (I'), tiene un átomo de carbono asimétrico, como se ilustra a continuación, en la que el átomo de carbono asimétrico se identifica por a*:



25 Así, el compuesto de Fórmula (I) como se define en el presente documento, en la que R^1 es H y R^2 es



denominado en el presente documento el compuesto de Fórmula (I'), puede formar dos enantiómeros diferentes, es decir, estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles la una con la otra, y puede existir bien como enantiómero puro o bien como mezclas de los mismos.

30 Por consiguiente, la definición de "compuesto de Fórmula (I)" incluye los enantiómeros del compuesto de Fórmula (I) bien como un enantiómero puro o bien como una mezcla de los dos enantiómeros. Una mezcla particular según la invención es una mezcla 1:1 del par de enantiómeros, también denominado un racemato o una mezcla racémica.

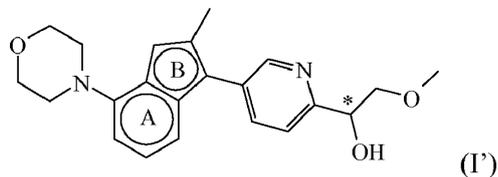
35 La configuración absoluta se especifica según el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica por tanto R como S. Compuestos resueltos cuya configuración absoluta no se conozca pueden designarse por (+) o (-) dependiendo de la dirección en que giren la luz polarizada en el plano. Cuando un enantiómero específico se identifica, esto significa que dicho enantiómero está sustancialmente libre, es decir, asociado con menos del 50 %, preferentemente menos del 20 %, más preferentemente menos del 10 %, incluso más preferentemente menos del 5 %, en particular menos del 2 % y lo más preferentemente menos del 1 %, del otro enantiómero.

40 Así, cuando un compuesto de Fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (R), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del enantiómero (S); cuando un compuesto de Fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (+), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del enantiómero (-).

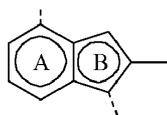
45 La configuración estereoquímica absoluta de los compuestos de Fórmula (I) y de los productos intermedios usados en su preparación puede determinarse por aquellos expertos en la materia mientras que se usan métodos conocidos tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

Como se usa en el presente documento, la notación "RS" indica una mezcla racémica, a menos que se indique lo contrario; la notación "*R" o "*S" se usa cuando la estereoquímica absoluta es indeterminada, aunque el propio compuesto haya sido aislado como un estereoisómero individual y sea enantioméricamente puro.

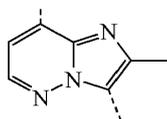
Así, en una realización particular, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I')



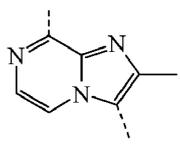
o una forma estereoisomérica del mismo, en la que el biciclo



es un biciclo de Fórmula a)

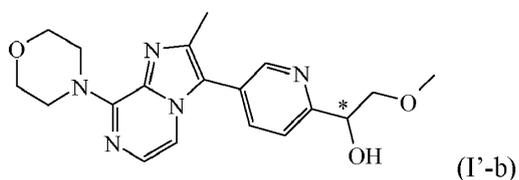
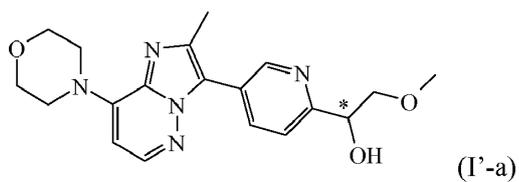


10 o de Fórmula b)



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

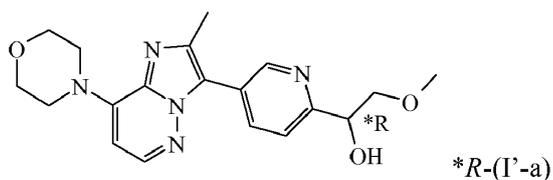
Así, en otra realización particular, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I') seleccionado de compuestos de Fórmula (I'-a) y (I'-b) como se definen a continuación:



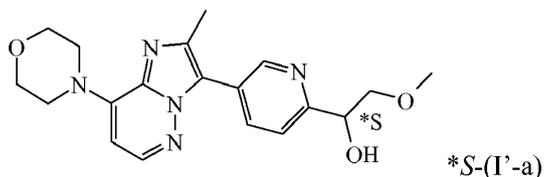
o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I'-a) en forma de enantiómero sustancialmente puro (+)-(I'-a) ($[\alpha]_D^{20} = +40,8^\circ$ (c = 0,5, DMF)) o en forma de enantiómero sustancialmente puro (-)-(I'-a) ($[\alpha]_D^{20} = -44,7^\circ$ (c = 0,5, DMF)), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Una notación alternativa para cada uno de los enantiómeros es

*R-(I'-a) o *S-(I'-a)

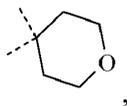


que tiene una rotación óptica $[\alpha] = -44,7^\circ$ (589 nm, c 0,5 g/100 ml, DMF, 20 °C); o

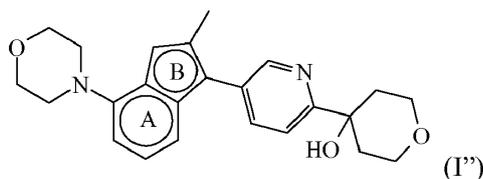


que tiene una rotación óptica $[\alpha] = +40,8^\circ$ (589 nm, c 0,5 g/100 ml, DMF, 20 °C).

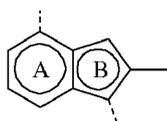
- 5 Según una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) como se define en el presente documento, en la que R^1 y R^2 se toman conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos para formar un radical de fórmula



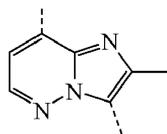
denominado en el presente documento el compuesto de Fórmula (I''), representado a continuación



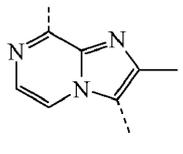
- 10 en la que el bicyclo



es un bicyclo de Fórmula a)

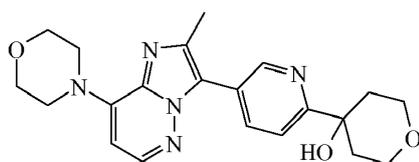


- 15 o de Fórmula b)

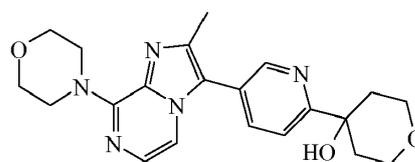


sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Así, en otra realización particular, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I'') seleccionado de compuestos de Fórmula (I''-a) y (I''-b) como se definen a continuación:



(I''-a)



(I''-b)

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo

Preparación

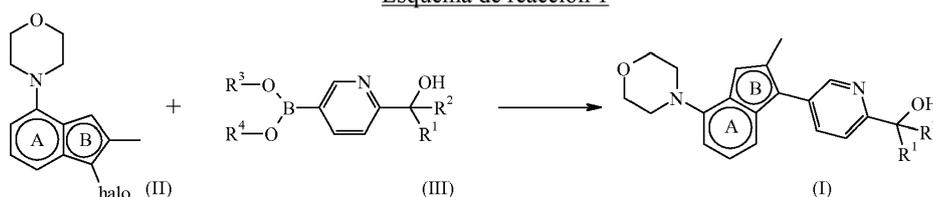
5 Los compuestos de la invención pueden generalmente prepararse por una sucesión de etapas, cada una de las cuales es conocida para el experto. En particular, los compuestos pueden prepararse según los siguientes métodos sintéticos.

10 El compuesto de Fórmula (I), donde sea apropiado, puede sintetizarse en forma de una mezcla racémica de enantiómeros que pueden separarse el uno del otro siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de Fórmula (I) pueden convertirse en las formas de sal diaestereoméricas correspondientes mediante reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diaestereoméricas pueden separarse posteriormente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas por álcali. Un modo alternativo de separar las formas enantioméricas de los compuestos de Fórmula (I) implica cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, a condición de que la reacción se produzca estereoespecíficamente.

Procedimiento experimental 1

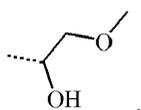
20 El compuesto final según la Fórmula (I) puede prepararse por un acoplamiento de Suzuki, haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (II), en la que halo representa bromo o yodo, con un ácido borónico o un éster borónico de Fórmula (III), en la que R³ y R⁴ pueden cada uno seleccionarse independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o pueden tomarse conjuntamente para formar, por ejemplo, un radical divalente de fórmula -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- o -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-, en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico, en un disolvente inerte adecuado, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, tanto por calentamiento convencional como bajo irradiación microondas, durante un periodo de tiempo para garantizar la completitud de la reacción.

Esquema de reacción 1



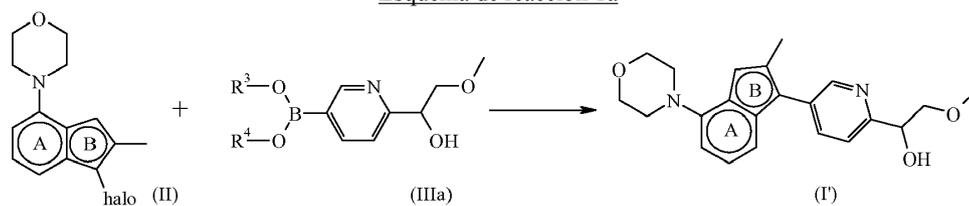
Procedimiento experimental 1a

El compuesto final según la Fórmula (I), en la que el sustituyente -CR¹R²(OH) es



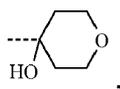
30 denominado por este documento el compuesto de Fórmula (I'), puede prepararse según el procedimiento general descrito en el Procedimiento experimental 1, en el que el compuesto de Fórmula (III) tiene la Fórmula (IIIa) en la que R³ y R⁴ son como se han definido para el compuesto de Fórmula (III) anterior.

Esquema de reacción 1a



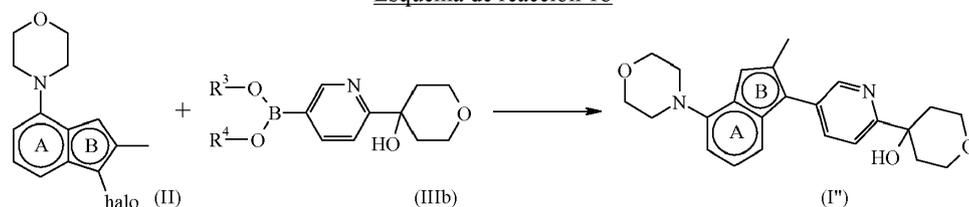
Procedimiento experimental 1b

El compuesto final según la Fórmula (I), en la que el sustituyente -CR¹R²(OH) es



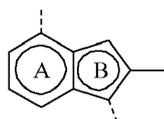
- 5 denominado por este documento el compuesto de Fórmula (I''), puede prepararse según el procedimiento general descrito en el Procedimiento experimental 1, en el que el compuesto de Fórmula (III) tiene la Fórmula (IIIb) en la que R³ y R⁴ son como se han definido para el compuesto de Fórmula (III) anterior.

Esquema de reacción 1b

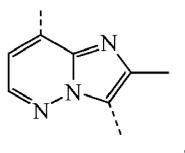


Procedimiento experimental 2a

- 10 El compuesto intermedio según la Fórmula (II), en la que

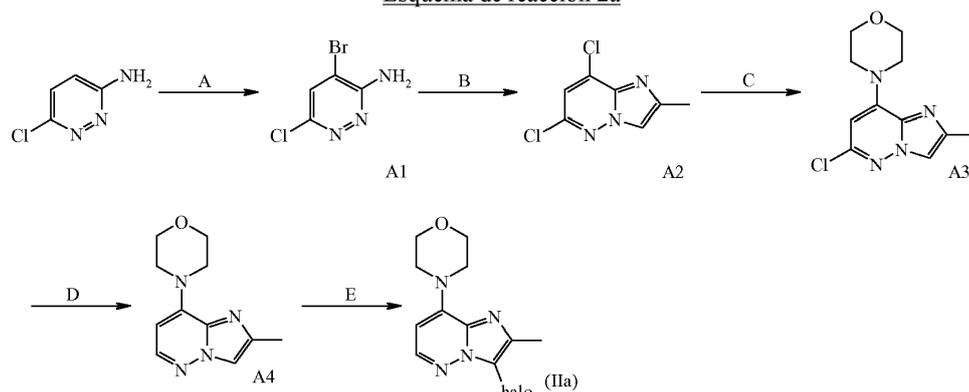


es un biciclo de Fórmula a)



- 15 denominado en el presente documento (IIa), puede prepararse siguiendo las etapas de reacción descritas en el documento WO 2011/051342, mostrado en el esquema de reacción (2a) a continuación

Esquema de reacción 2a



A: Bromación

B: Reacción con 2-cloropropanona

C: Reacción con morfolina

D: Deshalogenación

5 E: Halogenación

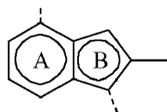
Los compuestos de Fórmula (II) en el esquema de reacción (2a) anterior pueden prepararse a partir de materiales comercialmente disponibles mediante un procedimiento de cinco etapas (etapas A-E).

10 En la etapa E, puede prepararse un compuesto de Fórmula (IIa) haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula A4 con *N*-bromo- o *N*-yodosuccinimida, en un disolvente inerte adecuado, tal como diclorometano, en presencia de un catalizador de ácido adecuado, tal como ácido acético, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como a temperatura conveniente, normalmente que oscila entre -10 °C y 40 °C. Un ejemplo particular de la etapa E se describe en el presente documento más adelante para la síntesis del producto intermedio A5.

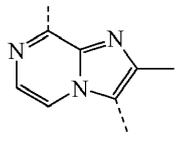
Procedimiento experimental 2b

El compuesto intermedio según la Fórmula (II), en la que

15



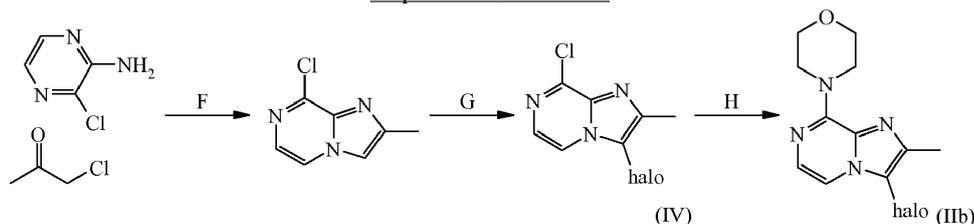
es un biciclo de Fórmula b)



denominado en el presente documento (IIb), puede prepararse siguiendo las etapas de reacción descritas en el documento WO 2011/110545, mostradas en el esquema de reacción (2b) a continuación

Esquema de reacción 2b

20



F: Reacción con 2-cloropropanona

G: Halogenación

H: Reacción con morfolina

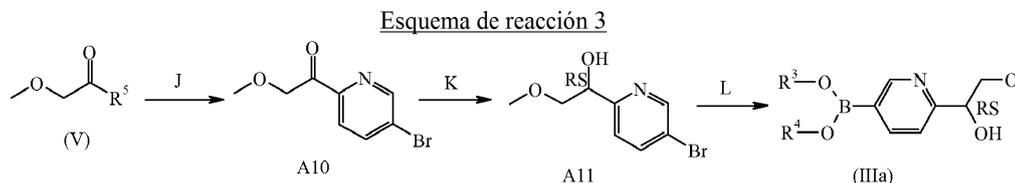
25

Los compuestos de Fórmula (IIb) en el esquema de reacción (2b) anterior pueden prepararse a partir de materiales comercialmente disponibles mediante un procedimiento de tres etapas (etapas F-H).

30 Las etapas F-H pueden realizarse en condiciones de reacción como se detallan en el documento WO 2011/051342. En la etapa G, se hace reaccionar 8-cloro-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazina con *N*-bromo- o *N*-yodosuccinimida en un disolvente inerte adecuado, tal como DCM, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como a temperatura conveniente, normalmente que oscila entre -10 °C y 60 °C, durante un periodo de tiempo para garantizar la completitud de la reacción. La etapa H pueden realizarse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (IV) con morfolina en un disolvente inerte adecuado, tal como CH₃CN, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como calentamiento a una temperatura conveniente, tanto por calentamiento convencional como bajo irradiación microondas, durante un periodo de tiempo para garantizar la completitud de la reacción. Un ejemplo particular de la etapa H se describe en el presente documento más adelante para la síntesis del producto intermedio A8.

Procedimiento experimental 3

El compuesto intermedio según la Fórmula (IIIa) puede prepararse siguiendo las etapas de reacción mostradas en el esquema de reacción (3) a continuación



5 J: Formación de cetona

K: Reducción de cetona

L: Formación de ácido borónico o éster borónico

10 Los compuestos de Fórmula (IIIa) en el esquema de reacción (3) anterior, en la que R^3 y R^4 pueden ser hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o pueden tomarse conjuntamente para formar, por ejemplo, un radical divalente de fórmula $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ o $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$, pueden prepararse a partir de materiales comercialmente disponibles mediante un procedimiento de tres etapas (etapas J, K, L), descritas en el presente documento más adelante.

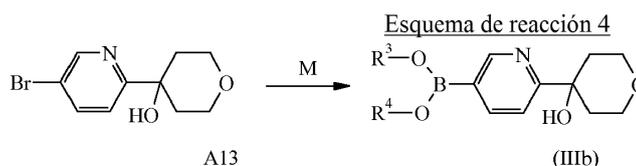
15 En la etapa J, puede prepararse un compuesto de fórmula A10 haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (V) con un reactivo adecuado, tal como reactivo de Grignard derivado de 5-bromo-2-yodo-piridina, y por ejemplo un reactivo de haluro de alquil C_{1-4} -magnesio, tal como, por ejemplo, cloruro de isopropilmagnesio, en condiciones de reacción que son conocidas para el experto, tales como en THF a $0^\circ C$ bajo una atmósfera inerte. Los compuestos de Fórmula (V), en la que R^5 puede seleccionarse, por ejemplo, de $-O$ -alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, $-N$ (alquil C_{1-4})(O -alquilo C_{1-4}), $-O$ -arilo y forma, junto con el grupo $(C=O)$, un compuesto de carbonilo activado, tal como, por ejemplo un éster o una amida, tal como, por ejemplo una amida de Weinreb, pueden obtenerse comercialmente o prepararse según condiciones de reacción conocidas para el experto, tales como aquellos descritas más adelante en la síntesis del producto intermedio A9.

25 En la etapa K, puede prepararse un compuesto de fórmula A11 haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula A10 con un reactivo reductor tal como borohidruro de sodio en un disolvente inerte adecuado tal como metanol, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como a temperatura conveniente, normalmente que oscila entre $-10^\circ C$ y $25^\circ C$. Un ejemplo particular de la etapa K se describe en el presente documento más adelante para la síntesis del producto intermedio A11.

30 En la etapa L, puede prepararse un compuesto de Fórmula (IIIa) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula A11 con un borato de trialquilo C_{1-4} apropiado, tal como borato de triisopropilo, en presencia de una base adecuada, tal como *n*-butil-litio, en un disolvente inerte adecuado tal como Et_2O , bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como a temperatura conveniente, normalmente que oscila entre $-78^\circ C$ y $25^\circ C$, alternativamente, puede prepararse un compuesto de Fórmula (IIIa) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula A8 con un derivado de dioxaborolano apropiado, tal como por ejemplo 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, en presencia de una base adecuada, tal como acetato de potasio, en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano, en presencia de un catalizador de paladio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como a temperatura conveniente que oscila de 60 a $100^\circ C$. Un ejemplo particular de la etapa L se describe en el presente documento más adelante para la síntesis del producto intermedio A12.

Procedimiento experimental 4

El compuesto intermedio según la Fórmula (IIIb) puede prepararse siguiendo las etapas de reacción mostradas en el esquema de reacción (4) a continuación



40

M: Formación de ácido borónico o éster borónico

Los compuestos de Fórmula (IIIb) en el esquema de reacción (4) anterior, en la que R^3 y R^4 pueden ser hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o pueden tomarse conjuntamente para formar, por ejemplo, un radical divalente de fórmula $-CH_2-CH_2-$, $-$

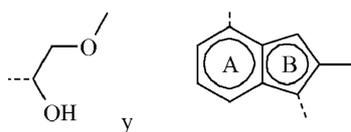
$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, o $\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-}$, pueden prepararse a partir de materiales comercialmente disponibles mediante un procedimiento de una etapa, descrito en el presente documento más adelante.

En la etapa M, puede prepararse un compuesto de Fórmula (IIIb) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula A13 con un borato de trialquilo C_{1-4} apropiado, tal como borato de triisopropilo, en presencia de una base adecuada, tal como *n*-butil-litio, en un disolvente inerte adecuado tal como Et_2O , bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como a temperatura conveniente, normalmente que oscila entre $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y $25\text{ }^\circ\text{C}$, alternativamente, puede prepararse un compuesto de Fórmula (IIIb) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula A13 con un derivado de dioxaborolano apropiado, tal como por ejemplo 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, en presencia de una base adecuada, tal como acetato de potasio, en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano, en presencia de un catalizador de paladio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como a temperatura conveniente que oscila de 60 a $100\text{ }^\circ\text{C}$. Un ejemplo particular de la etapa L se describe en el presente documento más adelante para la síntesis del producto intermedio A14.

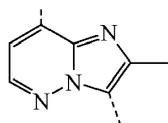
El compuesto de fórmula A13 [CAS 1206912-74-4] y el ácido borónico del mismo [CAS 1207759-01-0] son conocidos en la materia. Un procedimiento a modo de ejemplo para la síntesis de A13 haciendo reaccionar 2,5-dibromopiridina con tetrahydro-4H-piran-4-ona se describe en el presente documento más adelante.

Procedimiento experimental 5a

A partir de lo anterior, de esto resulta que los compuestos particulares de Fórmula (I), en la que el sustituyente $\text{-CR}^1\text{R}^2(\text{OH})$ es

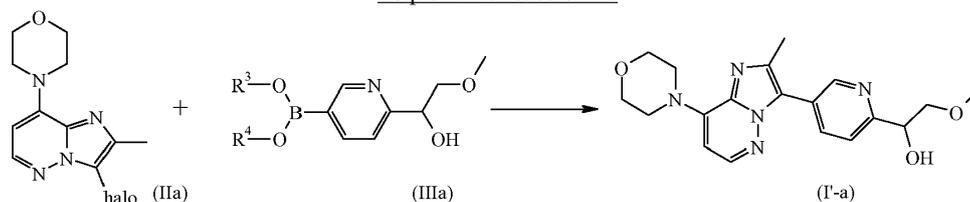


es un biciclo de Fórmula a)



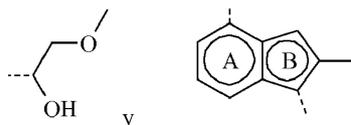
denominado en el presente documento (I'-a), pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (IIa) y un compuesto de Fórmula (IIIa), bajo las condiciones de reacción descritas anteriormente en este documento en el Procedimiento experimental 1.

Esquema de reacción 5a

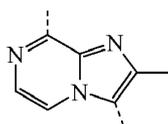


Procedimiento experimental 5b

Asimismo, un compuesto de Fórmula (I), en la que el sustituyente $\text{-CR}^1\text{R}^2(\text{OH})$ es

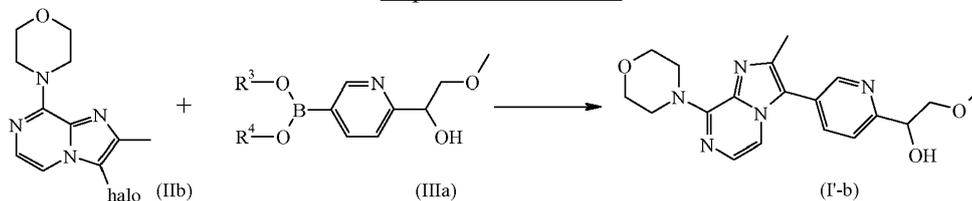


es un biciclo de Fórmula b)



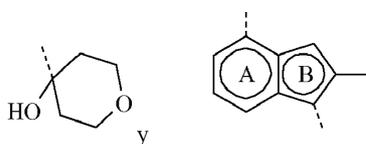
denominado en el presente documento (I'-b), puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (IIb) y un compuesto de Fórmula (IIIa), bajo las condiciones de reacción descritas anteriormente en el presente documento en el Procedimiento experimental 1.

Esquema de reacción 5b

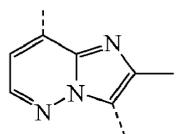


5 Procedimiento experimental 5c

A partir de lo anterior, de esto resulta que compuestos particulares de Fórmula (I) en la que el sustituyente -CR¹R²(OH) es



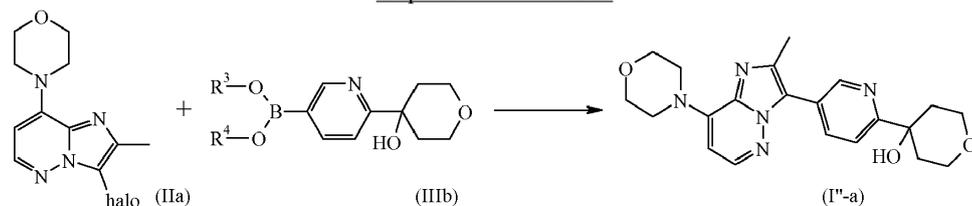
es un biciclo de Fórmula a)



10

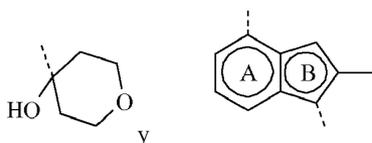
denominado en el presente documento (I''-a), pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (IIa) y un compuesto de Fórmula (IIIb), bajo las condiciones de reacción descritas anteriormente en este documento en el Procedimiento experimental 1.

Esquema de reacción 5c

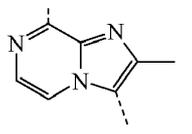


15 Procedimiento experimental 5d

A partir de lo anterior, de esto resulta que compuestos particulares de Fórmula (I) en I que el sustituyente -CR¹R²(OH) es



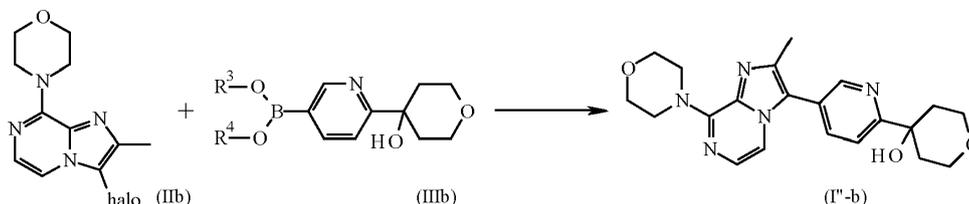
es un biciclo de Fórmula b)



20

denominado en el presente documento (I^a-b), pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (IIb) y un compuesto de Fórmula (IIIb), bajo las condiciones de reacción descritas anteriormente en este documento en el Procedimiento experimental 1.

Esquema de reacción 5d



5 Farmacología

Los compuestos según la invención inhiben la actividad de la enzima PDE10, en particular la actividad de la enzima PDE10A y, por lo tanto, aumentan los niveles de cAMP o cGMP en las células que expresan PDE10. Por consiguiente, la inhibición de la actividad de la enzima PDE10 puede ser útil en el tratamiento de enfermedades producidas por cantidades deficientes de cAMP o cGMP en células. Los inhibidores de PDE10 también pueden ser beneficiosos en casos en los que el aumento de la cantidad de cAMP o cGMP por encima de los niveles normales produzca un efecto terapéutico. Así, los inhibidores de PDE10 pueden usarse para tratar trastornos del sistema nervioso periférico y central, enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades gastroenterológicas, enfermedades endocrinológicas o metabólicas, y enfermedades urológicas.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un compuesto según la presente invención para su uso como una medicina, además de para el uso de un compuesto según la invención o una composición farmacéutica según la invención para la fabricación de un medicamento. La presente invención también se refiere a un compuesto según la presente invención o una composición farmacéutica según la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de, en particular el tratamiento de, una afección en un mamífero, incluido un ser humano, cuyo tratamiento o prevención está afectado o es facilitado por la inhibición de la enzima fosfodiesterasa 10. La presente invención también se refiere al uso de un compuesto según la presente invención o una composición farmacéutica según la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de, en particular el tratamiento de, una afección en un mamífero, incluido un ser humano, cuyo tratamiento o prevención está afectado o facilitado por la inhibición de la enzima fosfodiesterasa 10.

La presente invención también se refiere a un compuesto según la invención, o una composición farmacéutica según la invención, para su uso en el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción del riesgo de diversos trastornos neurológicos, psiquiátricos y metabólicos asociados con la disfunción de la fosfodiesterasa 10 en un mamífero, incluido un ser humano, cuyo tratamiento o prevención está afectado o facilitado por la inhibición de la fosfodiesterasa 10.

Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto según la invención, o una composición farmacéutica según la invención, para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de la fosfodiesterasa 10 en un mamífero, incluido un ser humano, cuyo tratamiento o prevención está afectado o facilitado por la inhibición de la fosfodiesterasa 10.

Cuando se dice que la invención se refiere al uso de un compuesto o una composición según la invención para la fabricación de un medicamento para, por ejemplo, el tratamiento de un sujeto, tal como un mamífero, en particular un ser humano, se entiende que tal uso debe interpretarse en ciertas jurisdicciones como un método de, por ejemplo, tratamiento de un sujeto, tal como un mamífero, en particular un ser humano, que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tal, por ejemplo, tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto o composición según la invención.

En particular, las indicaciones que pueden tratarse con inhibidores de PDE10, tanto solos como en combinación con otros fármacos, incluyen, pero no se limitan a, aquellas enfermedades que se cree que son mediadas en parte por los ganglios basales, la corteza prefrontal y el hipocampo.

Estas indicaciones incluyen trastornos neurológicos y psiquiátricos seleccionados de trastornos y afecciones psicóticas; trastornos de ansiedad; trastornos de movimiento; abuso de drogas; trastornos del estado de ánimo; trastornos neurodegenerativos; trastornos cognitivos; dolor; trastornos autísticos y trastornos metabólicos.

En particular, los trastornos y afecciones psicóticas asociados con la disfunción de PDE10 incluyen una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: esquizofrenia, por ejemplo del tipo paranoide, desorganizado, catatónico, no diferenciado o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, tal como del tipo delirante o

depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias tal como psicosis inducida por el alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides o fenciclidina; trastornos de la personalidad del tipo paranoide; y trastorno de la personalidad del tipo esquizoide.

5 En particular, los trastornos de ansiedad incluyen trastorno de pánico; agorafobia; fobia específica; fobia social; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de estrés postraumático; trastorno de estrés agudo; y trastorno de ansiedad generalizada.

En particular, los trastornos de movimiento incluyen enfermedad de Huntington y discinesia; enfermedad de Parkinson; síndrome de las piernas inquietas y temblor esencial. Adicionalmente, puede incluirse el síndrome de Tourette y otros trastornos de tics.

10 En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con las sustancias seleccionado del grupo de abuso del alcohol, dependencia del alcohol, abstinencia del alcohol, delirio por abstinencia del alcohol, trastorno psicótico inducido por el alcohol, dependencia de anfetaminas, abstinencia de anfetaminas, dependencia de cocaína, abstinencia de cocaína, dependencia de nicotina, abstinencia de nicotina, dependencia de opioides y abstinencia de opioides.

15 En particular, los trastornos del estado de ánimo y episodios del estado de ánimo incluyen depresión, manía y trastornos bipolares. Preferiblemente, el trastorno del estado de ánimo se selecciona del grupo de trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias.

20 En particular, los trastornos neurodegenerativos incluyen enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; demencia, tal como, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer; demencia por infartos múltiples; demencia relacionada con el SIDA o demencia frontotemporal. El trastorno o afección neurodegenerativo comprende disfunción de respuestas de las neuronas espinosas medianas estriatales.

25 En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo seleccionado del grupo de delirio, delirio persistente inducido por sustancias, demencia, demencia del tipo de Alzheimer, demencia vascular, demencia debida a enfermedad del VIH, demencia debida a tumores intracraneales, traumatismo cerebral o traumatismo craneoencefálico, demencia debida a accidente cerebrovascular, demencia debida a enfermedad de Parkinson, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Pick, demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia debida a cuerpos de Lewy, demencia persistente inducida por sustancias, demencia debida a múltiples etiologías, demencia no especificada de otro modo, deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo asociado a la edad, senilidad, trastorno amnésico, trastorno de estrés postraumático, retraso mental, trastorno de aprendizaje, trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) y síndrome de Down.

En particular, el dolor incluye estados agudos y crónicos, dolor intenso, dolor incoercible, dolor neuropático y dolor postraumático.

En particular, el trastorno del sistema nervioso central es trastorno autístico o autismo.

35 En particular, los trastornos metabólicos incluyen diabetes, en particular diabetes tipo 1 o tipo 2, y trastornos relacionados tales como la obesidad. Trastornos relacionados adicionales incluyen síndrome X, intolerancia a la glucosa, glucosa alterada en ayunas, diabetes gestacional, diabetes del joven de inicio en la madurez (MODY), diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), dislipidemia diabética asociada, hiperglucemia, hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina.

40 Adicionalmente, el crecimiento de algunas células cancerosas se inhibe por cAMP y cGMP, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de cáncer, tal como carcinoma renal y cáncer de mama.

Preferiblemente, el trastorno psicótico se selecciona del grupo de esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico inducido por sustancias.

45 Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la personalidad seleccionado del grupo de trastorno de la personalidad obsesivo-compulsivo y trastorno esquizoide, esquizotípico.

Preferiblemente, el trastorno de sistema nervioso central es un trastorno del estado de ánimo seleccionado del grupo de trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias.

Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es trastorno por déficit de atención/hiperactividad.

50 Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo seleccionado del grupo de delirio, delirio persistente inducido por sustancias, demencia, demencia del tipo de Alzheimer, demencia vascular, demencia debida a enfermedad de VIH, demencia debida a traumatismo craneoencefálico, demencia debida a accidente cerebrovascular, demencia debida a enfermedad de Parkinson, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Pick, demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob,

demencia debida a cuerpos de Lewy, demencia persistente inducida por sustancias, demencia debida a múltiples etiologías, demencia no especificada de otro modo, deterioro cognitivo leve, senilidad y síndrome de Down.

5 Otros trastornos del sistema nervioso central incluyen trastorno de esquizoansiedad y depresión comórbida y ansiedad, en particular trastorno depresivo mayor con trastorno de ansiedad generalizada comórbida, trastorno de ansiedad social o trastorno de pánico; se entiende que la depresión comórbida y la ansiedad también pueden denominarse por los términos depresión ansiosa, depresión por ansiedad mixta, trastorno mixto ansioso-depresivo o trastorno depresivo mayor con síntomas de ansiedad, que se usan indistintamente en el presente documento.

10 Preferiblemente, los trastornos tratados por los compuestos de la presente invención se seleccionan de esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por ansiedad generalizado, enfermedad de Huntington, discinesia, enfermedad de Parkinson, depresión, trastornos bipolares, demencia tal como enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, abuso de drogas, dolor, diabetes y obesidad.

De los trastornos mencionados anteriormente, el tratamiento de la ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, esquizofrenia, depresión, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y diabetes son de particular importancia.

15 Preferiblemente, los trastornos tratados por los compuestos de la presente invención son esquizofrenia, que incluye síntomas positivos y negativos de la misma, y déficits cognitivos, tales como atención o memoria deficiente.

20 En la actualidad, la cuarta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría proporciona una herramienta de diagnóstico para la identificación de los trastornos descritos en el presente documento. El experto en la materia reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en el presente documento, y que estos evolucionan con los avances médicos y científicos.

Por lo tanto, la invención también se refiere a un compuesto según la invención para su uso en el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento.

25 La invención también se refiere a un compuesto según la invención para su uso en el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento.

La invención también se refiere a un compuesto según la invención para el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento.

30 La invención también se refiere al uso de un compuesto según la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una cualquiera de las patologías mencionadas anteriormente en este documento.

La invención también se refiere al uso de un compuesto según la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una cualquiera de las patologías mencionadas anteriormente en este documento.

35 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a mamíferos, preferiblemente seres humanos, para el tratamiento o la prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento.

En vista de la utilidad de los compuestos según la invención, se proporciona un método de tratamiento de animales de sangre caliente, incluidos ser humanos, que padecen una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento, y un método de prevención en animales de sangre caliente, incluidos ser humanos, de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento.

40 Dichos métodos comprenden la administración, es decir, la administración sistémica o tópica, preferiblemente la administración oral, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención a animales de sangre caliente, incluidos ser humanos.

45 La solicitud ilustra adicionalmente un método de tratamiento o prevención de un trastorno mencionado anteriormente en este documento que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

50 Los compuestos según la presente invención descritos en el presente documento pueden usarse solos, en combinación o en combinación con otros agentes farmacéuticos tales como otros agentes usados en el tratamiento de psicosis, tales como esquizofrenia y trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo, enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo y/o pérdida de memoria, por ejemplo, agonistas nicotínicos α -7 y moduladores alostéricos positivos, inhibidores de PDE4, otros inhibidores de PDE10, bloqueantes de los canales de calcio, moduladores M1 y M2 muscarínicos, moduladores del receptor de adenosina, ampakinas, moduladores de NMDA-R, moduladores de mGluR, moduladores de dopamina, moduladores de serotonina, moduladores de cannabinoides e inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, donepezilo, rivastigmina y galantamina). En tales combinaciones, los compuestos de la

presente invención pueden utilizarse en combinación con uno o varios de otros fármacos en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, o los otros fármacos, pueden resultar útiles, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura y más eficaz que cualquier fármaco solo.

Un experto en la materia reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención es la cantidad suficiente como para inhibir la enzima PDE10 y que esta cantidad varía, entre otras cosas, dependiendo del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica y la condición del paciente. Generalmente, una cantidad del inhibidor de PDE10 que va a administrarse como agente terapéutico para tratar enfermedades en las que la inhibición de la enzima PDE10 es beneficiosa, tal como los trastornos descritos en la presente, será determinada según cada caso por el médico tratante.

Generalmente, una dosis adecuada es aquella que produce una concentración del inhibidor de PDE10 en el sitio de tratamiento en el intervalo de 0,5 nM a 200 μ M, y más normalmente 5 nM a 50 μ M.

Aquellos expertos en el tratamiento de tales enfermedades podrían determinar la cantidad terapéutica diaria eficaz a partir de los resultados de la prueba presentados en lo sucesivo. Una cantidad terapéutica diaria eficaz sería de aproximadamente 0,005 mg/kg a 50 mg/kg, en particular 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más en particular de 0,01 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, más preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, más preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 2,50 mg/kg, incluso más preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, más preferentemente de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal y lo más preferentemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto según la presente invención, a la que también se hace referencia en el presente documento como principio activo, que se requiere para lograr un efecto terapéutico variará evidentemente según cada caso, variará con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y condición del receptor y el trastorno o enfermedad particular que está tratándose. Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen de entre una y cuatro ingestas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos según la invención se formulan preferentemente antes de la admisión. Como se describe a continuación en el presente documento, se preparan formulaciones farmacéuticas adecuadas mediante procedimientos conocidos usando componentes bien conocidos y fácilmente disponibles.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar enfermedades en las que la inhibición de la enzima PDE10 puede ser beneficiosa, tales como los trastornos descritos en el presente documento. Aunque es posible administrar el principio activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención, en particular un compuesto según la Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo. El vehículo o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros componentes de la composición y no perjudiciales para los receptores de la misma.

Los compuestos según la invención, en particular los compuestos según la Fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los solvatos y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos, pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas las composiciones normalmente empleadas para administrar fármacos por vía sistémica.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo, usando métodos tales como aquellos descritos en Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18^a ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente la Parte 8: Preparaciones farmacéuticas y su fabricación). Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal, como el principio activo se combina en mezcla íntima con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, pudiendo tomar el vehículo o diluyente una amplia variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para administración oral, tópica (por ejemplo, mediante un spray nasal, colirios o mediante una crema, gel, champú o similares), rectal o percutánea, por inyección parenteral o por inhalación, tal como un spray nasal. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o vehículos sólidos tales como, por ejemplo, almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, se prefiere la administración oral y los comprimidos y cápsulas representan las formas

unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo normalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, a pesar de que también pueden incluirse otros componentes, por ejemplo tensioactivos, para ayudar en la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están previstas para convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinados con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, dichos aditivos no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas formas, por ejemplo, como un parche transdérmico, como un tratamiento tópico, como una pomada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. Forma de dosificación unitaria, como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, cucharaditas, cucharadas, y múltiples segregados de los mismos.

Dado que los compuestos según la invención son compuestos potentes administrables por vía oral, son especialmente ventajosas las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para administración por vía oral.

Con el fin de potenciar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de Fórmula (I) en las composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear α -, β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, por ejemplo, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina. Asimismo, codisolventes, tales como alcoholes, pueden mejorar la solubilidad y/o estabilidad de los compuestos según la invención en composiciones farmacéuticas.

La dosificación y frecuencia exacta de administración dependen del compuesto particular de Fórmula (I) o forma estereoisomérica del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo usado, la afección particular que esté tratándose, la gravedad de la afección que esté tratándose, la edad, peso, sexo, el alcance del trastorno y el estado físico general del paciente particular, además de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es muy conocido para aquellos expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que recete los compuestos de la presente invención.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá del 0,05 al 99 % en peso, preferentemente del 0,1 al 70 % en peso, más preferentemente del 0,1 al 50 % en peso del principio activo, y, del 1 al 99,95 % en peso, preferentemente del 30 al 99,9 % en peso, más preferentemente del 50 al 99,9 % en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando todos los porcentajes basados en el peso total de la composición.

La cantidad de un compuesto de Fórmula (I) o forma estereoisomérica del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que puede combinarse con un material de vehículo para producir una forma de dosificación única variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero y el modo particular de administración. Sin embargo, como norma general, dosis unitarias adecuadas para los compuestos de la presente invención pueden contener, por ejemplo, preferentemente entre 0,1 mg y aproximadamente 1000 mg del compuesto activo. Una dosis unitaria preferida es entre 1 mg y aproximadamente 500 mg. Una dosis unitaria más preferida es entre 1 mg y aproximadamente 300 mg. Dosis unitaria aún más preferida es entre 1 mg y aproximadamente 100 mg. Tales dosis unitarias pueden administrarse más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día, pero preferiblemente 1 o 2 veces al día, de manera que la dosificación total para un adulto de 70 kg esté en el intervalo de 0,001 a aproximadamente 15 mg por kg de peso del sujeto por administración. Una dosis preferida es 0,01 a aproximadamente 1,5 mg por kg de peso del sujeto por administración, y tal terapia puede prolongarse durante varias semanas o meses, y en algunos casos años. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del individuo que está tratándose; el momento y vía de administración; la tasa de eliminación; otros fármacos que hayan sido previamente administrados; y la gravedad de la enfermedad particular que recibe terapia, como es bien entendido por aquellos expertos en el área.

Una dosificación típica puede ser 1 mg a aproximadamente 100 mg de comprimido o 1 mg a aproximadamente 300 mg que se toman una vez al día, o múltiples veces al día, o una cápsula o comprimido de liberación con el tiempo que se toma una vez al día y que contiene un contenido proporcionalmente más alto de principio activo. El efecto de

la liberación con el tiempo puede obtenerse con materiales de cápsula que se disuelven a valores de pH diferentes, por cápsulas que se liberan lentamente por presión osmótica, o por cualquier otro medio conocido de liberación controlada.

- 5 Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos como será evidente para aquellos expertos en la materia. Además, se observa que el profesional clínico o médico práctico sabrá cómo y cuándo comenzar, interrumpir, ajustar o terminar la terapia junto con la respuesta del paciente individual.

10 Como ya se mencionó, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos según la invención y uno o varios de otros fármacos para su uso como un medicamento o para su uso en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que también pueden ser útiles los compuestos de Fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, o los otros fármacos. También se contempla el uso de una composición tal para la fabricación de un medicamento, además del uso de una composición tal para la fabricación de un medicamento en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades o afecciones para las que pueden tener utilidad los compuestos de Fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, u otros fármacos. La presente invención también se refiere a una combinación de un compuesto según la presente invención y un agente farmacéutico adicional. La presente invención también se refiere a una combinación tal para su uso como una medicina. La presente invención también se refiere a un producto que comprende (a) un compuesto según la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y (b) un agente farmacéutico adicional, como preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de una afección en un mamífero, incluido un ser humano, cuyo tratamiento o prevención está afectado o facilitado por el efecto de inhibidores de PDE10, en particular inhibidores de PDE10A. Los diferentes fármacos de una combinación o producto tal pueden combinarse en una única preparación junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, o pueden presentarse cada uno en una preparación separada junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar, pero no limitar, el alcance de la presente invención.

Química

30 En los siguientes ejemplos se ilustran varios métodos de preparación de los compuestos de la presente invención. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin más purificación.

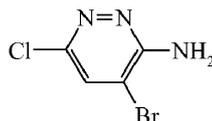
35 En lo sucesivo, "DCM" significa diclorometano, "DIPE" significa diisopropil éter, "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida, "Et₂O" significa dietil éter, "h" significa hora(s), "CL-EM" significa cromatografía de líquidos-espectrometría de masas, "MeCN" significa acetonitrilo, "MeOH" significa metanol, "min" significa minuto(s), "p.f." significa punto de fusión, "EM" significa espectrometría de masas, "Pd(PPh₃)₄" significa tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), "TA" o "t.a." significa temperatura ambiente, "sat." significa saturado, "SFC" significa cromatografía de fluidos supercríticos, "THF" significa tetrahidrofurano.

40 Se llevó a cabo cromatografía en capa fina (CCF) sobre placas de gel de sílice 60 F254 (Merck) usados disolventes de calidad para reactivo. La cromatografía en columna abierta se realizó sobre gel de sílice, tamaño de partícula 60 Å, malla = 230-400 (Merck) usando técnicas convencionales. La cromatografía ultrarrápida automatizada se realizó usando cartuchos listos para conectarse de Merck, sobre gel de sílice irregular, tamaño de partícula 15-40 μm (columnas ultrarrápidas desechables de fase normal) en un sistema SPOT de Armen Instrument.

A. Preparación de los productos intermedios

Ejemplo A1

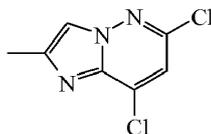
Producto intermedio 1



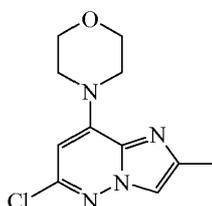
45 A una disolución de 3-amino-6-cloropiridazina ([CAS 5469-69-2], (200 g, 1538 mmoles) y NaHCO₃ (258 g, 3076 mmoles) en CH₃OH (2000 ml) se añadió Br₂ ([CAS 7726-95-6], 369 g, 2308 mmoles) gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

Entonces se añadió agua (2000 ml) y el precipitado sólido se filtró y se lavó con agua. El sólido se secó a vacío dando el producto intermedio 1 (260 g, 81,7 %).

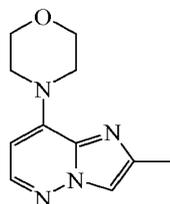
50

Ejemplo A2**Producto intermedio 2**

- 5 Se añadieron el producto intermedio 1 (225 g, 1082 mmoles) y cloro-2-propanona ([CAS 78-95-5], 478 g, 5410 mmoles) en DMF (1500 ml) y se agitaron durante 2 h a 100 °C. Entonces la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua (2000 ml), y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 2000 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida dando 250 g del producto intermedio 2, que se usó sin más purificación.

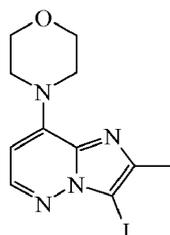
Ejemplo A3**Producto intermedio 3**

- 10 Una mezcla del producto intermedio 2 (250 g), morfolina ([CAS 110-91-8], 103 g, 1190 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina ([CAS 7087-68-5], 208,7 g, 1623 mmoles) en CH₃CN (2000 ml) se sometió a reflujo durante 5 h. Entonces, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 3/1) dando 70 g (22,4 %) del producto intermedio 3 como un sólido amarillo.

15 Ejemplo A4**Producto intermedio 4**

- 20 A una disolución del producto intermedio 3 (70 g, 277 mmoles) en CH₃OH (1000 ml) se añadió paladio sobre carbono (7 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno (30 psi; 206,84 kPa) durante 10 h. Después de la captación de hidrógeno (1 equiv), el catalizador se separó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida. Entonces el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (500 ml) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida dando 49 g (81 %) del producto intermedio 4.

P.f. = 137,2-138,3 °C

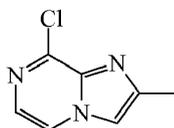
Ejemplo A5**Producto intermedio 5**

- 25 Se añadió *N*-yodosuccinimida ([CAS 516-12-1], 97,413 g, 432,973 mmoles) en porciones a una mezcla del producto intermedio 4 (90 g, 412,355 mmoles), CH₂Cl₂ (3840 ml) y ácido acético (153 ml) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla resultante se lavó con una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ (10 %) y una

disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con CH_2Cl_2 . La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó a vacío. El producto en bruto se trituró con MeOH y el precipitado se filtró y se lavó con Et_2O dando 108,279 g (76,3 %) del producto intermedio **5** como un sólido blanco.

Ejemplo A6

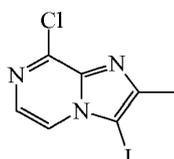
Producto intermedio 6



5 Se agitó una mezcla de 3-cloro-pirazin-2-ilamina (48,7 g, 375,8 mmoles) y cloroacetona (120 ml, 1504,5 mmoles) a 90 °C durante 16 h. en un tubo cerrado protegido de la luz. Después de enfriarse hasta ta, se añadió Et_2O y el sólido formado se separó por filtración, se lavó con Et_2O adicional, se suspendió en una disolución saturada de carbonato sódico y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se precipitó en Et_2O dando el producto intermedio **6** (43,2 g, 68 %) como un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. P.f. 133,5-138,6 °C (WRS-2A).

Ejemplo A7

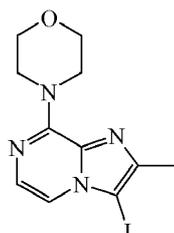
Producto intermedio 7



15 Se añadió N-yodosuccinimida (14,1 g, 62 mmoles) a una disolución con agitación del producto intermedio **6** (9,58 g, 57 mmoles) en una mezcla de DCM y ácido acético a 0 °C. Se dejó que la mezcla se calentara hasta ta y entonces se agitó durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM adicional y se lavó con una disolución saturada de carbonato sódico y tiosulfato de sodio. La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se precipitó en éter diisopropílico dando el producto intermedio **7** (16 g, 97 %) como un sólido marrón pálido que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Ejemplo A8

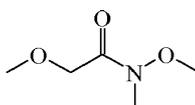
Producto intermedio 8



25 Se añadió morfolina (19,79 ml, 224,877 mmoles) a una disolución del producto intermedio **7** (33 g, 112,439 mmoles) y DIPEA (48,963 ml, 281,097 mmoles) en acetonitrilo (300 ml), y la mezcla de reacción se agitó a reflujo (calentador drysyn™ a 100 °C) durante la noche. Entonces, la mezcla se enfrió en un baño con hielo, el producto precipitado se filtró, se aclaró con acetonitrilo y se secó, dando 33,8 g (87 %) del producto intermedio **8**. P.f. 135,3-136,7 °C (WRS-2A).

Ejemplo A9

Producto intermedio 9

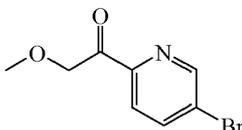


30 Una mezcla de ácido metoxiacético ([CAS 625-45-6], 200 g, 2220,30 mmoles), clorhidrato de N-metoxi-metanamina ([CAS 6638-79-5], 216,577 g, 2220,30 mmoles), 1-hidroxi-1H-benzotriazol (300,014 g, 2220,30 mmoles), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (344,682 g, 2220,300 mmoles) y Et_3N (336,742 g, 3330,450 mmoles) en CH_2Cl_2 (6000 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó entonces con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y una disolución acuosa al 10 % de ácido cítrico.

La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío dando 150 g (50,1 %) del producto intermedio **9**.

Ejemplo A10

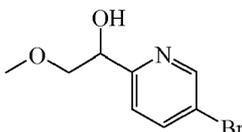
Producto intermedio 10



5 Se agitó una mezcla de 5-bromo-2-yodo-piridina ([CAS 223463-13-6], 140 g, 493,145 mmoles) y THF (2500 ml) a 0 °C bajo N_2 . Entonces se añadió una disolución de cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF, [CAS 1068-55-9], 246,572 ml, 493,145 mmoles) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Entonces se añadió gota a gota el producto intermedio **9** (72,226 g, 542,460 mmoles) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se inactivó por la adición de HCl (1 M) a pH 2 y se agitó durante 0,5 h. Entonces a esta mezcla se añadió NaOH (1 M) a pH 11 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró a vacío y el residuo se purificó por
10 cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 8/1). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se evaporó dando 49 g (43,2 %) del producto intermedio **10**.

Ejemplo A11

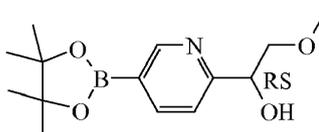
Producto intermedio 11



15 A una disolución con agitación del producto intermedio **10** (98 g, 425,978 mmoles) en CH_3OH (700 ml) a 0 °C se añadió NaBH_4 (16,200 g, 425,978 mmoles) en porciones y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min. Entonces, la reacción se extinguió con acetato de etilo, el disolvente se eliminó a vacío y al residuo resultante se añadió cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se concentró a vacío proporcionando 87,9 g (87,5 %) del producto intermedio **11**.

Ejemplo A12

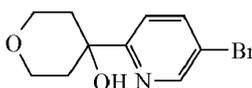
Producto intermedio 12



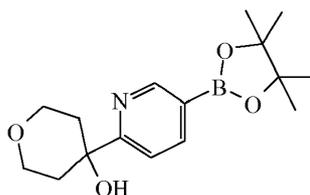
20 Una mezcla del producto intermedio **11** (37,5 g, 161,584 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano ([CAS 73183-34-3], 65,653 g, 258,535 mmoles) y acetato de potasio (55,504 g, 565,545 mmoles) en 1,4-dioxano (750,532 ml) se lavó con N_2 durante algunos minutos. Entonces se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (11,823 g, 16,158 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C
25 durante 55 min. La mezcla resultante se usó sin manipulación adicional en la etapa de reacción posterior.

Ejemplo A13

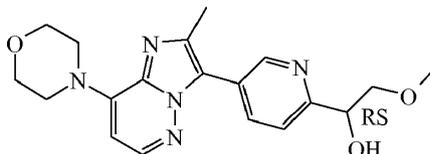
Producto intermedio 13



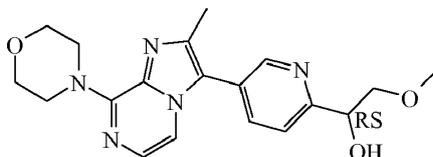
30 Se añadió gota a gota butil-litio (2,5 M en hexanos, 20,262 ml, 50,656 mmoles) a una disolución con agitación de 2,5-dibromopiridina ([CAS 624-28-2], 10 g, 42,213 mmoles) en tolueno (400 ml) bajo nitrógeno a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. Entonces, se añadió gota a gota tetrahidro-4H-piran-4-ona ([CAS 29943-42-8], 4,869 ml, 52,766 mmoles) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso sat. y se dejó que se calentara a t.a. La fase orgánica se separó, se lavó con NaHCO_3 sat., NaCl sat., se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice; EtOAc en heptano 0/100 a 30/70) en dos lotes diferentes. Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se concentraron a vacío dando 5,21
35 g (48 %) del producto intermedio **13** como un sólido blanco.

Ejemplo A14**Producto intermedio 14**

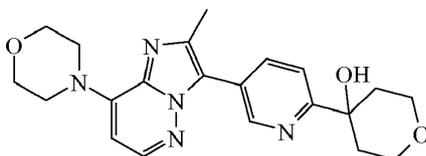
Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) ([CAS 72287-26-4], 70,871 mg, 0,0969 mmoles) a una suspensión con agitación del producto intermedio **13**, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano ([CAS 73183-34-3], 639,492 mg, 2,518 mmoles) y acetato de potasio (570,3 mg, 5,8 mmoles) en 1,4-dioxano (4,47 ml) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 85 °C durante 30 min dando el producto intermedio **14**, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

B. Preparación de los compuestos finales**Ejemplo B1****10 2-Metoxi-1-[5-(2-metil-8-morfolin-4-ilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il]etanol (Compuesto 1)**

A una mezcla del producto intermedio en bruto **12** (45 g, 161,207 mmoles) en 1,4-dioxano (750 ml) (la mezcla obtenida en el Ejemplo A12) se añadieron producto intermedio **5** (66,576 g, 193,449 mmoles) y disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ (52 ml) y se lavó con N₂ durante algunos minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,03 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 24 h. Entonces se añadieron Pd(PPh₃)₄ adicional (0,01 eq) y disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 24 h. Entonces, la mezcla se repartió entre CH₂Cl₂ y agua y se extrajo. Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice; una disolución 7 M de amoníaco en metanol en CH₂Cl₂ (10 %) en EtOAc 0/100 a 80/20). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto se trituró con CH₃CN y se filtró dando 37,3 g (62,6 %) del compuesto **1**.

Ejemplo B2**2-Metoxi-1-[5-(2-metil-8-morfolin-4-ilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)piridin-2-il]etanol (Compuesto 2)**

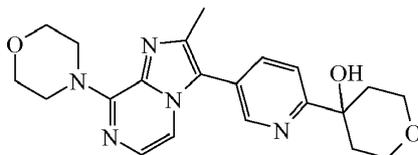
Se lavó una mezcla del producto intermedio **8** (295,894 mg, 0,86 mmoles) y el producto intermedio **12** (240 mg, 0,86 mmoles) en 1,4-dioxano (4 ml) y Na₂CO₃ sat. (0,85 ml) con N₂ durante algunos minutos. Entonces se añadió Pd(PPh₃)₄ (29,806 mg, 0,0258 mmoles) y la mezcla se agitó a 85 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice; EtOAc 100 % y luego disolución 7 M de amoníaco en metanol en CH₂Cl₂ 10/90). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío. El producto en bruto se trituró con Et₂O dando 95 mg (30 %) del compuesto **2** como un sólido marrón pálido.

Ejemplo B3**4-[5-(2-Metil-8-morfolin-4-ilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il]tetrahidro-2H-piran-4-ol (Compuesto 3)**

Se lavó una mezcla del producto intermedio **5** (733,12 mg, 2,13 mmoles) y el producto intermedio **14** (591 mg, 1,937 mmoles) en 1,4-dioxano (4,5 ml) y Na₂CO₃ acuosa sat. (2 ml) con N₂ durante algunos minutos. Entonces se añadió Pd(PPh₃)₄ (40,293 mg, 0,0349 mmoles) y la mezcla se agitó a 85 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol en CH₂Cl₂ 0/100 a 4/96). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío. El producto en bruto se trituró con DIPE dando 334 mg (44 %) del compuesto **3** como un sólido blanco.

Ejemplo B4

4-[5-(2-Metil-8-morfolin-4-ilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)piridin-2-il]tetrahidro-2H-piran-4-ol (Compuesto 4)



Se lavó una mezcla del producto intermedio **8** (400 mg, 1,162 mmoles) y el producto intermedio **14** (591 mg, 1,937 mmoles) en 1,4-dioxano (4,5 ml) y Na₂CO₃ acuosa sat. (1 ml) con N₂ durante algunos minutos. Entonces se añadió Pd(PPh₃)₄ (40,293 mg, 0,0349 mmoles) y la mezcla se agitó a 85 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol en CH₂Cl₂ 0/100 a 5/95). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío. El producto en bruto se trituró con MeCN dando 202 mg (44 %) del compuesto **4** como un sólido gris pálido.

Parte analítica

CL-EM:

Para la caracterización por (CL)EM de los compuestos de la presente invención, se usaron los siguientes métodos.

Procedimiento general A:

La medición por UPLC (cromatografía de líquidos de ultra-resolución) se realizó usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende organizador de muestras, una bomba binaria con desgasificador, un horno de cuatro columnas, un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos. El flujo de la columna se llevó al espectrómetro EM. El detector de EM se configuró con una fuente de ionización por electropulverización.

Se adquirieron espectros de masas en un detector SQD de cuadrupolo único barriendo de 100 a 1000 en 0,1 segundos usando un retraso inter-canal de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3,0 kV. El voltaje del cono fue 25 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C.

Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con el software MassLynx-Openlynx.

Método 1:

Además del procedimiento general A: se llevó a cabo UPLC de fase inversa en una RRHD Eclipse Plus-C18 (1,8 μm, 2,1 x 50 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min, a 50 °C. Las condiciones del gradiente usadas son: 95 % de A (NH₄AcO 6,5 mM en H₂O/ MeCN 95/5), 5 % de B (MeCN), a 40 % de A, 60 % de B en 3,8 minutos, a 5 % de A, 95 % de B en 4,6 minutos, mantenida hasta 5,0 minutos. El volumen de inyección fue 2 μl.

Procedimiento general B:

La medición por HPLC se realizó usando un sistema HP 1100 (Agilent Technologies) que comprende una bomba binaria con desgasificador, un inyector automático, un horno de columna, un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación.

El flujo de la columna se desvió al espectrómetro EM. El detector de EM (TOF) se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. Se adquirieron espectros de masas en un detector de tiempo de vuelo (TOF, Waters) barriendo de 100 a 750 en 0,5 segundos usando un tiempo de muestreo de 0,3 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 2,5 kV para el modo de ionización positiva y 2,9 kV para el modo de ionización negativa. El voltaje del cono fue 20 V para tanto los modos de ionización positiva como negativa. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con el software MassLynx-Openlynx.

Método 2:

Además del procedimiento general B: se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Eclipse Plus-C18 (3,5 μm , 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60 °C. Las condiciones del gradiente usadas son: 95 % de A (NH_4AcO 6,5 mM en $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 95/5), 5 % de B (MeCN/MeOH , 1/1) a 100 % de B en 5,0 min, mantenida hasta 5,15 min y equilibrada a las condiciones iniciales a 5,3 min hasta 7,0 min. El volumen de inyección fue 2 μl .

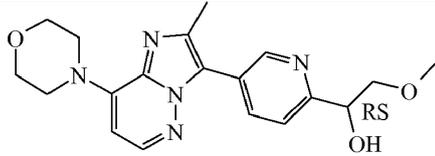
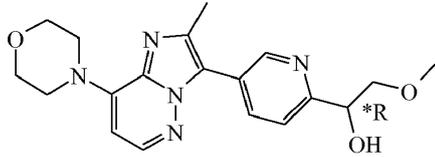
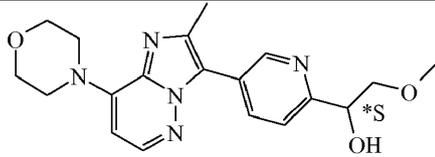
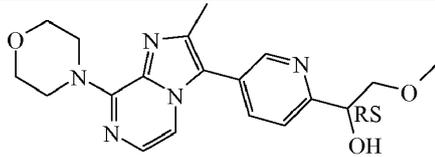
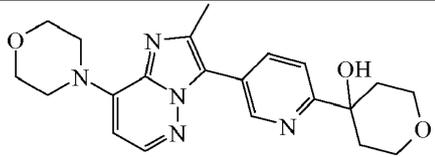
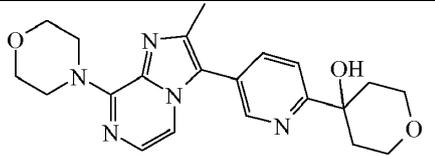
Puntos de fusión:

Los valores son valores pico o intervalos de fusión, y se obtienen con incertidumbres experimentales que están comúnmente asociadas con este método analítico.

Para varios compuestos, los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos tanto en un aparato Mettler FP62 como en un Mettler FP81HT-FP90. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 3 o 10 °C/min. La máxima temperatura fue 300 °C. El punto de fusión se leyó de una pantalla digital.

Para varios compuestos, los puntos de fusión (p.f.) se determinaron con un aparato de puntos de fusión WRS-2A (Shanghai Precision and Scientific Instrument Co. Ltd.). Los puntos de fusión se midieron con una tasa ascendente de calentamiento lineal de 0,2-5,0 °C/minuto. Los valores informados son intervalos de fusión. La máxima temperatura fue 300 °C (indicada por WRS-2A).

Tabla 1: Datos analíticos. Tiempo de retención (R_t) en min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ pico (molécula protonada), método de CL-EM y p.f. (punto de fusión en °C).

Co. N.º	Estructura	p.f.	$[\text{M}+\text{H}]^+$	R_t	Método de CL-EM
1		137,2	370	1,50	1
1a		134,9	370	1,50	1
1b		135,7	370	1,50	1
2		106,9	370	2,40	2
3		189,2	396	2,68	2
4		181,6	396	2,60	2

Métodos de SFC-EM:**Procedimiento general**

La medición de SFC se realizó usando un sistema Analytical SFC de un instrumento de Berger que un módulo de control de fluido de bomba doble FCM-1200 para suministrar dióxido de carbono (CO₂) y un modificador, un muestreador de líquido automático CTC Analytics, un módulo de control térmico TCM-20000 para calentar la columna de temperatura ambiente a 80 °C. Se usó un detector de matriz de fotodiodos UV Agilent 1100 equipado con una celda de flujo de alta presión que soporta hasta 400 bar. El flujo de la columna se desvió a un espectrómetro EM. El detector de EM se configuró con una fuente de ionización de presión atmosférica. Los siguientes parámetros de ionización para el espectrofotómetro de masas Waters ZQ son: corona: 9µa, temp. de la fuente: 140 °C, cono: 30 V, temp. de la sonda 450°C, extractor 3 V, gas de desolvatación 400 l/h, gas del cono 70 l/h. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Método 1:

Además del procedimiento general: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALCEL OD-H DAICEL (5 µm, 4,6 x 250 mm) a 35 °C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es 70 % de CO₂, 30 % de iPrOH (+ 0,3 % de iPrNH₂) mantenida 7 min en modo isocrático.

Tabla 2: Datos analíticos de SFC - R_t significa tiempo de retención (en minutos), [M+H]⁺ significa la masa protonada del compuesto, método se refiere al método usado para el análisis de SFC/EM de los compuestos enantioméricamente puros.

Co. N.º	Rt	[M+H] ⁺	% de área UV	Método	Orden de elución del isómero*
1a	5,4	370	100	1	A
1b	6,1	370	99,4	1	B

*A significa el primer isómero que eluye. B significa el segundo isómero que eluye.

Rotaciones ópticas:

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro Perkin-Elmer 341 con una lámpara de sodio y se informaron del siguiente modo: [α]^T (λ, c g/100 ml, disolvente, T °C).

$$[\alpha]_{\lambda}^T = (100\alpha) / (l \times c)$$

: en la que l es la longitud de la trayectoria en dm y c es la concentración en g/100 ml para una muestra a una temperatura T (°C) y una longitud de onda λ (en nm). Si la longitud de onda de la luz usada es 589 nm (la línea D del sodio), entonces podría usarse el símbolo D en su lugar. El signo de la rotación (+ o -) debería darse siempre. Si se usa esta ecuación, la concentración y el disolvente siempre se proporcionan entre paréntesis después de la rotación. La rotación se informa usando grados y no se dan unidades de concentración (se supone que es g/100 ml).

Tabla 3: Datos analíticos - Valores de la rotación óptica para compuestos enantioméricamente puros.

Co. N.º	[α] (°)	Longitud de onda (nm)	Concentración peso/volumen en %	Disolvente	Temp. (° C)
1a	-44,7	589	0,5	DMF	20
1b	+40,8	589	0,5	DMF	20

Resonancia magnética nuclear (RMN)

Para varios compuestos, se registraron los espectros de RMN ¹H tanto en un espectrómetro Bruker DPX-400 como en un Bruker AV-500 con secuencias de pulsos estándar, que operan a 400 MHz y 500 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en partes por millón (ppm) a campo bajo de tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

Compuesto 1

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,55 (s, 3 H), 3,45 (s, 3 H), 3,67 (dd, J=9,7, 6,7 Hz, 1 H), 3,75 (dd, J=9,9, 4,4 Hz, 1 H), 3,89 - 4,02 (m, 8 H), 4,06 (d, J=4,9 Hz, 1 H), 4,98 (dt, J=6,7, 4,6 Hz, 1 H), 6,11 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 7,57 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,99 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 8,08 (dd, J=8,1, 2,3 Hz, 1 H), 8,83 (dd, J=2,1, 0,7 Hz, 1 H).

5 **Compuesto 1a**

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,54 (s, 3 H), 3,45 (s, 3 H), 3,67 (dd, J=9,8, 6,9 Hz, 1 H), 3,75 (dd, J=9,8, 4,3 Hz, 1 H), 3,87 - 4,00 (m, 8 H), 4,04 (s a, 1 H), 4,98 (dd, J=6,1, 4,6 Hz, 1 H), 6,11 (d, J=5,8 Hz, 1 H), 7,57 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,99 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 8,08 (dd, J=8,1, 2,0 Hz, 1 H), 8,83 (d, J=1,4 Hz, 1 H).

Compuesto 1b

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,55 (s, 3 H), 3,45 (s, 3 H), 3,67 (dd, J=9,5, 6,6 Hz, 1 H), 3,75 (dd, J=9,8, 4,3 Hz, 1 H), 3,88 - 4,00 (m, 8 H), 4,03 (s a, 1 H), 4,98 (dd, J=6,5, 4,5 Hz, 1 H), 6,11 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 7,57 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,99 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 8,08 (dd, J=8,1, 2,0 Hz, 1 H), 8,83 (d, J=1,7 Hz, 1 H).

Compuesto 2

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,71 (s a, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 3,47 (s, 3 H), 3,71 (dd, J=9,7, 6,5 Hz, 1 H), 3,79 (dd, J=9,7, 4,2 Hz, 1 H), 3,90 (t, J=4,9 Hz, 4 H), 4,28 (t, J=4,6 Hz, 4 H), 5,01 (dd, J=6,5, 4,6 Hz, 1 H), 7,36 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,39 (d, J=4,9 Hz, 1 H), 7,64 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J=8,1, 2,3 Hz, 1 H), 8,65 (d, J=1,6 Hz, 1 H).

Compuesto 3

20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,54 (d, J=12,4 Hz, 2 H), 2,25 (td, J=12,6, 5,2 Hz, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 3,72 - 3,87 (m, 8 H), 3,91 - 4,06 (m, 4 H), 5,34 (s, 1 H), 6,37 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 8,05 - 8,15 (m, 2 H), 8,81 (d, J=1,7 Hz, 1 H).

Compuesto 4

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,65 (d a, J=12,0 Hz, 2 H), 2,21 (td, J=12,6, 5,5 Hz, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 3,90 (dd, J=5,1, 4,6 Hz, 4 H), 3,94 - 4,09 (m, 4 H), 4,28 (t, J=4,6 Hz, 4 H), 4,99 (s, 1 H), 7,36 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 7,39 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J=8,2, 0,8 Hz, 1 H), 7,83 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1 H), 8,64 (dd, J=2,1, 0,9 Hz, 1 H).

25 **Ejemplos farmacológicos**

Los compuestos proporcionados en la presente invención son inhibidores de PDE10, particularmente, de PDE10A. El comportamiento de los inhibidores de PDE10 según la Fórmula (I) *in vitro* y usando un modelo de estereotipias inducidas por apomorfina *in vivo* se muestra en la Tabla 4.

A) Ensayo *in vitro* de PDE10A

30 Se expresó PDE10A recombinante humana o de rata (hPDE10A2 o rPDE10A2) en células Sf9 usando una construcción de baculovirus de hPDE10A o rPDE10A recombinante. Las células se recogieron después de 48 h de infección y la proteína de hPDE10A o rPDE10A se purificó mediante cromatografía de quelato metálico en Ni-Sepharose 6FF. Los compuestos probados se disolvieron y diluyeron en 100 % de DMSO hasta una concentración
35 100 veces la concentración final en el ensayo. Se añadieron diluciones del compuesto (0,4 μl) en placas de 384 pocillos a 20 μl de tampón de incubación (Tris 50 mM pH 7,8, MgCl₂ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM). Se añadieron 10 μl de la enzima hPDE10A o rPDE10A en tampón de incubación y la reacción comenzó mediante la adición de 10 μl de sustrato a una concentración final de 60 nM de cAMP y 0,008 μCi de ³H-cAMP. La reacción se incubó durante 60 min a TA. Después de la incubación, la reacción se detuvo con 20 μl de disolución de parada que consistía en 17,8 mg/ml de perlas de PDE SPA (ensayo de proximidad de centelleo). Después de la sedimentación de las perlas
40 durante 30 min, la radiactividad se midió en un contador de centelleo Perkin Elmer Topcount y los resultados se expresaron como cpm. Para los valores en blanco, la enzima se omitió de la reacción y se sustituyó por tampón de incubación. Los valores de control se obtuvieron mediante la adición de una concentración final de 1 % de DMSO en vez del compuesto. Se ajustó una curva de mejor ajuste por un método de suma mínima de cuadrados a la gráfica del % de valor de control restado con valores en blanco frente a la concentración de compuesto y el valor de la
45 concentración inhibitoria (CI₅₀) se derivó de esta curva. Una visión general de los resultados se muestra en la Tabla 4 a continuación.

B) Estereotipia inducida por apomorfina en ratas (APO)

50 Se puntuó la estereotipia inducida por apomorfina (1,0 mg/kg, i.v.) (olfateo, lamido, masticación compulsivos) cada 5 min durante la primera hora después de la inyección de apomorfina, siguiendo un intervalo de 1 hora de pretratamiento con el compuesto de prueba. El sistema de puntuación fue: (3) pronunciado, (2) moderado, (1) leve y (0) ausente. Criterios para la inhibición de la estereotipia inducida por fármacos: menos de 6 puntuaciones de 3

(0,16 % de falsos positivos), menos de 6 puntuaciones de ≥ 2 (0,0 % de falsos positivos) o menos de 7 puntuaciones de ≥ 1 (0,81 % de falsos positivos). Los resultados de esta prueba se muestran en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4. Datos farmacológicos para los compuestos de la invención *in vitro* y en la inhibición de la estereotipia inducida por apomorfina en ratas (APO). pCl_{50} se corresponde con el $-\log Cl_{50}$ expresado en mol/l. DE_{50} es la dosis (mg/kg de peso corporal) a la que 50 % de los animales probados muestran el efecto.

5

Co. N.º	pCl_{50} de PDE10A2 - enzima humana	pCl_{50} de PDE10A2 - enzima de rata	DE_{50} de APO (mg/kg)
1	7,19	7,26	1,0*
1a	7,12	7,32	1,2
1b	7,22	7,3	1,2
2	6,58	n.p.	0,31
3	7,56	n.p.	0,31
4	6,95	n.p.	0,31
Co. No. 1 del documento WO2011/051342 ^(a)	7,22	7,24	1,3
Co. No. 27 del documento WO2011/051342 ^(a)	n.p.	7,5	n.d.‡
Co. No. 16 del documento WO2011/110545 ^(a)	6,98	6,72	1,0
Co. No. 25 del documento WO2011/110545 ^(a)	6,78	6,83	1,0

n.p. significa no probado; * significa que el compuesto se administró por vía oral; ‡ no se determinó la DE_{50} (el compuesto se probó hasta 2,5 mg/kg); ^(a) se proporcionan valores actualizados cuando el compuesto se probó adicionalmente.

C) Unión a proteína plasmática de los compuestos 1a y 1b según la invención

Sistema de prueba

10 Se investigó la unión a proteína plasmática y la distribución en sangre en sujetos humanos sanos. Se recogió sangre fresca y se centrifugó (aproximadamente 1700 g durante 10 min, temperatura ambiente, centrífuga Hettich Rotixa AP). El experimento empezó en el plazo de 4 horas después de la extracción de sangre.

Disoluciones de adición y concentraciones finales

Se usaron las siguientes disoluciones de adición:

Tabla 5. Disoluciones de adición y concentraciones finales.

Disolución de adición	Concentración final
10 y 1300 $\mu\text{g/ml}$	0,1 y 13 $\mu\text{g/ml}$

15

Experimento de unión a proteína plasmática

Muestras de plasma en blanco individuales de tres sujetos macho sanos, probadas por duplicado, se fortificaron con el compuesto **1a** o el compuesto **1b** a diferentes concentraciones (véase la Tabla 5). A las muestras de plasma se les añadió 10 μl de solución de adición por ml de muestra (1 % de etanol (v/v)).

20 El plasma fortificado se sometió a diálisis de equilibrio (DE), durante 4 h contra un tampón fosfato 0,067 M, pH 7,17 a 37 °C en un sistema Dianorm con celdas macro-1 Teflon idénticas y membranas de diálisis Spectra/Por[®] RC 2 (corte de MW 12-14 kDa). Después de la diálisis, se recogió el contenido de los dos compartimientos de las celdas de

diálisis por separado. Las muestras de tampón se diluyeron con 1 ml de 5 % de albúmina de suero bovino en un tampón fosfato 0,05 M, pH 7,5.

5 Se analizaron las muestras de plasma (antes y después de la diálisis de equilibrio) y las muestras de tampón para detectar el compuesto **1a** o el compuesto **1b** usando un ensayo de CL-EM/EM quiral cualificado en un espectrómetro de masas API4000 (Applied Biosystems).

Análisis de datos

La fracción del compuesto de prueba sin unir (f_u) se calculó como la relación entre la concentración sin unir (C_u) en el compartimiento de tampón y la concentración total (C_{ED}) en el compartimiento de proteína de las celdas de diálisis. El porcentaje del compuesto de prueba libre se calculó como

$$10 \quad f_u \times 100.$$

$$f_u = \frac{C_u}{C_{ED}}$$

Resultados y discusión

Se estudió la unión del compuesto **1a** y el compuesto **1b** a 0,1 y 13 $\mu\text{g/ml}$ a proteínas plasmáticas por medio de diálisis en equilibrio (Tabla 6).

15 **Tabla 6.** Unión de los compuestos 1a y 1b a 0,1 y 13 $\mu\text{g/ml}$ de los compuestos 1a o 1b a las proteínas plasmáticas de ser humano.

Ser humano	Fracción libre			
	Compuesto 1a		Compuesto 1b	
	0,1 $\mu\text{g/ml}$	13 $\mu\text{g/ml}$	0,1 $\mu\text{g/ml}$	13 $\mu\text{g/ml}$
Sujeto 1	47,3	43,9	54,9	51,9
Sujeto 1*	48,9	45,6	53,1	53,3
<i>Promedio</i>	<i>48,1</i>	<i>44,8</i>	<i>54,0</i>	<i>52,6</i>
Sujeto 2	46,8	44,6	55,2	52,7
Sujeto 2*	50,1	46,1	57,4	46,6
<i>Promedio</i>	<i>48,5</i>	<i>45,4</i>	<i>56,3</i>	<i>49,6</i>
Sujeto 3	47,6	46,5	46,9	51,4
Sujeto 3*	48,9	46,0	53,1	49,7
<i>Promedio</i>	<i>48,3</i>	<i>46,2</i>	<i>50,0</i>	<i>50,5</i>
<i>Promedio (D.E.)</i> <i>(n=12)</i>	<i>46,9 (1,8)</i>		<i>52,2 (3,2)</i>	

(*) significa duplicado.

20 No se detectó dependencia de la concentración relevante en la unión a proteínas plasmática del compuesto **1a** y compuesto **1b** dentro del intervalo de concentración probado (0,1 a 13 $\mu\text{g/ml}$). El porcentaje de compuesto libre en plasma fue en promedio (Tabla 7):

Tabla 7. Porcentaje promedio de compuesto libre en plasma.

Compuesto 1a		Compuesto 1b		Compuesto 1 del documento WO2011/051342 (machos) [‡]			
0,1 µg/ml	13 µg/ml	0,1 µg/ml	13 µg/ml	0,1 µg/ml	1 µg/ml	2 µg/ml	5 µg/ml
48,3	45,5	53,4	50,9	17,6	18,2	17,9	18,4

(‡) No se detectó dependencia de la concentración relevante en la unión a proteínas plasmática del compuesto 1 del documento WO2011/051342 dentro del intervalo de concentración probada.

D) Farmacocinética de microdosis orales del compuesto 1 según la invención y el compuesto 1 del documento WO2011/051342

5 Métodos

Se estudió la farmacocinética de una microdosis oral del compuesto 1 según la invención y el compuesto 1 del documento WO2011/051342 por un estudio farmacocinético (PK) aleatorizado de dosis única, etiqueta abierta, de grupos paralelos. Cada grupo de tratamiento consistió en 6 sujetos (hombres sanos de entre 18 y 55 años con un índice masa corporal (IMC) entre 18 y 30 kg/m² (ambos incluidos) y peso corporal no inferior a 50 kg). Los sujetos se aleatorizaron para recibir tanto el tratamiento del compuesto 1 del documento WO2011/051342 como del compuesto 1 (según la invención).

El compuesto 1 del documento WO2011/051342 y el compuesto 1 según la invención se suministraron como una disolución oral de 0,1 mg/ml que contenía HP-β-CD y ácido cítrico en agua purificada. El pH de la disolución se ajustó a pH 2,0 por el uso de ácido clorhídrico.

15 Los sujetos ingresaron en el sitio de investigación el Día -1. Tras un ayuno durante la noche de al menos 10 horas, los sujetos recibieron una disolución acuosa oral única de 100 µg/ml del compuesto 1 del documento WO2011/051342 o del compuesto 1 según la invención, con 240 ml de agua no carbonatada según la aleatorización en la mañana del Día 1 entre 7:00 AM y 10:30 AM. No se permitieron bebidas desde 1 hora antes hasta 1 hora después de la administración del fármaco. Se recogieron muestras de sangre en momentos de tiempo especificados para medir las concentraciones plasmáticas del compuesto 1 del documento WO2011/051342 o del compuesto 1 (según la invención). Los sujetos recibieron el alta el Día 3 después de recoger la muestra PK de 48 horas. Los sujetos volvieron a la unidad clínica la mañana del Día 4 para el muestreo de sangre PK de 72 horas.

Se recogió una muestra de sangre farmacogenómica (9 ml) de todos los sujetos enrolados en el Día 1, para la que los sujetos habían dado un consentimiento por separado.

25 Todos los sujetos volvieron a la unidad clínica para una visita de seguimiento (en el plazo de 7 días después de la dosis o abandonos tempranos).

La duración total del estudio para cada sujeto fue aproximadamente 4 semanas (incluyendo una fase de selección de 21 días y una fase de tratamiento de etiqueta abierta de 7 días que incluyó una visita de seguimiento).

Evaluación farmacocinética

30 Se recogieron muestras de sangre venosa de 6 ml para la medición de concentraciones plasmáticas del compuesto 1 del documento WO2011/051342 o del compuesto 1 según la invención en momentos de tiempo especificados.

Se analizaron las muestras de plasma para determinar las concentraciones del compuesto 1 del documento WO2011/051342 o del compuesto 1 según la invención usando un método de cromatografía de líquidos/espectrometría de masas/espectrometría de masas (CL-EM/EM) cualificado.

35 Determinación del tamaño de muestra

Para este estudio exploratorio, el tamaño de muestra no se basó en cálculos estadísticos formales. El número de sujetos por tratamiento fue el tamaño de muestra habitual empleado en estudios de desarrollo previos, y se esperó que permitiera la evaluación del perfil PK. Basándose en estudios previos, se anticipó que el punto estimado de la semivida terminal estaría dentro del 71 % y el 140 % del valor verdadero con el 90 % de confianza.

40 Análisis farmacocinético

Se realizaron análisis farmacocinéticos para todos los datos de los sujetos que recibieron una dosis del compuesto 1 del documento WO2011/051342 y del compuesto 1 según la invención. Se representaron las concentraciones plasmáticas frente a los perfiles de tiempo para cada sujeto. Se representaron la concentración media frente a los perfiles de tiempo para cada compuesto, basándose en los tiempos de muestreo de sangre planeados. Se

calcularon estadística descriptiva, que incluye media aritmética, desviación estándar, CV, media geométrica, mediana, mínimo y máximo para las concentraciones plasmáticas en cada momento de muestreo y para todos los parámetros PK del compuesto 1 del documento WO2011/051342 y del compuesto 1 según la invención.

Resultados farmacocinéticos

- 5 Se observó una curva de concentración-tiempo bifásica. La absorción fue rápida con $t_{m\acute{a}x}$ individual que oscilaba de 0,5 a 1 hora.

10 **Tabla 8:** Parámetros PK en plasma del compuesto 1 del documento WO2011/051342 y del compuesto 1 según la invención, después de una única dosis oral de 100 µg en sujetos sanos bajo condiciones en ayunas. En la tabla, $C_{m\acute{a}x}$ es la concentración plasmática pico del compuesto después de la administración, $t_{m\acute{a}x}$ es el tiempo para alcanzar $C_{m\acute{a}x}$, ABC es el área bajo la curva de la curva concentración-tiempo, λ_z es la constante de velocidad de eliminación terminal, $t_{1/2}$ representa la semivida de eliminación, V_d representa el volumen de distribución, F representa la biodisponibilidad, CL es el volumen de plasma eliminado del compuesto por unidad de tiempo.

	Una única dosis oral de 100 µg del compuesto 1 del documento WO2011/051342			Una única dosis oral de 100 µg del compuesto 1 según la invención		
	N	Media	DE	N	Media	DE
$C_{m\acute{a}x}$, pg/ml	6	367	157	6	758	208
$t_{m\acute{a}x}$, h^a	6	0,50 (0,50-0,75)		6	0,64 (0,50-0,98)	
ABC_{última}, pg.h/ml	6	595	311	6	2609	1347
ABC_∞, pg.h/ml	5	665	313	6	2637	1355
λ_z, 1/h	5	0,158	0,0824	6	0,148	0,0722
$t_{1/2}$, h	5	5,4	2,6	6	5,7	2,5
V_d/F, l	5	1181	174	6	333	117
CL/F, l/h	5	183	90,8	6	47,9	24,6

^a Mediana (Mín-Máx) informada para $t_{m\acute{a}x}$

^b Valores individuales informados para n=2

V_d/F fue aproximadamente 3,5 veces más bajo para el compuesto 1 según la invención (333 ± 117 l) en comparación con el compuesto 1 del documento WO2011/051342 (1181 ± 174 l) y Cl/F fue aproximadamente 3,8 veces más bajo para el compuesto 1 según la invención ($47,9 \pm 24,6$ l/h) en comparación con el compuesto 1 del documento WO2011/051342 ($183 \pm 90,8$ l/h).

Ejemplos de composición ficticios

- 15 "Principio activo", como se usa en todos estos ejemplos, se refiere a un compuesto final de Fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, los solvatos y las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo.

Ejemplos típicos de formulaciones para la formulación de la invención son los siguientes:

1. Comprimidos

Principio activo	5 a 50 mg
Fosfato de dicalcio	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almidón de patata	hasta 200 mg

- 20 En este ejemplo, el principio activo puede sustituirse por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

2. Suspensión

Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de manera que cada 1 mililitro contenga 1 a 5 mg de uno de los compuestos activos, 50 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

5 3. Inyectable

Se prepara una composición parenteral agitando 1,5 % en peso del principio activo de la invención en 10 % en volumen de propilenglicol en agua.

4. Pomada

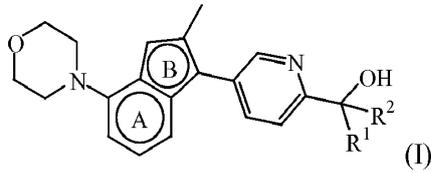
Principio activo	5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Petróleo blanco	15 g
Agua	hasta 100 g

10 En este ejemplo, el principio activo puede sustituirse por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

Será obvio que la invención así descrita puede variarse de muchas formas por aquellos expertos en la materia.

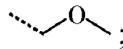
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)

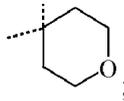


o una forma estereoisomérica del mismo, en la que

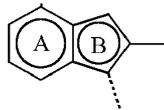
5 R^1 es H y R^2 es



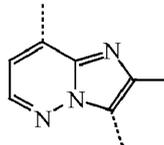
o en la que R^1 y R^2 , tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos, forman un radical de fórmula



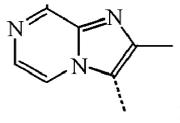
10 y
el bicyclo



es un bicyclo de Fórmula a)

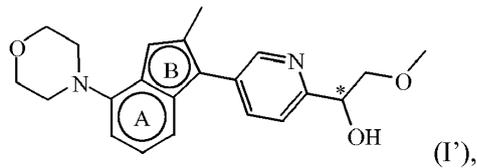


15 o un bicyclo de fórmula b)



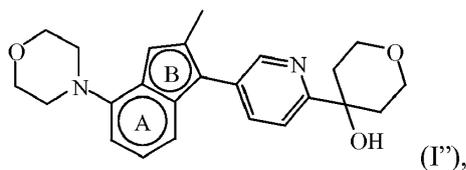
o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto según reivindicación 1, que tiene la Fórmula (I')



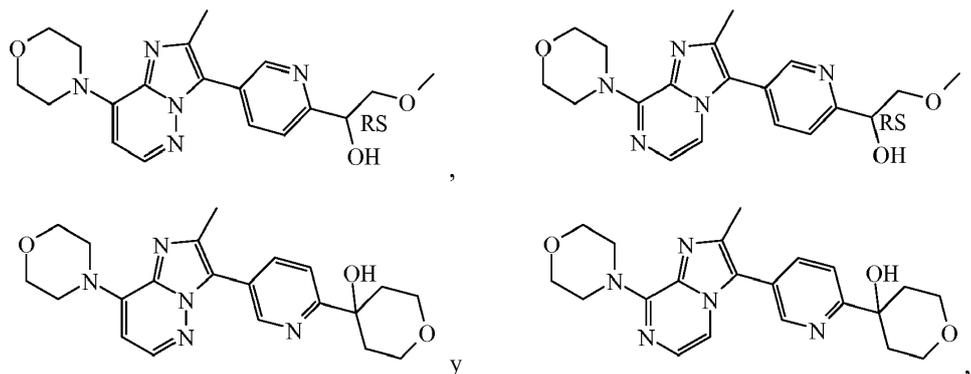
20 o una forma estereoisomérica, o una sal o un solvato del mismo.

3. El compuesto según reivindicación 1, que tiene la Fórmula (I'')



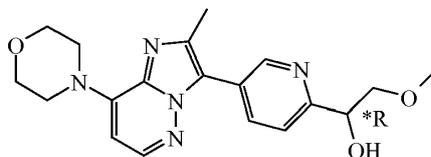
o una forma estereoisomérica, o una sal o un solvato del mismo.

4. El compuesto según reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

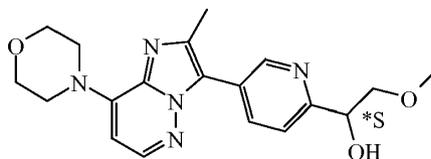


o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto según reivindicación 1, seleccionado de



que tiene una rotación óptica $[\alpha] = -44,7^\circ$ (589 nm, c 0,5 g/100 ml, DMF, 20 °C); o



que tiene una rotación óptica $[\alpha] = +40,8^\circ$ (589 nm, c 0,5 g/100 ml, DMF, 20 °C); o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una composición farmacéutica según la reivindicación 6, para su uso como un medicamento.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una composición farmacéutica según la reivindicación 6 para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado del grupo de trastornos y afecciones psicóticos, trastornos de ansiedad, trastornos del movimiento, abuso de drogas, trastornos del estado de ánimo, trastornos neurodegenerativos, trastornos cognitivos, dolor, trastornos autísticos; y de trastornos metabólicos.

9. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 8, en el que

los trastornos y afecciones psicóticos están seleccionados del grupo que esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de la personalidad del tipo paranoide y trastorno de la personalidad del tipo esquizoide;

los trastornos de ansiedad están seleccionados del grupo de trastorno de pánico, agorafobia, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo y trastorno de ansiedad generalizada;

5 los trastornos de movimiento están seleccionados del grupo de enfermedad de Huntington, discinesia, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, temblor esencial, síndrome de Tourette y otros trastornos de tics;

los trastornos relacionados con las sustancias están seleccionados del grupo de abuso del alcohol, dependencia del alcohol, abstinencia del alcohol, delirio por abstinencia del alcohol, trastorno psicótico inducido por el alcohol, dependencia de anfetaminas, abstinencia de anfetaminas, dependencia de cocaína, abstinencia de cocaína, dependencia de nicotina, abstinencia de nicotina, dependencia de opioides y abstinencia de opioides;

10 los trastornos del estado de ánimo están seleccionados del grupo de depresión, manía, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias;

15 los trastornos neurodegenerativos están seleccionados del grupo de enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, demencia por infartos múltiples, demencia relacionada con el SIDA o demencia frontotemporal;

20 los trastornos cognitivos están seleccionados del grupo de delirio, delirio persistente inducido por sustancias, demencia, demencia del tipo de Alzheimer, demencia vascular, demencia debida a enfermedad de VIH, demencia debida a tumores intracraneales, traumatismo cerebral o traumatismo craneoencefálico, demencia debida a accidente cerebrovascular, demencia debida a enfermedad de Parkinson, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Pick, demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia debida a cuerpos de Lewy, demencia persistente inducida por sustancias, demencia debida a múltiples etiologías, demencia no especificada de otro modo, deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo asociado a la edad, senilidad, trastorno amnésico, trastorno de estrés postraumático, retraso mental, trastorno de aprendizaje, trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) y síndrome de Down;

25 el dolor incluye estados agudos y crónicos, dolor intenso, dolor incoercible, dolor neuropático y dolor postraumático;

los trastornos metabólicos están seleccionados del grupo de diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, síndrome X, intolerancia a la glucosa, glucosa alterada en ayunas, diabetes gestacional, diabetes del joven de inicio en la madurez (MODY), diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), dislipidemia diabética asociada, hiperglucemia, hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina.

30 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en combinación con un agente farmacéutico adicional para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección como se cita en la reivindicación 8 o 9.

11. Un proceso de preparación de una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 6, caracterizado por que un vehículo farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

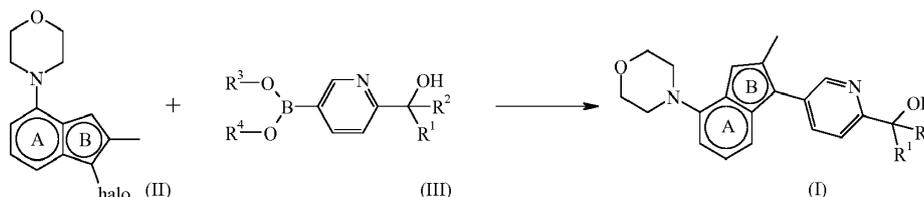
35 12. Un producto que comprende

(a) un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; y

(b) un agente farmacéutico adicional,

como preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de una afección como se cita en la reivindicación 8 o 9.

40 13. Un proceso para la preparación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^1 y R^2 son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende la etapa de



45 hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II) en la que halo representa bromo o yodo con un ácido borónico o un compuesto de Fórmula (III), en la que R^3 y R^4 pueden cada uno seleccionarse independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o pueden tomarse conjuntamente para formar un radical divalente de fórmula $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, o $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$, en presencia de un catalizador adecuado y una base adecuada, en un disolvente inerte adecuado, con calentamiento.