



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 895 487**

⑮ Int. Cl.:

C07D 417/10 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2015 PCT/US2015/027645**

⑰ Fecha y número de publicación internacional: **05.11.2015 WO15167968**

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2015 E 15785340 (9)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.08.2021 EP 3137461**

⑭ Título: **Método de preparación de un inhibidor de la PDE10 ópticamente activo**

⑩ Prioridad:

**28.04.2014 US 201461985381 P
08.09.2014 US 201462047569 P**

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.02.2022

⑬ Titular/es:

**OMEROS CORPORATION (100.0%)
201 Elliott Avenue West
Seattle, WA 98119, US**

⑯ Inventor/es:

**CUTSHALL, NEIL S.;
FERGUSON, KENNETH M. y
ZUTA, CHARLES PRINCE**

⑭ Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 895 487 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

Método de preparación de un inhibidor de la PDE10 ópticamente activo

Antecedentes

Campo técnico

- 5 Esta invención se refiere a procedimientos para preparar compuestos de las fórmulas (II-a) y (III-a) como se definen a continuación.

Descripción de la técnica relacionada

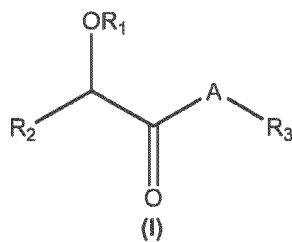
- 10 Las fosfodiesterasas (PDE) de nucleótidos cílicos están representadas por una gran superfamilia de enzimas. Las PDE son conocidas por poseer una arquitectura modular, con un dominio catalítico conservado proximal al extremo carboxilo y dominios o motivos reguladores a menudo cerca del extremo amino. La superfamilia de las PDE incluye actualmente más de veinte genes diferentes subagrupados en once familias de PDE (Lugnier, C., "Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) superfamily: a new target for the development of specific therapeutic agents". Pharmacol Ther. marzo de 2006; 109 (3): 366-98).

15 Una PDE descrita recientemente, la PDE10, fue notificada simultáneamente por tres grupos independientes (Fujishige *et al.*, "Cloning and characterization of a novel human phosphodiesterase that hydrolyzes both cAMP and cGMP (PDE10A)", J Biol Chem 1999, 274: 18438-18445; Loughney *et al.*, "Isolation and characterization of PDE10A, a novel human 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase", Gene 1999, 234: 109-117; Soderling *et al.*, "Isolation and characterization of a dual-substrate phosphodiesterase gene family: PDE10A", Proc Natl Acad Sci USA 1999, 96: 7071-7076). La PDE10 tiene la capacidad de hidrolizar tanto el AMPc como el GMPc; sin embargo, la K_m para el AMPc es de aproximadamente 0,05 μ M, mientras que la K_m para el GMPc es de 3 μ M. Además, la $V_{\text{máx}}$ para la hidrólisis del AMPc es cinco veces menor que para el GMPc. Debido a estas cinéticas, la hidrólisis del GMPc por parte de la PDE10 es potenteamente inhibida por el AMPc *in vitro*, lo que sugiere que la PDE10 puede funcionar como una fosfodiesterasa del GMPc inhibida por el AMPc *in vivo*. A diferencia de la PDE8 o la PDE9, la PDE10 es inhibida por la IBMX con una IC_{50} (concentración inhibidora del 50 %) de 2,6 μ M. (Véase Soderling y Beavo, "Regulation of cAMP and cGMP signaling: new phosphodiesterases and new functions", Current Opinion in Cell Biology, 2000, 12: 174-179).

- 20 30 La PDE10 contiene dos dominios aminoterminales que son similares a los dominios de unión al GMPc de la PDE2, la PDE5 y la PDE6, que son dominios conservados a través de una amplia diversidad de proteínas. Debido a la amplia conservación de este dominio, ahora se denomina el dominio GAF (para las proteínas GAF: fosfodiesterasas de unión al GMPc; la adenililo ciclase de la cianobacteria *Anabaena*; y el regulador transcripcional *fhlA* de *Escherichia coli*). Aunque en la PDE2, la PDE5 y la PDE6 los dominios GAF se unen al GMPc, probablemente no sea ésta la función 35 principal de este dominio en todos los casos (por ejemplo, no se cree que *E. coli* sintetice GMPc). Curiosamente, los estudios *in vitro* de unión de la PDE10 indican que la constante de disociación (K_d) para la unión del GMPc está muy por encima de 9 μ M. Como no se cree que las concentraciones de GMPc *in vivo* alcancen unos niveles tan altos en la mayoría de las células, parece probable que la afinidad de la PDE10 por el GMPc esté aumentada por regulación, o que la función principal del dominio GAF en la PDE10 pueda ser para algo distinto a la unión del GMPc.

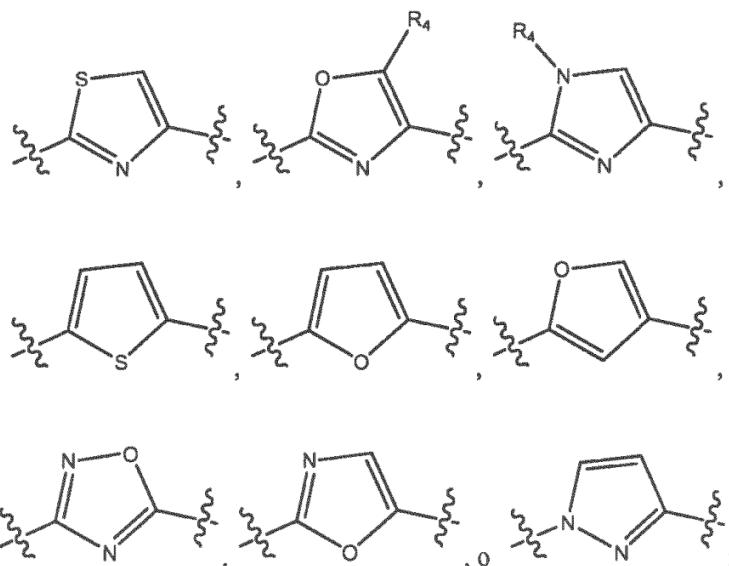
40 45 50 55 55 Se han buscado ampliamente inhibidores de la familia de enzimas PDE para una amplia indicación de usos terapéuticos. Los usos terapéuticos indicados de los inhibidores de la PDE incluyen alergias, enfermedad pulmonar obstructiva, hipertensión, carcinoma renal, angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, depresión y disfunción eréctil (documento WO 01/41807 A2). Se han divulgado otros inhibidores de la PDE para el tratamiento de afecciones cardiacas isquémicas (Patente de EE.UU. n.º 5.693.652). Más específicamente, se han descrito inhibidores de la PDE10 para el tratamiento de ciertos trastornos neurológicos y psiquiátricos que incluyen, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esquizofrenia, trastornos delirantes, psicosis yatrogénica y trastornos de pánico y obsesivo-compulsivos (Solicitud de Patente de EE.UU. N.º 2003/0032579). Se ha demostrado que la PDE10 está presente en niveles altos en neuronas en áreas del cerebro que están estrechamente asociadas a muchos trastornos neurológicos y psiquiátricos. Al inhibir la actividad de la PDE10, los niveles de AMPc y de GMPc aumentan dentro de las neuronas, y por tanto se mejora la capacidad de estas neuronas para funcionar correctamente. Por lo tanto, se cree que la inhibición de la PDE10 es útil en el tratamiento de una amplia diversidad de afecciones o trastornos que se beneficiarían del aumento de los niveles de AMPc y GMPc dentro de las neuronas, incluyendo los trastornos neurológicos, psicóticos, de ansiedad y/o trastornos del movimiento mencionados anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) son conocidos y potentes inhibidores de la PDE10:



en donde:

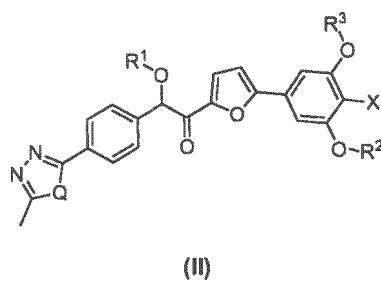
5 A es:



10 R₁ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, aralquilo C₁₋₆, arilo, -(CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃ o -(CH₂)_nN(CH₃)₂;
 R₂ es (i) arilo sustituido o no sustituido o (ii) heterociclico sustituido o no sustituido;
 R₃ es arilo sustituido o no sustituido;
 R₄ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;
 n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y
 m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

15

Los compuestos de fórmula (II) son conocidos y potentes inhibidores de la PDE10:

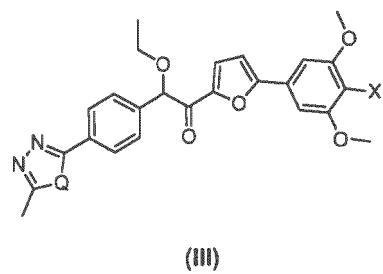


20 en donde

Q es S u O,
 X es Cl o Br, y
 R¹, R² y R³ son cada uno independientemente alquilo C₍₁₋₆₎.

25

Los compuestos de fórmula (III) son conocidos y potentes inhibidores de la PDE10:

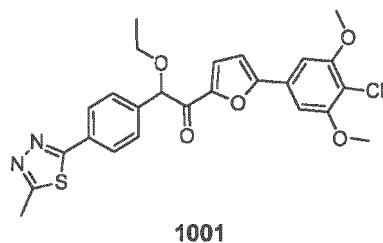


(III)

en donde

- 5 Q es S u O, y
X es Cl o Br.

10 Los compuestos que tienen la estructura de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) y el compuesto 1001 entran en el ámbito de los inhibidores de la PDE10 divulgados en los documentos US 2011/224202 A1 y WO 2011/112828. La 1-(5-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-etoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)etanona (compuesto 1001) se divulga específicamente como el compuesto n.º 65-10.



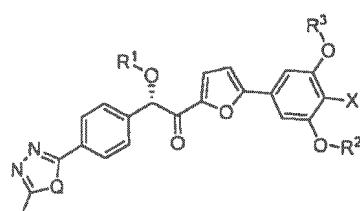
1001

15 Si bien se han realizado avances con respecto a la inhibición de la PDE10, sigue habiendo una necesidad en el campo de los inhibidores de la PDE10, así como la necesidad de tratar diversas afecciones y/o trastornos que se beneficiarían de la misma. Es un objeto de la invención proporcionar compuestos, métodos de uso y composiciones para la inhibición de la PDE10 con compuestos enantioméricamente puros.

20 Breve sumario

El objeto de la invención se establece en las reivindicaciones adjuntas.

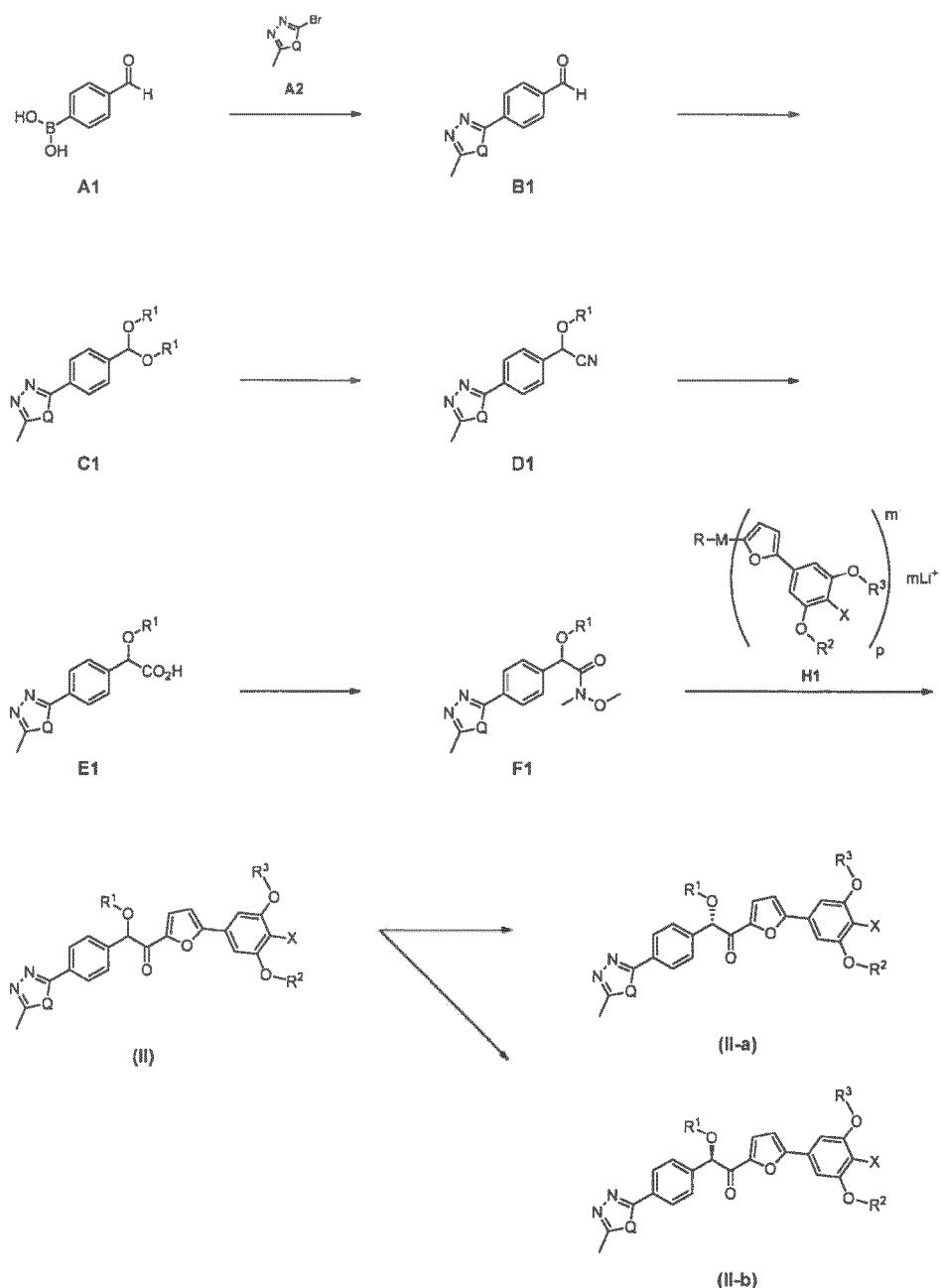
En un aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II-a):



(II-a)

en donde

- 30 Q es S u O,
X es Cl o Br, y
R¹, R² y R³ son cada uno independientemente alquilo C₍₁₋₆₎, de acuerdo con el siguiente esquema general (I):



cuyo procedimiento comprende:

- 5 convertir el ácido borónico A1 en el carbaldehído B1 mediante la activación del ácido borónico con un reactivo activador A2;
- convertir el carbaldehído B1 en el acetal C1 bajo una catálisis ácida con una fuente adecuada de ortoformato;
- convertir el acetal C1 en el nitrilo D1 mediante cianación catalizada con un catalizador metálico y una fuente de cianuro;
- 10 hidrolizar D1 con un ácido adecuado para dar el ácido carboxílico E1;
- convertir el ácido carboxílico E1 en la amida F1 con una base adecuada, un reactivo de acoplamiento adecuado y una fuente de amina;
- convertir la amida F1 en un compuesto de fórmula (II) con un reactivo de acoplamiento aniónico que tenga la estructura H1,

15

en donde

M es un metal del Grupo I, un metal del Grupo II, Cu o Zn;

R, R² y R³ son cada uno independientemente alquilo C₍₁₋₆₎;

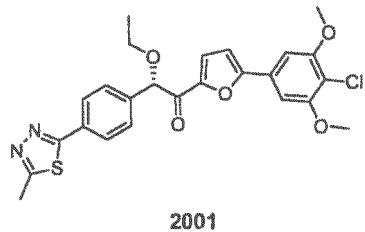
m es 1, 2, 3 o 4;

p es 1, 2, 3 o 4;

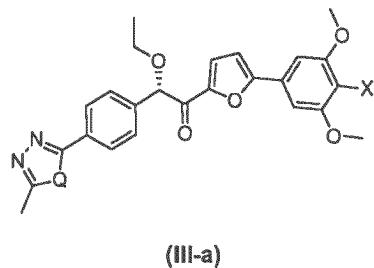
separar un compuesto de fórmula (II-a) de un compuesto de fórmula (II-b) mediante HPLC quiral;
y opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (II-a) en una sal.

5

En una realización, el compuesto de fórmula (II-a) es el compuesto 2001:

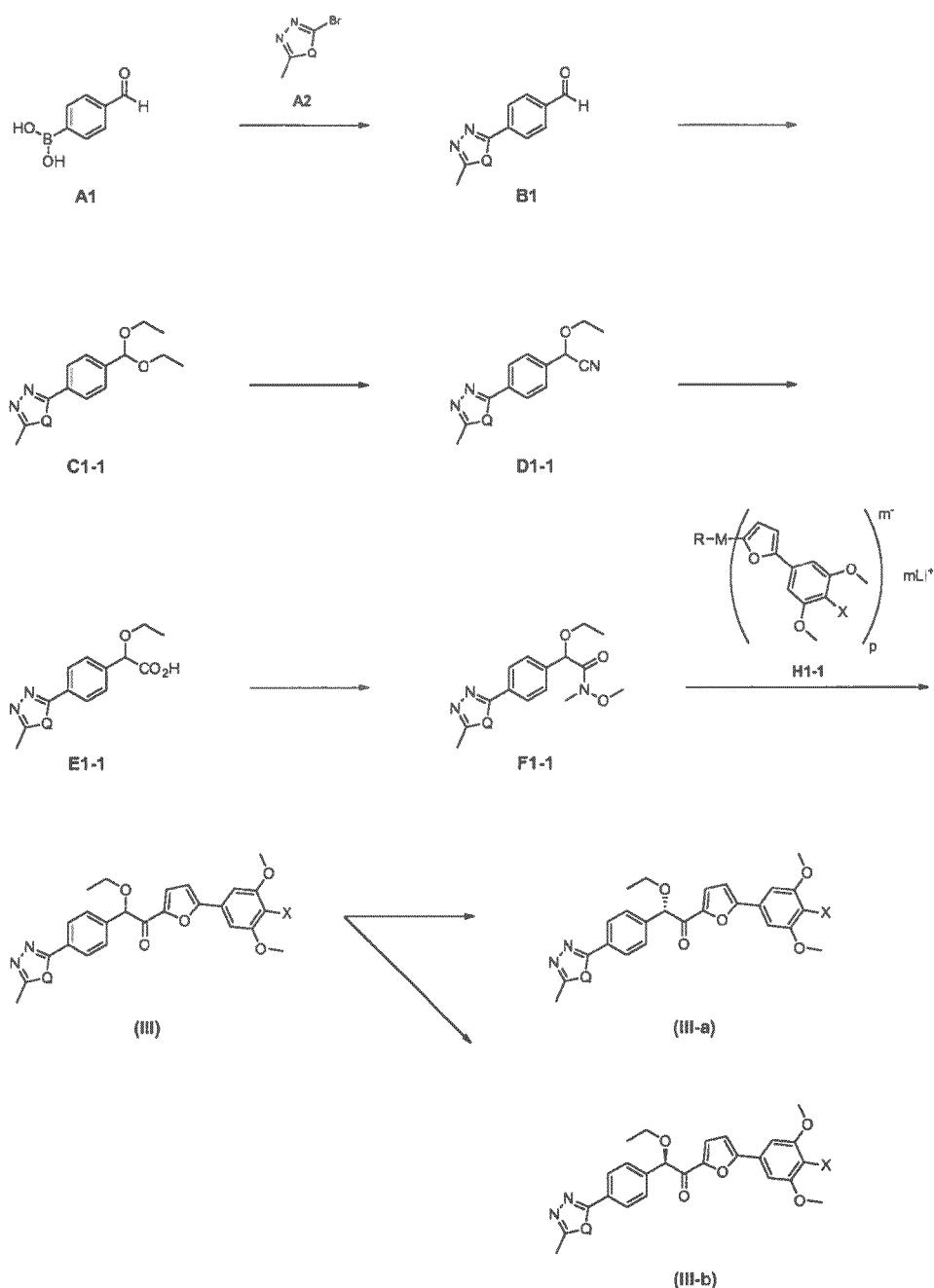


10 En una realización preferida, la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (III-a):



en donde Q es S u O y X es Cl o Br,
de acuerdo con el siguiente esquema general (III):

15



cuyo procedimiento comprende:

- 5 convertir el ácido borónico A1 en el carbaldehído B1 mediante la activación del ácido borónico con un reactivo activador A2;
- convertir el carbaldehído B1 en el acetal C1-1 bajo catálisis ácida con una fuente adecuada de ortoformato;
- convertir el acetal C1-1 en el nitrilo D1-1 mediante cianación catalizada con un catalizador metálico y una fuente de cianuro;
- 10 hidrolizar D1-1 con un ácido adecuado para dar el ácido carboxílico E1-1;
- convertir el ácido carboxílico E1-1 en la amida F1-1 con una base adecuada, un reactivo de acoplamiento adecuado y una fuente de amina;
- convertir la amida F1-1 en un compuesto de fórmula (III) con un reactivo de acoplamiento aniónico que tenga la estructura H1-1,

15

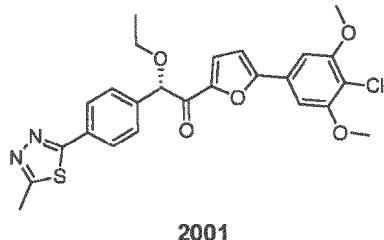
en donde

M es un metal del Grupo I, un metal del Grupo II, Cu o Zn;
R es alquilo C₍₁₋₆₎;

m es 1, 2, 3 o 4;
p es 1, 2, 3 o 4;

separar un compuesto de fórmula (III-a) de un compuesto de fórmula (III-b) mediante HPLC quiral; opcionalmente, convertir el compuesto de fórmula (III-a) en una sal.

En una realización, el compuesto de fórmula (III-a) es el compuesto 2001:



Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una XRPD del solvato en dioxano del compuesto 2001, medida a aproximadamente $150\text{ K} \pm 1\text{ K}$. La figura 2 es el diagrama de empaquetamiento del solvato en dioxano del compuesto 2001 observado a lo largo del eje cristalográfico *a*. La figura 3 es el diagrama de empaquetamiento del solvato en dioxano del compuesto 2001 observado a lo largo del eje cristalográfico *b*. La figura 4 es el diagrama de empaquetamiento del solvato en dioxano del compuesto 2001 observado a lo largo del eje cristalográfico *c*. La figura 5 es un dibujo con ORTEP del solvato de dioxano del compuesto 2001. La figura 6 muestra la inhibición de la PDE10 humana por parte del compuesto 1001. La figura 7 muestra la inhibición de la PDE10 humana por parte de los compuestos 1001, 2001 y 3001.

Descripción detallada

Definiciones

30 A los términos que no se definen específicamente en el presente documento se les deben dar los significados que les daría un experto en la materia a la luz de la divulgación y del contexto. Como se usa a lo largo de la presente solicitud, sin embargo, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

"Amino" se refiere al radical -NH_2 .

"Ciano" se refiere al radical -CN.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al radical -OH.

35 "Imino" se refiere al sustituyente =NH.

"Nitro" se refiere al radical -NO_2 .

"Oxo" se refiere al sustituyente =O.

"Tioxo" se refiere al sustituyente =S.

40 "Alquilo C₁₋₆" significa un radical hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada, no cíclico o cíclico, insaturado o saturado, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Algunos alquilos saturados de cadena lineal representativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo; mientras que los alquilos saturados ramificados incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, isopentilo. Algunos alquilos saturados cíclicos representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo; mientras que algunos alquilos insaturados cíclicos incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo. Los alquilos insaturados contienen al menos un enlace doble o triple entre átomos de carbono adyacentes (denominados un "alquenilo" o "alquinilo", respectivamente). Algunos alquenilos de cadena lineal y ramificados representativos incluyen etilenilo, propilenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo; mientras que los alquinilos de cadena lineal y ramificada representativos incluyen acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butinilo.

50 "Alquíleno C₁₋₆" o "cadena de alquíleno C₁₋₆" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que enlaza el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que está saturada o insaturada (es decir, contiene uno o más enlaces dobles y/o triples) y que tiene de uno a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno, etenileno, propenileno, n-butenileno, propinileno, n-butinileno. La cadena de alquíleno está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple o doble y al grupo radical a través de un enlace simple o doble. Los puntos de unión de la cadena de alquíleno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un átomo de carbono o dos átomos de carbono cualquiera dentro de la cadena.

55

"Alcoxi C₁₋₆" se refiere a un radical de la fórmula -OR_a donde R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metoxi, etoxi.

5 "Ariilo" significa un radical de sistema anular de hidrocarburo que comprende hidrógeno, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. El radical arilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares condensados o con puente. Algunos radicales arilo incluyen, pero no se limitan a, radicales arilo derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefanantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleyadeno, pireno y trifenileno.

10 "Aralquilo C₁₋₆" significa un radical de la fórmula -R_b-R_c donde R_b es una cadena de alquileno como se ha definido anteriormente y R_c es uno o más radicales arilo como se han definido anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo.

15 "Cicloalquilo" o "anillo carbocíclico" se refiere a un radical hidrocarburo estable no aromático monocíclico o policíclico que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas anulares condensados o con puente, que tiene de tres a quince átomos de carbono, preferentemente, que tiene de tres a diez átomos de carbono, y que está saturado o insaturado y se une al resto de la molécula por un enlace sencillo. Algunos radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Algunos radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetilbicielo[2.2.1]heptanilo.

20 "Halo" o "halógeno" se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.

25 "Haloalquilo C₁₋₆" se refiere a un radical alquilo C₁₋₆, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo.

30 "Enantioméricamente puro" en referencia a un estereoisómero en particular (por ejemplo, el compuesto 2001), significa que está sustancialmente exento de su enantiómero (por ejemplo, el compuesto 3001). Es decir, un estereoisómero "enantioméricamente puro" tiene un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 98 % o de al menos aproximadamente el 98,5 %, al menos aproximadamente el 99 %, al menos aproximadamente el 99,5 %, al menos aproximadamente el 99,8 % o al menos aproximadamente el 99,9 %.

35 "Heterociclo" o "heterociclico" significa un anillo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros, o bicíclico de 7 a 10 miembros, que está saturado, insaturado o es aromático, y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, incluyendo anillos bicíclicos en los que cualquiera de los heterociclos anteriores están condensados con un anillo de benceno. El heterociclo puede estar unido a través de cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Un heterociclo aromático se denomina en el presente documento un "heteroarilo", e incluye (pero no se limita a), furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isooxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzoisoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo y quinazolinilo. Además de los heteroarilos mencionados anteriormente, los heterociclos también incluyen morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo. Además, los heterociclos también incluyen benzotiofen-2-ilo, 2,3-dihidrobenzo-1,4-dioxin-6-ilo, benzo-1,3-dioxol-5-ilo.

40 El término "sustituido" como se utiliza en el presente documento (por ejemplo, en el contexto de un heterociclico sustituido o un arilo sustituido) significa que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un sustituyente. "Sustituyentes" en el contexto de esta invención incluyen halógeno, hidroxi, oxo, ciano, nitro, imino, tioxo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alcoxi, alquilitio, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo y heterocicloalquilo, así como -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aR_b, -NR_aC(=O)OR_b, -NR_aSO₂R_b, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)NR_aR_b, -OR_a, -SR_a, -SOR_a, -S(=O)R_a, -OS(=O)R_a, -S(=O)₂OR_a, =NSO₂R_a y -SO₂NR_aR_b. En lo anterior, R_a y R_b en este contexto pueden ser iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclico. Además, los sustituyentes anteriores pueden estar adicionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes anteriores.

45 Los compuestos preparados de acuerdo con los procedimientos de la invención pueden utilizarse generalmente como el ácido libre o la base libre. Alternativamente, los compuestos pueden usarse en forma de sales de adición de ácido o de base. Las sales de adición de ácido de los compuestos amino libres pueden prepararse por métodos bien conocidos en la técnica y pueden formarse a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. Algunos ácidos orgánicos adecuados incluyen los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, metansulfónico, acético, trifluoroacético, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, mandélico, cinámico, aspártico, esteárico, palmítico, glicólico, glutámico y bencensulfónico. Algunos ácidos inorgánicos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítrico. Las sales de adición de base incluyen aquellas sales que se forman con el anión carboxilato e incluyen sales formadas con cationes orgánicos e inorgánicos tales como los que se eligen entre los metales alcalinos y alcalinotérreos (por ejemplo, litio, sodio, potasio, magnesio, bario y calcio), así como el ion amonio y derivados sustituidos del mismo (por ejemplo, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxietilamonio). Por lo tanto, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de las fórmula (I) y (II) pretende abarcar cualquiera y todas las formas salinas aceptables.

El compuesto 2001 puede actuar como inhibidor de la PDE10.

El compuesto 2001, en forma cristalina, puede tener un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos de principio 2θ a aproximadamente 8, 11,2, 12, 13,8, 14,3, 16,5, 17,8, 18, 19,4, 21,2, 21,6, 22,2, 22,8, 23,9, 25,6, 27,5, 29 y 29,6 cuando se mide usando radiación de CuKα a aproximadamente 150 K, por ejemplo, 150 K ± 10 K o 150 K ± 1 K.

El compuesto 2001, en forma cristalina, puede tener un patrón de difracción de rayos X de polvo medido con radiación CuKα a aproximadamente 150 K, por ejemplo, 150 K ± 10 K o 150 K ± 1 K, sustancialmente el mismo que se muestra en la figura 1.

La estructura cristalina del compuesto 2001 se determinó mediante un análisis estructural por rayos X del monocrystal.

La cantidad de una forma cristalina del compuesto 2001 puede ser de al menos el 50 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 99 % o aproximadamente el 100 %, en la sustancia caracterizada mediante cualquiera de los espectros de XRPD mencionados anteriormente. La presencia de dichas cantidades de compuesto 2001 cristalino normalmente puede medirse mediante un análisis de XRPD del compuesto.

El compuesto 2001 puede usarse en composiciones farmacéuticas. Para los fines de la administración, los compuestos pueden formularse como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas comprenden uno o más compuestos y un portador y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable. El inhibidor de la PDE10 está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para tratar un trastorno particular, es decir, en una cantidad suficiente para lograr la inhibición deseada de la PDE10, y preferentemente con una toxicidad aceptable para el animal de sangre caliente. Normalmente, las composiciones farmacéuticas pueden incluir un inhibidor de la PDE10 en una cantidad de 0,1 mg a 1.250 mg por dosis, dependiendo de la vía de administración, y más normalmente de 1 mg a 60 mg. Las concentraciones y dosis apropiadas pueden ser fácilmente determinadas por un experto en la materia.

En términos generales, una dosis diaria típica podría variar desde aproximadamente 1 µg/kg hasta 100 mg/kg, preferentemente 0,01-100 mg/kg, más preferentemente 0,1-70 mg/kg, dependiendo del tipo y de la gravedad de la enfermedad tanto, por ejemplo, mediante una o más administraciones individuales. Para administraciones repetidas a lo largo de varios días o un periodo mayor, dependiendo de la afección, se continuará el tratamiento hasta que se produzca una supresión deseada de los síntomas de enfermedad. Sin embargo, pueden ser útiles otras pautas posológicas. El progreso de esta terapia se puede controlar mediante técnicas y ensayos convencionales. La especificación para las formas de dosis unitaria de la invención está dictada por, y depende directamente de, las características únicas del compuesto activo y del efecto terapéutico particular que se vaya a lograr, y de las limitaciones inherentes en la técnica de formar compuestos de dicho compuesto activo para el tratamiento de individuos.

Los portadores y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables son familiares para los expertos en la materia. Para composiciones formuladas como soluciones líquidas, los portadores y/o diluyentes aceptables incluyen solución salina y agua estéril, y pueden incluir opcionalmente antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y otros aditivos frecuentes. Las composiciones también se pueden formular como píldoras, cápsulas, gránulos o comprimidos que contienen, además de un inhibidor de la PDE10, excipientes tales como diluyentes, aglutinantes y lubricantes. Un experto en esta materia puede formular adicionalmente el inhibidor de la PDE10 de una manera apropiada y de acuerdo con las prácticas aceptadas, tales como las divulgadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 1990.

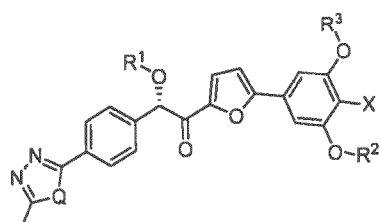
El inhibidor de la PDE10 puede usarse en el tratamiento de enfermedades tales como trastornos psicóticos, trastornos de ansiedad, trastornos del movimiento y/o trastornos neurológicos tales como enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, enfermedad de Alzheimer, encefalitis, fobias, epilepsia, afasia, parálisis de Bell, parálisis cerebral, trastornos del sueño, dolor, síndrome de Gilles de la Tourette, esquizofrenia, trastornos delirantes, trastornos bipolares, trastornos de estrés postraumático, psicosis yatrógena, trastornos de pánico, trastornos obsesivos-compulsivos, trastornos por déficit de atención, trastornos de mala conducta, autismo, depresión, demencia, trastornos cognitivos, epilepsia, insomnio y esclerosis múltiple, como se analizó anteriormente. Dichos usos incluyen la administración de un compuesto a un animal de sangre caliente en una cantidad suficiente para tratar la afección. En este contexto, "tratar" incluye la administración profiláctica. El compuesto puede administrarse mediante métodos de administración por vía oral y parenteral, incluyendo la administración subcutánea, intramuscular, intracraeal, intraorbital, oftálmica, intraventricular, intracapsular, intraarticular, intraespinal, intracisternal, intraperitoneal, intranasal, en aerosol, intravenosa, intradérmica, inhalatoria, transdérmica, transmucosa y rectal.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas adecuadas de los inhibidores de la PDE10 incluyen polvos, gránulos, píldoras, comprimidos y cápsulas, así como líquidos, jarabes, suspensiones y emulsiones. Estas composiciones también pueden incluir saborizantes, conservantes, agentes suspensores, espesantes y emulsionantes, y otros aditivos y excipientes farmacéuticamente aceptables. Para la administración parenteral, los compuestos pueden prepararse en soluciones acuosas para inyección que pueden contener, además del inhibidor de

la PDE10, tampones, antioxidantes, bacteriostáticos y otros aditivos y excipientes empleados frecuentemente en dichas soluciones.

- 5 Las composiciones pueden transportarse en un sistema de administración para proporcionar una liberación sostenida o una captación o actividad mejorada del compuesto terapéutico, tales como un sistema liposómico o de hidrogel para inyección, una microparticula, una nanoparticula o un sistema micelar para la administración oral o parenteral, o un sistema de cápsulas por fases para la administración oral.
- 10 Se espera que el compuesto 2001 evite o reduzca los efectos secundarios metabólicos asociados con los antipsicóticos convencionales, en particular, la incidencia de la obesidad inducida terapéuticamente. Por ejemplo, el uso crónico de olanzapina (Zyprexa®), la medicación más ampliamente prescrita para tratar la esquizofrenia y los antipsicóticos atípicos relacionados se asocian a efectos secundarios metabólicos significativos que incluyen la obesidad y las afecciones asociadas, tales como la diabetes.
- 15 En los animales, el tratamiento subcrónico con olanzapina estimula la ingesta de alimentos y aumenta el peso corporal, coherentemente con las situaciones en los seres humanos. Asimismo, la olanzapina reduce de forma aguda los niveles sanguíneos de leptina. La leptina es una hormona de la saciedad producida a partir de los tejidos adiposos, y la disminución del nivel de leptina estimula el apetito. Se ha teorizado que la olanzapina podría estimular la ingesta de alimentos al menos en parte al reducir los niveles de leptina. La administración aguda de olanzapina también cambia 20 la respuesta del animal en los niveles de glucosa e insulina en las pruebas de tolerancia a la glucosa, lo que también puede estar directamente relacionado con el efecto de la olanzapina en la ingesta de alimentos y la ganancia de peso corporal.
- 25 Las composiciones se pueden administrar en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en combinación o mediante una administración concomitante o secuencial. Algunos agentes adicionales adecuados (es decir, adyuvantes) pueden incluir los antipsicóticos típicos que bloquean los receptores de dopamina-D₂ y los receptores de serotonina 5HT₂, por ejemplo, haloperidol, flufenazina, clorpromazina y antipsicóticos atípicos, por ejemplo, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona.
- 30 Los compuestos preparados de acuerdo con esta invención pueden ensayarse para determinar sus valores de IC_{50} mediante una modificación del método de dos etapas de Thompson y Appleman (Biochemistry 10; 311-316; 1971). En resumen, el AMPc está enriquecido con (³H)AMPc y se incuba con la PDE10 y diversas concentraciones de un compuesto de estructura (I). Después del tiempo de incubación apropiado, la reacción se termina por calentamiento. La mezcla se somete luego a tratamiento con fosfatasa de veneno de serpiente. La fosfatasa hidroliza cualquier AMP de la mezcla, pero deja intacto el AMPc sin reaccionar. Por lo tanto, separando el AMPc de la mezcla y determinando su concentración (por radiografía), puede determinarse el porcentaje de inhibición. Los valores de la IC_{50} pueden calcularse realizando el experimento a varias concentraciones usando los medios gráficos convencionales. Una descripción detallada de la técnica real usada para los ensayos de la IC_{50} como se expone en los siguientes ejemplos.
- 35 40 Los reactantes usados en los siguientes ejemplos pueden obtenerse como se describe en el presente documento, o si no se describen en el presente documento, están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de materiales disponibles en el mercado por métodos conocidos en la técnica. Ciertos materiales de partida, por ejemplo, pueden obtenerse mediante los métodos descritos en la Publicación de Solicitud PCT Internacional n.º WO 2011/112828.
- 45 50 Las condiciones de reacción y los tiempos de reacción óptimos pueden variar dependiendo de los reactantes usados en particular. A menos que se especifique de otro modo, los disolventes, las temperaturas, las presiones y otras condiciones de reacción pueden ser seleccionadas fácilmente por un experto habitual en la materia. Normalmente, el progreso de la reacción puede controlarse mediante cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) o espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN), si se desea, y los intermedios y los productos pueden purificarse por cromatografía sobre gel de sílice y/o por recristalización o precipitación con o sin tratamiento con carbono.

En una realización, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II-a):

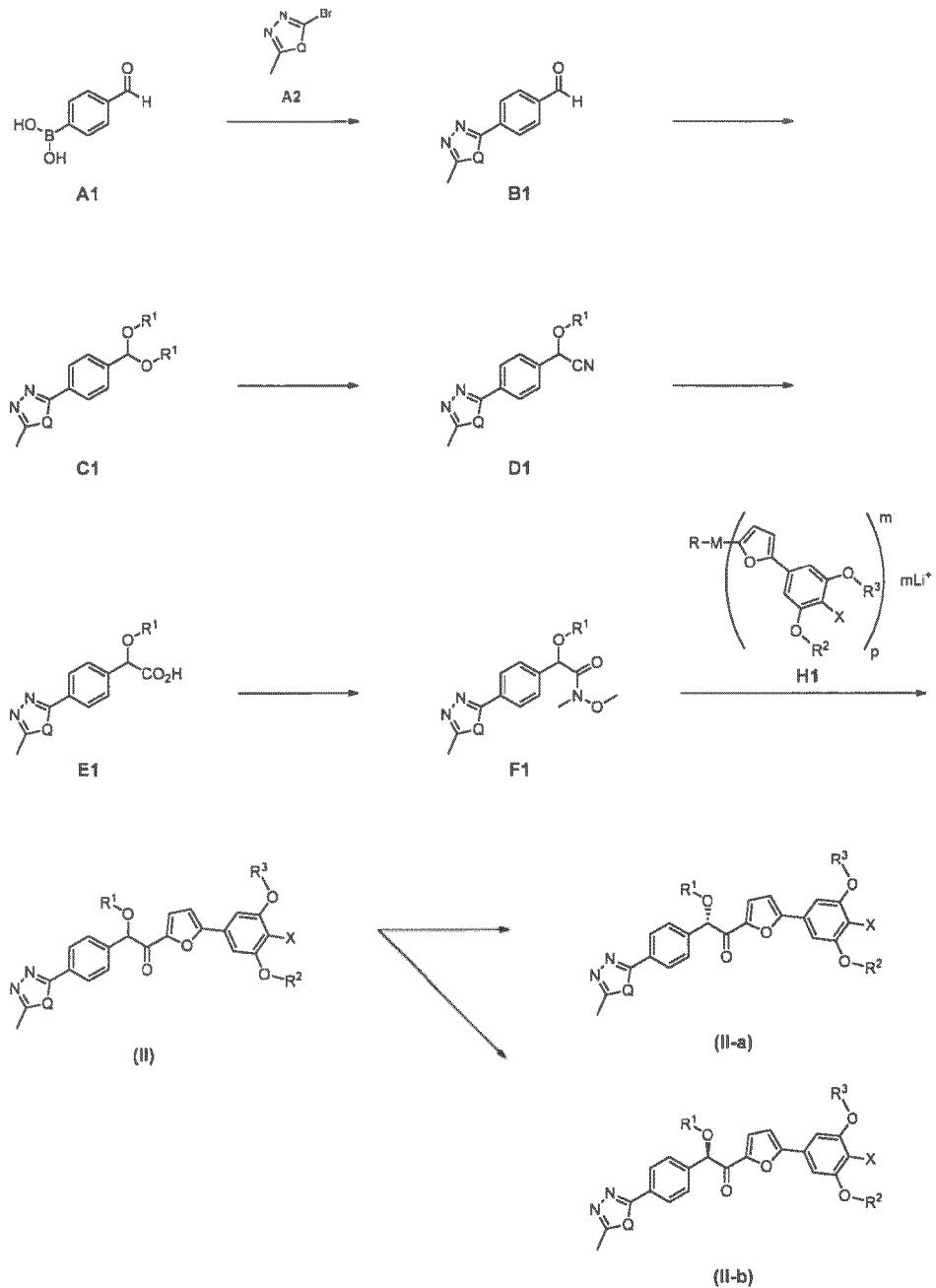


(II-a)

en donde

Q es S u O,
X es Cl o Br, y

5 R¹, R² y R³ son cada uno independientemente alquilo C₍₁₋₆₎, de acuerdo con el siguiente esquema general (I):



cuyo procedimiento comprende:

- 10 convertir el ácido borónico A1 en el carbaldehído B1 mediante la activación del ácido borónico con un reactivo activador A2;
convertir el carbaldehído B1 en el acetal C1 bajo catálisis ácida con una fuente adecuada de ortoformiato;
convertir el acetal C1 en el nitrilo D1 mediante cianación catalizada con un catalizador metálico y una fuente de cianuro;
15 hidrolizar D1 con un ácido adecuado para dar el ácido carboxílico E1;
convertir el ácido carboxílico E1 en la amida F1 con una base adecuada, un reactivo de acoplamiento adecuado y una fuente de amina;
convertir la amida F1 en un compuesto de fórmula (II) con un reactivo de acoplamiento aniónico que tenga la

estructura H1,

en donde

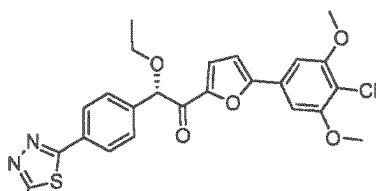
M es un metal del Grupo I, un metal del Grupo II, Cu o Zn;

R, R² y R³ son cada uno independientemente alquilo C₍₁₋₆₎;

m es 1, 2, 3 o 4;

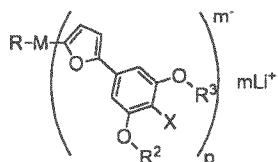
p es 1, 2, 3 o 4;

- 5 separar un compuesto de fórmula (II-a) de un compuesto de fórmula (II-b) mediante HPLC quiral;
 10 y opcionalmente, convertir el compuesto de fórmula (II-a) en una sal.
- 15 En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (I), Q es O.
- 20 En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (I), Q es S.
- 25 En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (I), X es Cl.
- 30 En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (I), X es Br.
- 35 En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (I), M es un metal del Grupo II.
- 40 En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (I), M es Mg.
- 45 En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (I), R¹ es metilo, etilo o propilo.
- 50 En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (I), R¹ es etilo.
- 55 En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (I), R² es metilo, etilo o propilo.
- 60 En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (I), R³ es metilo, etilo o propilo.
- 65 En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (I), R³ es metilo.
- En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (I), R es butilo. En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (I), el catalizador ácido usado para crear el acetal C1 es el monohidrato del ácido para-toluensulfónico.
- En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (I), la fuente adecuada de ortoformiato es ortoformiato de trietilo.
- En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (I), el catalizador metálico de la etapa de cianación es una sal de cobalto.
- En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (I), el catalizador metálico de la etapa de cianación es CoCl₂.
- En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (I), la fuente de cianuro es cianuro de trimetilsililo.
- En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (I), el ácido adecuado de la etapa de hidrólisis es el HCl.
- En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (I), la base adecuada de la etapa de amidación es trietilamina.
- En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (I), el reactivo de acoplamiento adecuado de la etapa de amidación es anhídrido propilfosfónico.
- En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (I), la fuente de amina es el clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina.
- En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (I), el compuesto de fórmula (II-a) es el compuesto 2001:



2001

El compuesto de fórmula H1:



5

en donde

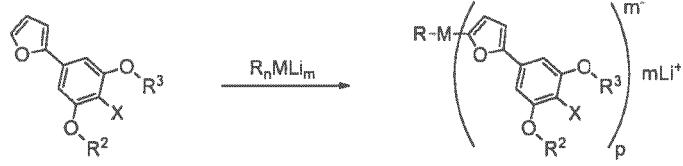
M es un metal del Grupo I, un metal del Grupo II, Cu o Zn,

10 R, R² y R³ son cada uno independientemente alquilo C₍₁₋₆₎,

X es Cl o Br,

m es 1, 2, 3 o 4, y

p es 1, 2, 3 o 4; puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema general (II):



15

G1

H1

cuyo procedimiento comprende:

20 preparar en una solución de disolvente una base metálica de alquil-litio a partir de R_n-Li y un haluro metálico que comprende M, en donde n es 1, 2, 3, 4 o 5; y

preparar un litiato metálico mixto H1 a partir de G1 y de la base metálica de alquil-litio.

En el procedimiento del esquema general (II), R² puede ser metilo, etilo o propilo.

25 En el procedimiento del esquema general (II), R² puede ser metilo.

En el procedimiento del esquema general (II), R³ puede ser metilo, etilo o propilo.

30 En el procedimiento del esquema general (II), R³ puede ser metilo.

En el procedimiento del esquema general (II), R puede ser butilo.

En el procedimiento del esquema general (II), X puede ser Cl.

35 En el procedimiento del esquema general (II), X puede ser Br.

En el procedimiento del esquema general (II), M puede ser un metal del Grupo (I).

En el procedimiento del esquema general (II), M puede ser un metal del Grupo II.

40 En el procedimiento del esquema general (II), M puede ser Mg.

En el procedimiento del esquema general (II), M puede ser Cu.

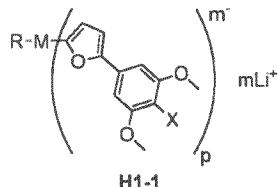
En el procedimiento del esquema general (II), M puede ser Zn.

En el procedimiento del esquema general (II), la base metálica de alquil-litio puede ser una base de alquilmagnesiato de litio.

5

En el procedimiento del esquema general (II), la base metálica de alquil-litio puede ser Bu_4MgLi_2 .

En el procedimiento del esquema general (II), el compuesto de fórmula H1 puede ser un compuesto de fórmula H1-1:



10

en donde

M es un metal del Grupo I, un metal del Grupo II, Cu o Zn,

15

R es alquilo $\text{C}_{(1-6)}$,

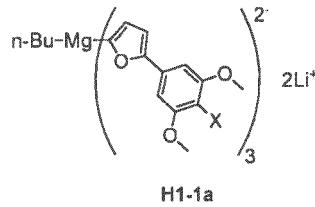
X es Cl o Br,

m es 1, 2, 3 o 4, y

p es 1, 2, 3 o 4.

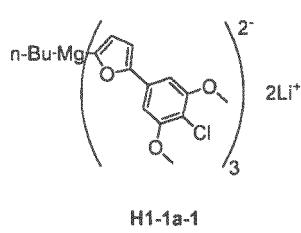
20

En el procedimiento del esquema general (II), el compuesto de fórmula H1-1 puede ser:



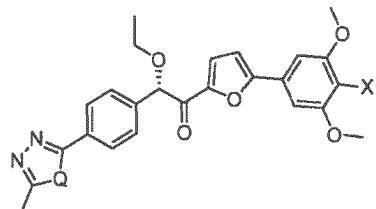
25

En el procedimiento del esquema general (II), el compuesto de fórmula H1-1a puede ser:



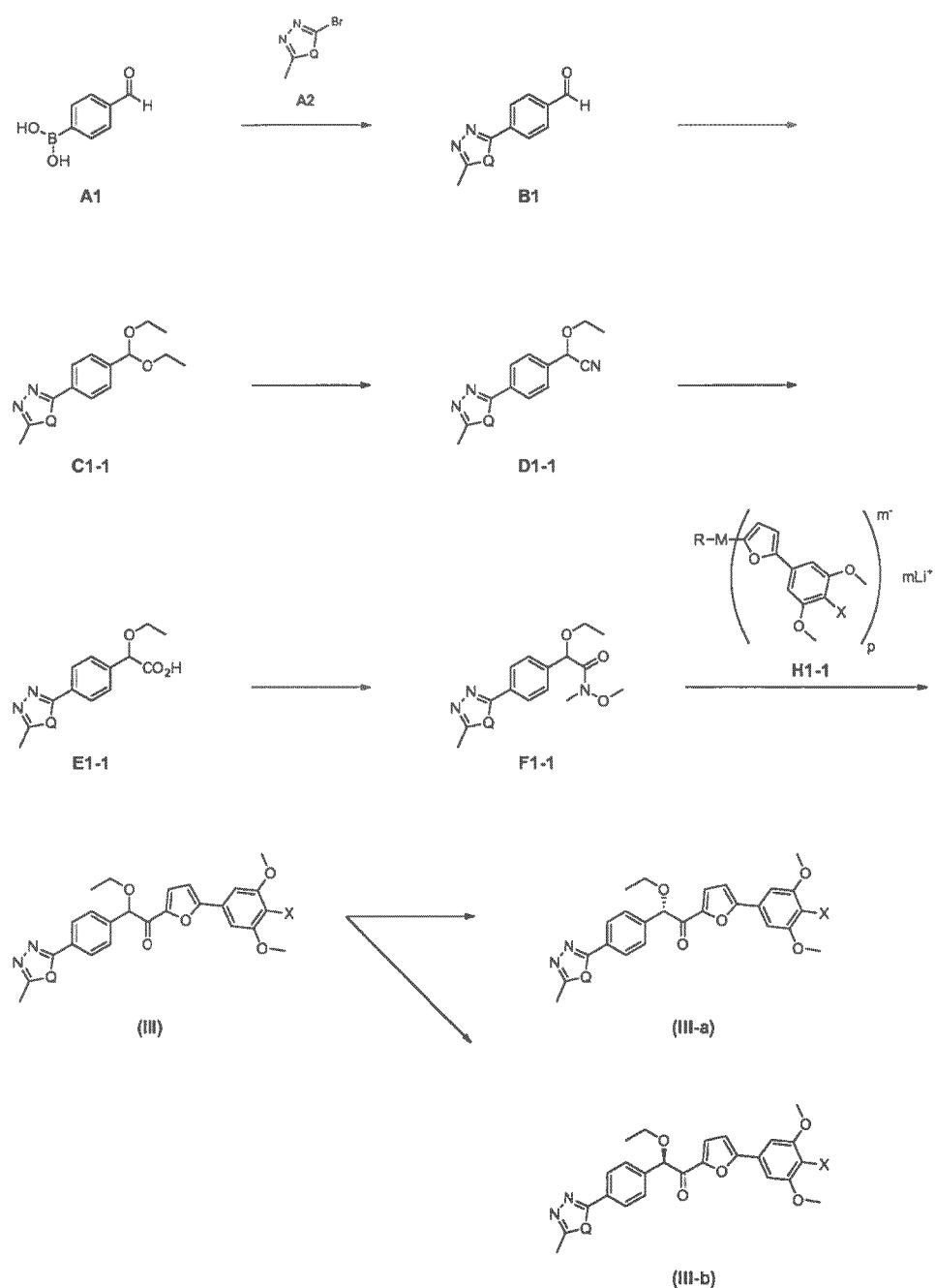
30

En una realización, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (III-a):



(III-a)

en donde Q es S u O y X es Cl o Br,
de acuerdo con el siguiente esquema general (III):



cuyo procedimiento comprende:

- 5 convertir el ácido borónico A1 en el carbaldehído B1 mediante la activación del ácido borónico con un reactivo activador A2;
- convertir el carbaldehído B1 en el acetal C1-1 bajo catálisis ácida con una fuente adecuada de ortoformiato;
- convertir el acetal C1-1 en el nitrilo D1-1 mediante cianación catalizada con un catalizador metálico y una fuente de cianuro;
- 10 hidrolizar D1-1 con un ácido adecuado para dar el ácido carboxílico E1-1;
- convertir el ácido carboxílico E1-1 en la amida F1-1 con una base adecuada, un reactivo de acoplamiento adecuado y una fuente de amina;
- convertir la amida F1-1 en un compuesto de fórmula (III) con un reactivo de acoplamiento aniónico que tenga la estructura H1-1,

15

en donde

M es un metal del Grupo I, un metal del Grupo II, Cu o Zn;

R es alquilo C₍₁₋₆₎;

m es 1, 2, 3 o 4;
p es 1, 2, 3 o 4;

separar un compuesto de fórmula (III-a) de un compuesto de fórmula (III-b) mediante HPLC quiral; opcionalmente, convertir el compuesto de fórmula (III-a) en una sal.

En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (III), Q es O.

En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (III), Q es S.

10 En realizaciones adicionales del procedimiento del seguimiento general (III). Y se CI

En realizaciones adicionales del procedimiento del seguimiento general (III). Y se Br.

15. En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (III), Mo es un metal del Grupo II.

En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (III), M es M_0

En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (III), R es butilo

En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (III), el cataliza-

acetal C1-1 es el monohidrato del ácido para-toluenulfónico.

25 En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (III), la fuente adecuada de ortoformato es ortoformato de trietilo.

En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (III), el catalizador metálico de la etapa de cianación es una sal de cobalto.

30 En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (III), el catalizador metálico de la etapa de cianación es CoCl_2 .

En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (III), la fuente de cianuro es cianuro de trimetilsililo.

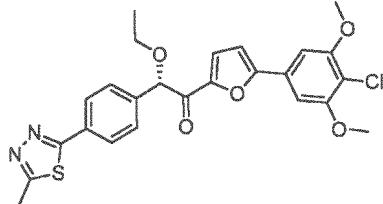
En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (III), el ácido adecuado de la etapa de hidrólisis es el HCl.

40 En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (III), la base adecuada de la etapa de amidación es trietilamina.

En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (III), el reactivo de acoplamiento adecuado de la etapa de amidación es anhídrido propilfosfónico.

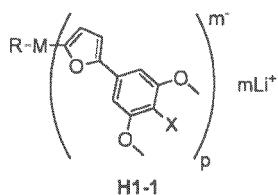
45 En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (III), la fuente de amina es el clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina.

En realizaciones adicionales del procedimiento del esquema general (III), el compuesto de fórmula (III-a) es el compuesto 2001:



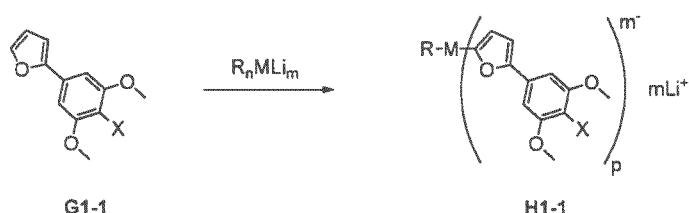
2001

El compuesto de fórmula H1-1:



en donde

- 5 M es un metal del Grupo I, un metal del Grupo II, Cu o Zn,
R es alquilo C₍₁₋₆₎,
X es Cl o Br,
m es 1, 2, 3 o 4, y
p es 1, 2, 3 o 4; puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema general (IV):



cuyo procedimiento comprende:

- 15 preparar en una solución de disolvente una base metálica de alquil-litio a partir de R_nLi y un haluro metálico que comprende M, en donde n es 1, 2, 3, 4 o 5; y
preparar un litiato metálico mixto H1-1 a partir de G1-1 y de la base metálica de alquil-litio.

En el procedimiento del esquema general (IV), X puede ser Cl.

En el procedimiento del esquema general (IV), X puede ser Br

En el procedimiento del esquema general (IV), M puede ser un metal del Grupo (I)

25 En el procedimiento del esquema general (IV), M puede ser un metal del Grupo II.

En el procedimiento del esquema general (IV), M puede ser Mg

En el procedimiento del esquema general (IV), M puede ser C_1

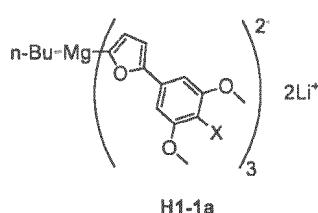
30 En el procedimiento del seguimiento general (IV), M puede ser Zn .

En el procedimiento del esquema general (IV), R puede ser butilo.

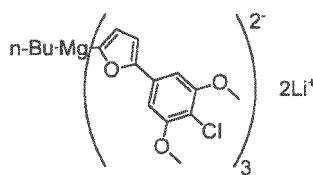
35 En el procedimiento del esquema general (IV), la base metálica de alquil-litio puede ser una base de alquilmagnesiato de litio.

En el procedimiento del esquema general (IV), la base metálica de alquil-litio puede ser $Bu_4N\text{Li}_2$.

- 40 En el procedimiento del esquema general (IV), el compuesto de fórmula H1-1 puede ser un compuesto de fórmula H1-1a:



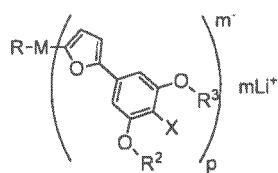
- 45 En el procedimiento del esquema general (II), el compuesto de fórmula H1-1a puede ser:



H1-1a-1

5 Algunas realizaciones adicionales de la invención se dirigen a las etapas individuales de los métodos sintéticos generales multietapa descritos anteriormente. Todos los grupos sustituyentes en los intermedios descritos a continuación son los definidos en el método multietapa anterior.

Los reactivos de acoplamiento aniónicos preferidos se seleccionan entre un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula H1:

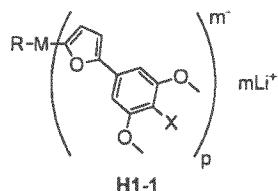


10

en donde

15 M es un metal del Grupo I, un metal del Grupo II, Cu o Zn,
 R, R² y R³ son cada uno independientemente alquilo C₍₁₋₆₎,
 X es Cl o Br,
 m es 1, 2, 3 o 4, y
 p es 1, 2, 3 o 4.

20 Los reactivos de acoplamiento aniónicos preferidos se seleccionan entre un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula H1-1:

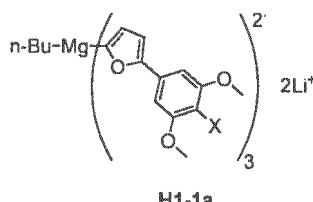


25 en donde

M es un metal del Grupo I, un metal del Grupo II, Cu o Zn,
 R es alquilo C₍₁₋₆₎,
 X es Cl o Br,
 m es 1, 2, 3 o 4, y
 p es 1, 2, 3 o 4.

En otra realización, M es Mg.

35 Los reactivos de acoplamiento aniónicos preferidos se seleccionan entre un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula H1-1a:

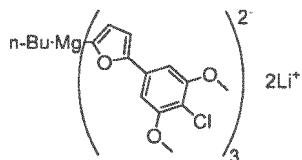


en donde X es Cl o Br.

En otra realización, X es Cl.

5 En otra realización, X es Br.

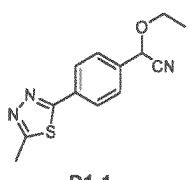
En otra realización, el reactivo de acoplamiento aniónico tiene la siguiente estructura:



H1-1a-1

10

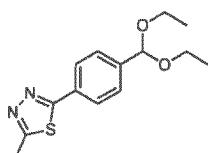
En otra realización, un intermedio de nitrilo preferido tiene la siguiente estructura:



D1-1

15

En otra realización más, un intermedio acetal preferido tiene la siguiente estructura:



C1-1

Ejemplos

20

Con el fin de que esta invención pueda comprenderse mejor, se exponen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos tiene el fin de ilustrar las realizaciones de esta invención y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención en modo alguno. Los reactantes usados en los siguientes ejemplos pueden obtenerse como se describe en el presente documento, o si no se describen en el presente documento, están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de materiales disponibles en el mercado por métodos conocidos en la técnica.

25

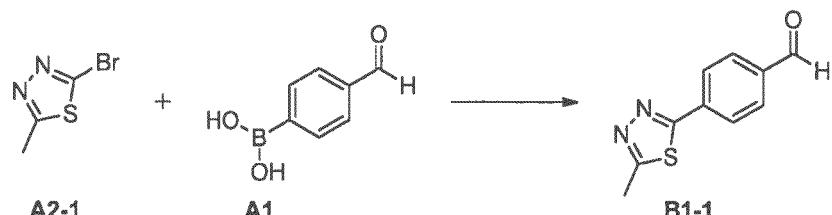
A menos que se especifique de otro modo, los disolventes, las temperaturas, las presiones y otras condiciones de reacción pueden ser seleccionadas fácilmente por un experto habitual en la materia. Normalmente, el progreso de la reacción puede controlarse mediante cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC), si se desea, y los intermedios y los productos pueden purificarse por cromatografía y/o por recristalización o precipitación con o sin tratamiento con carbono.

30

En una realización, la presente invención se refiere al método sintético multietapa para preparar el compuesto 2001 como se expone en los ejemplos 1-9.

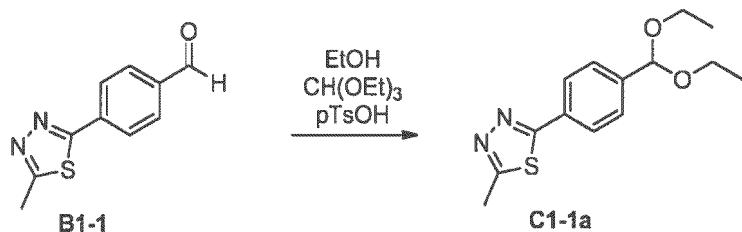
35

EJEMPLO 1



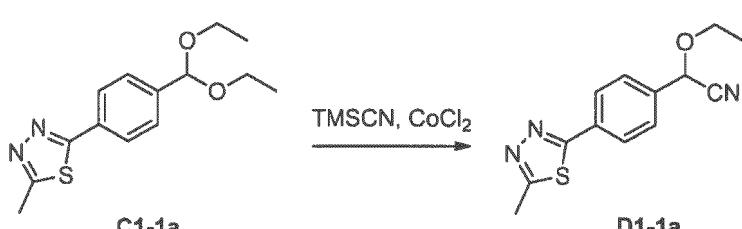
Se calentó una mezcla de 2-bromo-5-metil-1,3,4-tiadiazol **A2-1** (13,1 g, 73,3 mmol), ácido (4-formilfenil)borónico **A1** (10,0 g, 66,7 mmol), K_3PO_4 2 M (66,7 ml, 133,4 mmol) en tolueno (150 ml) y etanol (38 ml) a 55 °C bajo nitrógeno y luego se desgasificó poniéndola alternativamente a vacío y bajo nitrógeno tres veces durante varios minutos cada vez. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,54 g, 1,33 mmol) y después la mezcla se desgasificó de nuevo. Después de calentar durante 18 horas a 80 °C y enfriar hasta la temperatura ambiente, la capa acuosa se separó. La mezcla se lavó con salmuera y el volumen de la capa orgánica restante se redujo por destilación. La adición de heptano proporcionó un sólido que se recogió por filtración para dar 4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzaldehído **B1-1** como un sólido con un rendimiento del 85 %.

10 EJEMPLO 2



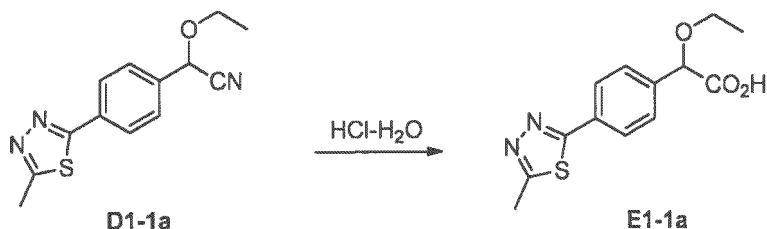
15 Se calentaron **B1-1** (1,05 g, 5,14 mmol), EtOH (10 ml), CH(OEt)₃ (1,1 eq) y monohidrato del ácido para-toluenulfónico (5 mol%) a 67 °C durante 30 minutos. La solución se enfrió y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de separación con diclorometano (20 ml). El agua adicional disolvió los sólidos y las capas se separaron. La capa orgánica se concentró a presión reducida para dar una mezcla de sólidos y aceite. La mezcla se redisolvió en diclorometano (10 ml) y la solución se lavó con agua (5 ml). La eliminación del disolvente dio **C1-1a** (1,29 g, 90 % de rendimiento).

20

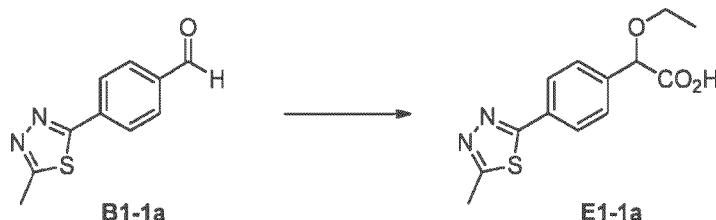


25 Se agitó **C1-1a** (145 mg, 0,522 mmol) con TMSCN (100 μ l, 1,5 eq) y dicloroetano (1 ml) mientras se añadía CoCl_2 (5 mg). La reacción se calentó a 60 °C durante 3,25 horas. Se añadieron NaHCO_3 acuoso saturado (2 ml) y diclorometano (5 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró a presión reducida para dar **D1-1a** como un sólido blanquecino (104 mg, 77 % de rendimiento).

30 EJEMPLO 4



35 Se calentó una mezcla de **D1-1a** (1,01 g, 3,90 mmol), 1,2-dicloroetano (5,0 ml), HCl concentrado (2,0 ml) y agua (1,0 ml) a 70 °C durante 15 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua (1 ml). La fase orgánica se separó y se añadió agua adicional (5 ml) a la capa acuosa, después se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). La primera fase orgánica se combinó con los extractos de diclorometano, y la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar **E1-1a** como un sólido de color canela (1,02 g, 94 % de rendimiento).

EJEMPLO 5

Alternativamente, las etapas para formar **E1-1a** a partir de **B1-1a** pueden realizarse sin aislar los intermedios sintéticos purificados.

5

En un reactor se cargó **B1-1a** (100,4 g, 0,490 mol) con ácido para-toluensulfónico (cantidad catalítica) y tolueno a la temperatura ambiente. Se cargó el etanol y el ortoformiato de trietilo, seguido de un enjuague con tolueno cada uno. El lote se calentó a 45 °C. Se añadió más ácido para-toluensulfónico (cantidad catalítica) y se siguió calentando durante 2 horas. Se añadió K_2CO_3 anhídrido y el lote se concentró parcialmente a vacío. Se añadió tolueno y el lote se concentró parcialmente de nuevo. El lote se filtró para eliminar los sólidos. El reactor y el filtro se enjuagaron con tolueno.

10

Esta solución se cargó con $CoCl_2$ (cantidad catalítica) y TMSCN a 20 °C. El lote se calentó a 75 °C hasta el día siguiente. La mezcla obtenida se cargó lentamente con metil *terc*-butil éter a 70-80 °C. El lote se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se filtró y la torta se enjuagó con metil *terc*-butil éter y agua. La torta húmeda se secó brevemente para producir 154,6 g de **D1-1a** como una torta húmeda.

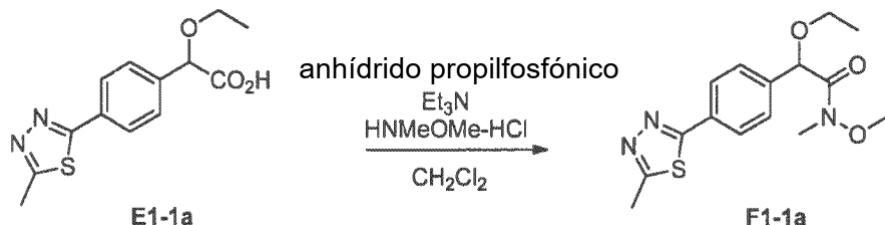
15

La torta húmeda de **D1-1a** se cargó en un reactor, seguido de HCl concentrado y agua a 20-25 °C. El lote se calentó a 60 °C durante 3,5 horas. Se añadió Celite y acetonitrilo y el lote se filtró sobre carbono Darco G60 y Celite. El filtrado se cargó en el reactor y se calentó a 60-70 °C. Se añadió agua lentamente y después se enfrió hasta 25 °C. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 105 g de **E1-1a** (77 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.

20

EJEMPLO 6

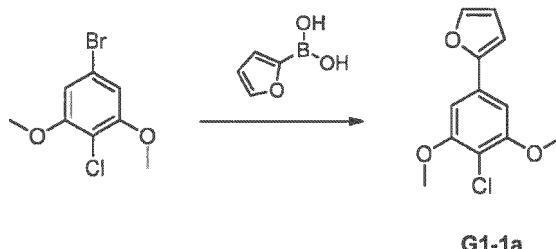
25



30

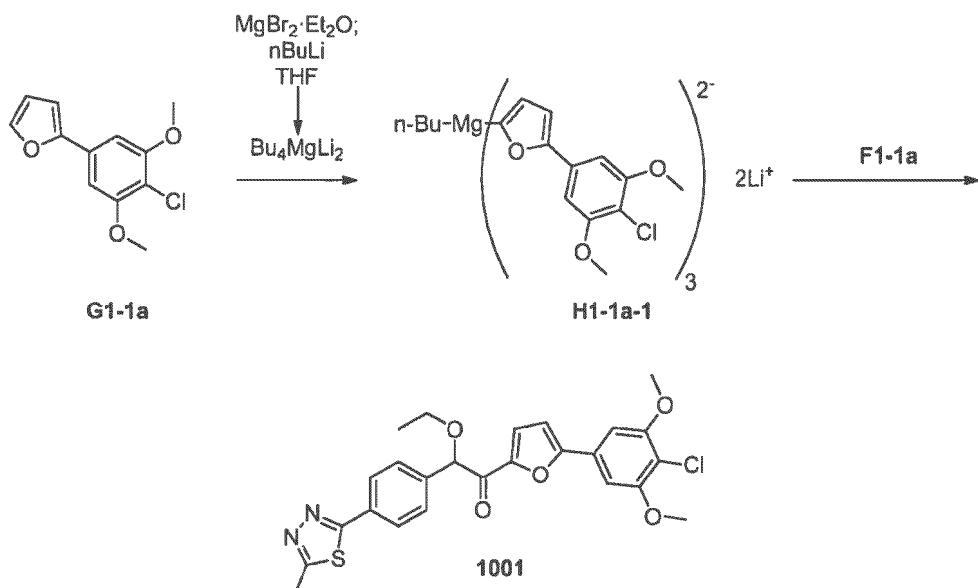
En un reactor se cargó **E1-1a** (117,2 g, 0,392 mol como hidrato, 6,3 % de agua) con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (61,5 g, 1,5 eq) y diclorometano (936 ml). La mezcla se agitó para formar una suspensión. Se cargó lentamente trietilamina (272 ml) durante 15 minutos, dando como resultado una ligera exotermia. Se cargó lentamente anhídrido propilfosfónico (376 g como una solución al 50 % en peso en diclorometano, 1,5 eq) durante 1 hora. Se cargó agua (470 ml) durante 10 minutos. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico y una solución de HCl 1 N. El lote se concentró un poco a presión reducida. Se añadió acetato de isopropilo y la mezcla se concentró ligeramente de nuevo a presión reducida. Esto se repitió dos veces. La mezcla se calentó, se sembró a 50 °C, se añadió heptano y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración y se lavó con una mezcla de óxido de acetato de isopropilo-heptano. Se obtuvo **F1-1a** con un rendimiento del 88 % y una pureza del 99 %.

35

EJEMPLO 7

El 2-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)furan **G1-1a** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento indicado en la Publicación de Solicitud PCT Internacional Nº WO 2008/040669, como sigue. En un matraz que contiene 3,5-dimetoxi-4-clorobromobenceno (5 g, 20 mmol), ácido 2-furilborónico (2,45 g, 21,9 mmol) y Na_2CO_3 2 M (25 ml) se añadió tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla se desgasificó poniéndola alternativamente en un aspirador casero y en nitrógeno tres veces durante varios minutos cada vez. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,46 g, 0,4 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo, después se calentó a 60 °C durante 17 h. Los volátiles se eliminaron al vacío, después se añadió metanol (10 ml) y la suspensión se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se recogieron los sólidos. El sólido se suspendió en metanol caliente, después se filtró y se secó para dar 2-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)furan (3,18 g, 67 % de rendimiento).

EJEMPLO 8

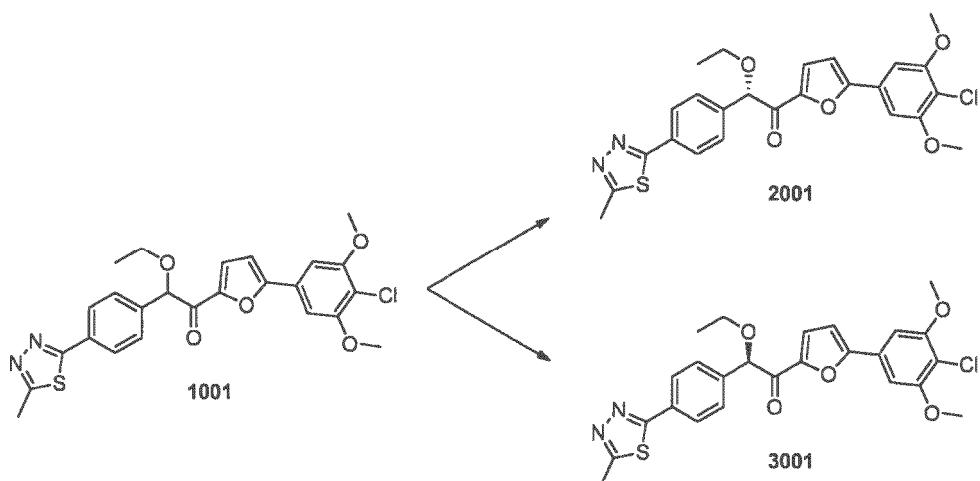


15 Todos los disolventes se desgasificaron inyectando N_2 durante un mínimo de 20 minutos. Se añadió $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3,91 g, 15,2 mmol) a tetrahidrofurano (39,0 ml) en un matraz limpio y seco (pequeña exotermia) para dar una suspensión tras enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta -10 °C y se añadió una solución de $n\text{-BuLi}$ (16,81 g, solución 2,62 M en hexanos) con jeringa durante 34 minutos. Despues de agitar durante 1 hora a -20 10 °C, se añadió una solución de **G1-1a** (11,61 g, 48,6 mmol) en tetrahidrofurano (34,8 ml) a lo largo de 60 minutos a un ritmo constante. La solución se calentó hasta la temperatura ambiente y se almacenó bajo N_2 hasta el día siguiente.

25 En un matraz aparte se añadió una solución de **F1-1a** (12,48 g, 38,9 mmol) en tolueno (100,0 ml) y tetrahidrofurano (25,0 ml). La solución se enfrió hasta -23 °C y la solución aniónica (preparada anteriormente) se añadió durante 2 horas. Se añadió una solución de ácido acético (7,2 ml) en agua (67 ml) durante 11 minutos, tiempo durante el cual la temperatura aumentó hasta -10 °C. La reacción se calentó hasta 50 °C y se eliminó la fase acuosa. Se añadió agua (67 ml) y la fase orgánica se recogió y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (70 % de acetato de isopropilo-heptano) dio 12,8 g del compuesto **1001** (66 % de rendimiento).

30 EJEMPLO 9

Separación de los enantiómeros del compuesto 1001



La HPLC preparatoria quirala se realizó con un instrumento Waters Alliance 2695 equipado con un detector de matriz de diodos Waters 2996 y una columna Phenomenex Lux de 5μ amylose-2, de $10,0 \times 150$ mm a 35°C . Se usó una fase móvil de acetonitrilo:2-propanol:metanol (71:4:25 v/v/v). La longitud de onda del detección fue de 274 nm. El tiempo de desarrollo fue de 7 minutos. El pico 1, correspondiente al compuesto 2001, eluyó a los 4,5 minutos. El pico 2, correspondiente al compuesto 3001, eluyó a los 5,2 minutos.

La rotación óptica de cada enantiómero se midió según las normas de la USP. La rotación óptica para el compuesto 2001 se midió como de $[\alpha]_D^{25} -88,9^{\circ}$ ($c = 0,8$, DMSO) (USP<781>). La rotación óptica para el compuesto 3001 se midió como de $[\alpha]_D^{25} +91,2^{\circ}$ ($c = 0,9$, DMSO) (USP <781>).

EJEMPLO 10

15 Preparación de cristal único del compuesto enantiómero 2001

El compuesto 2001 (5 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (10 μl) a la temperatura ambiente, dando como resultado una solución transparente. A continuación, se congeló la solución, dejando la muestra en un congelador durante aproximadamente 1 día, generando cristales. La muestra se mantuvo a la temperatura ambiente durante aproximadamente 12 días, generando cristales adicionales. Se usaron algunos de estos cristales para sembrar una solución aparte a la temperatura ambiente del compuesto 2001 (13 mg) en 1,4-dioxano (25 μl), lo que da como resultado la precipitación instantánea de cristales por toda la muestra. Los cristales se aislaron/separaron suavemente en aceite Paratone-N.

EJEMPLO 11

Difracción de rayos X en polvo del compuesto enantiómero 2001

Una placa incolora de $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{S}$ [$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$, $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$] que tiene un tamaño aproximado de $0,200 \times 0,200 \times 0,020$ mm, se montó en una fibra con una orientación aleatoria. El análisis preliminar y la recogida de datos se realizaron con radiación de $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) con un difractómetro Rigaku Rapid II equipado con óptica confocal. Los refinamientos se realizaron usando SHELX2013.

Las constantes de la celda y una matriz de orientación para la recogida de datos se obtuvieron a partir del refinamiento de mínimos cuadrados usando los ángulos de configuración de 29360 reflexiones en el intervalo $2^{\circ} < \theta < 63^{\circ}$. La mosaicidad refinada de DENZO/SCALEPACK fue de $0,99^{\circ}$, lo que indica una calidad cristalina moderada. El grupo espacial se determinó mediante el programa XPREP. A partir de la presencia sistemática de las siguientes condiciones: $h00$ $h = 2n$; $0k0$ $k = 2n$; $00l$ $l = 2n$, y del posterior refinamiento por mínimos cuadrados, se determinó que el grupo espacial era $\text{P}2_1\text{2}_1\text{2}_1$ (nº 19).

Los datos se recogieron a un valor máximo de 2θ de $126,8^{\circ}$, a una temperatura de aproximadamente $150 \pm 1 \text{ K}$.

Reducción de datos

Los marcos se integraron con HKL3000 [8]. Se recogió un total de 29360 reflexiones, de las cuales 4436 eran únicas. Se aplicaron correcciones de Lorentz y de polarización a los datos. El coeficiente de absorción lineal es de $2,315 \text{ mm}^{-1}$ para la radiación de $\text{CuK}\alpha$. Se aplicó una corrección empírica de la absorción usando SCALEPACK. Los coeficientes de transmisión variaron entre 0,519 y 0,955. Se promediaron las intensidades de reflexiones equivalentes. El factor de

acuerdo para el promedio fue del 6,2 % tomando como base la intensidad.

Solución de la estructura y refinamiento

5 Los factores de dispersión se tomaron a partir de las "International Tables for Crystallography". De las 4436 reflexiones utilizadas en los refinamientos, solo se usaron las reflexiones con $Fo_2 > 2\sigma(Fo_2)$ para calcular el ajuste del residual, R . Se usó un total de 3852 reflexiones en el cálculo. El ciclo final de refinamiento incluyó 365 parámetros variables y convergió (el mayor cambio de parámetro fue <0,01 veces su desviación estándar estimada), con unos factores de acuerdo no ponderados y ponderados de 0,0488 y 0,1044, respectivamente.

10 La desviación estándar de una observación de peso unitario (bondad de ajuste) era de 1,079. El pico más alto en la diferencia final de Fourier tenía una altura de 0,320 e/ Å³. El pico mínimo negativo tenía una altura de -0,305 e/Å³. El factor Flack para la determinación de la estructura absoluta refinó hasta -0,007 (10).

15 *Patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) calculado*

20 Se generó un patrón de XRPD calculado para la radiación de Cu usando PowderCell 2.3 y las coordenadas atómicas, el grupo espacial y los parámetros de la celda unitaria a partir de la estructura del monocrystal. Dado que los datos del monocrystal se recogen a bajas temperaturas (aproximadamente a 150 K, por ejemplo 150 ± 10 K o 150 ± 1 K), pueden ser evidentes los desplazamientos de los picos entre el patrón calculado a partir de los datos a baja temperatura y el patrón de difracción del polvo experimental a la temperatura ambiente, particularmente a unos ángulos de difracción elevados.

25 *ORTEP y diagramas de empaquetamiento*

30 El diagrama de ORTEP se preparó usando el programa ORTEP III dentro de PLATON. Los átomos están representados por elipsoides térmicos anisotrópicos con una probabilidad del 50 %. La evaluación de los centros quirales se realizó con el paquete de programa informático PLATON. La configuración absoluta se evalúa usando la especificación de las reglas de quiralidad molecular. Los diagramas de empaquetamiento y las figuras adicionales se generaron con el paquete de visualización Mercury 3.1.

35 Se determinó la estructura del monocrystal del compuesto 2002 para confirmar la estructura molecular. Se determinó que la estructura era un solvato en dioxano, compuesto por una molécula del compuesto 2002 y una molécula de dioxano en la unidad asimétrica. La estructura absoluta se determinó a partir de la estructura absoluta como de configuración S en el C12.

EJEMPLO 12 (Referencia)

Selectividad para la PDE10 del compuesto 1001

40 El medio de ensayo de la PDE consistía en (concentraciones finales); Tris-HCl 50 mM, pH 7,5; MgCl₂ 8,3 mM; EGTA 1,7 mM; seroalbúmina bovina a 0,5 mg/ml; y el sustrato (H-AMPc o H-GMPc). La BSA era polvo liofilizado, esencialmente exento de ácidos grasos, ≥96 % de pureza, de Sigma (A6003). Se añadieron 89 µl de medio de ensayo y 1 µl del compuesto 1 en DMSO al 100 % a una placa SPA de 96 pocillos y se incubaron durante 1 minuto a 30 °C.

45 El ensayo se inició con la adición de 10 µl de PDE10 y se incubó durante 21 minutos. A continuación, se añadieron 50 µl de microesferas de SPA y la placa se selló, se agitó y se incubó a la temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la placa se contó con un contador de centelleo de placas Wallac 1450 Microbeta Trilux. Para el experimento de la Cl_{50} de la PDE10, el sustrato era H-GMPc 125 nM. Para los experimentos de selectividad, los sustratos eran H-AMPc 37 nM para las PDE 3, 4, 7 y 8; y H-GMPc 37 nM para las PDE 1, 2, 5, 9, 10 y 11. En todos los casos, las concentraciones de sustrato estaban por debajo de la K_m . El consumo de sustrato fue inferior al 6 %, lo que indica que las concentraciones de sustrato no cambiaron apreciablemente durante el ensayo.

55 Los valores de la Cl_{50} se derivaron ajustando los datos a un modelo logístico de cuatro parámetros: $F = ((A-D)/(1+((x/C)^B))) + D$, donde F es la actividad fraccionada, A es la actividad en ausencia del inhibidor, B es la pendiente de la colina, C es la Cl_{50} y D es el límite de actividad con inhibidor infinito. En los casos en los que la inhibición era inferior al 50 % a la concentración más alta, no se realizó el análisis y la Cl_{50} se indicó como mayor que la concentración más alta.

EJEMPLO 13

Potencia de inhibición de la PDE10 del compuesto 2001

60 Para determinar la Cl_{50} de los compuestos 1001, 2001 y 3001 se usó el mismo procedimiento que el usado en el ejemplo 12. Ambos enantiómeros, el compuesto 2001 y el compuesto 3001, tenían una pureza >99 % por cromatografía quiral. Los tres compuestos se analizaron en el mismo experimento. Los valores de la Cl_{50} para la

inhibición de la PDE10 por parte de OMS643762 y sus enantiómeros, la OMS643772 y la OMS643773, se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: inhibición de la PDE10 humana por parte de los compuestos 1001, 2001 y 3001

Compuesto	IC ₅₀ (nM)	Conf. al 95 % Intervalo (nM)	Relación de la IC ₅₀ con respecto al racemato
1001	0,62	0,50-0,77	1
2001	0,44	0,32-0,49	0,71
3001	5,8	0,42-7,8	9,4

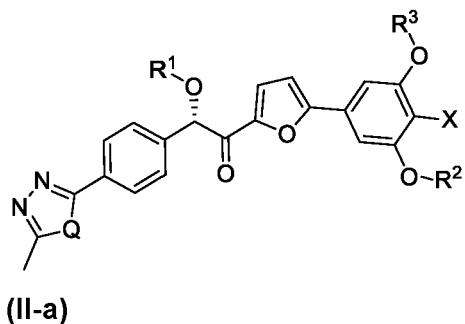
5

Ambos enantiómeros del compuesto 1001 son potentes inhibidores de la PDE10, pero el compuesto 2001 es inesperadamente 13,2 veces más potente que el compuesto 3001.

REIVINDICACIONES

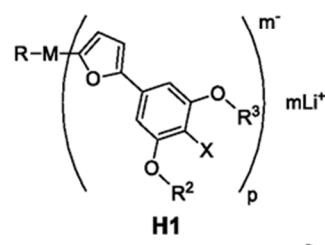
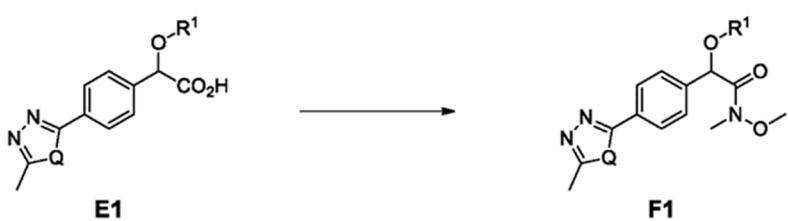
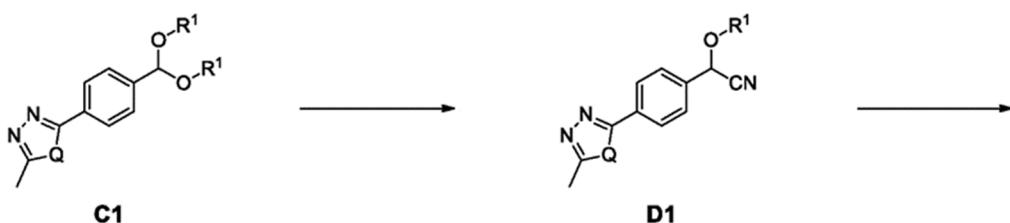
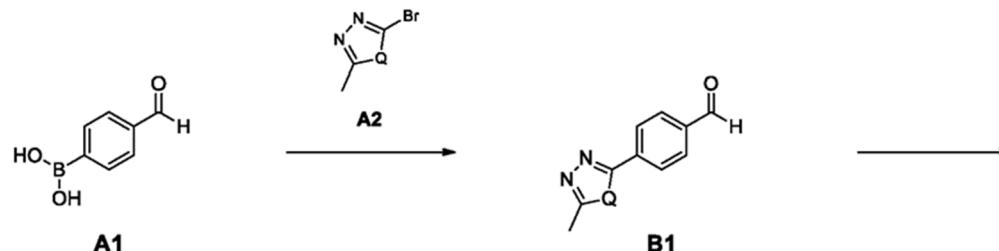
1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II-a):

5

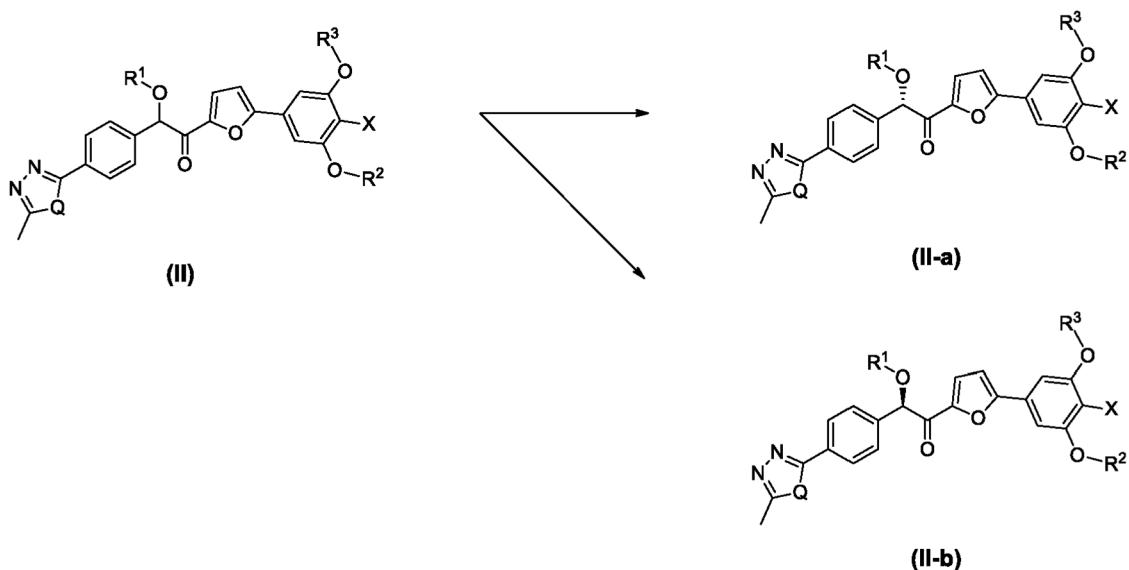


en donde

10 Q es S u O,
X es Cl o Br, y
R¹, R² y R³ son cada uno independientemente alquilo C₍₁₋₆₎, de acuerdo con el siguiente esquema general (I):



15



cuyo procedimiento comprende:

- 5 convertir el ácido borónico A1 en el carbaldehído B1 mediante la activación del ácido borónico con un reactivo activador A2;

convertir el carbaldehído B1 en el acetal C1 bajo catálisis ácida con una fuente adecuada de ortoformiato;

convertir el acetal C1 en el nitrilo D1 mediante cianación catalizada con un catalizador metálico y una fuente de cianuro;

10 hidrolizar D1 con un ácido adecuado para dar el ácido carboxílico E1;

convertir el ácido carboxílico E1 en la amida F1 con una base adecuada, un reactivo de acoplamiento adecuado y una fuente de amina;

convertir la amida F1 en un compuesto de fórmula (II) con un reactivo de acoplamiento aniónico que tenga la estructura H1,

15 en donde

M es un metal del Grupo I, un metal del Grupo II, Cu o Zn;

R, R² y R³ son cada uno independientemente alquilo C₍₁₋₆₎;

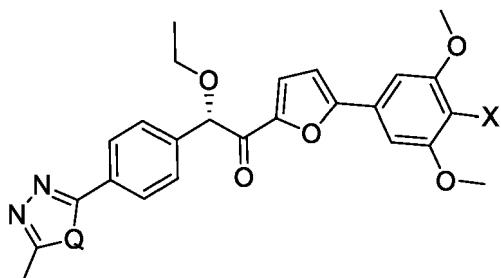
m es 1, 2, 3 o 4;

p es 1, 2, 3 o 4;

20 separar un compuesto de fórmula (II-a) de un compuesto de fórmula (II-b) mediante HPLC quiral;

y opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (II-a) en una sal.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (II-a) es un compuesto de fórmula (III-a):

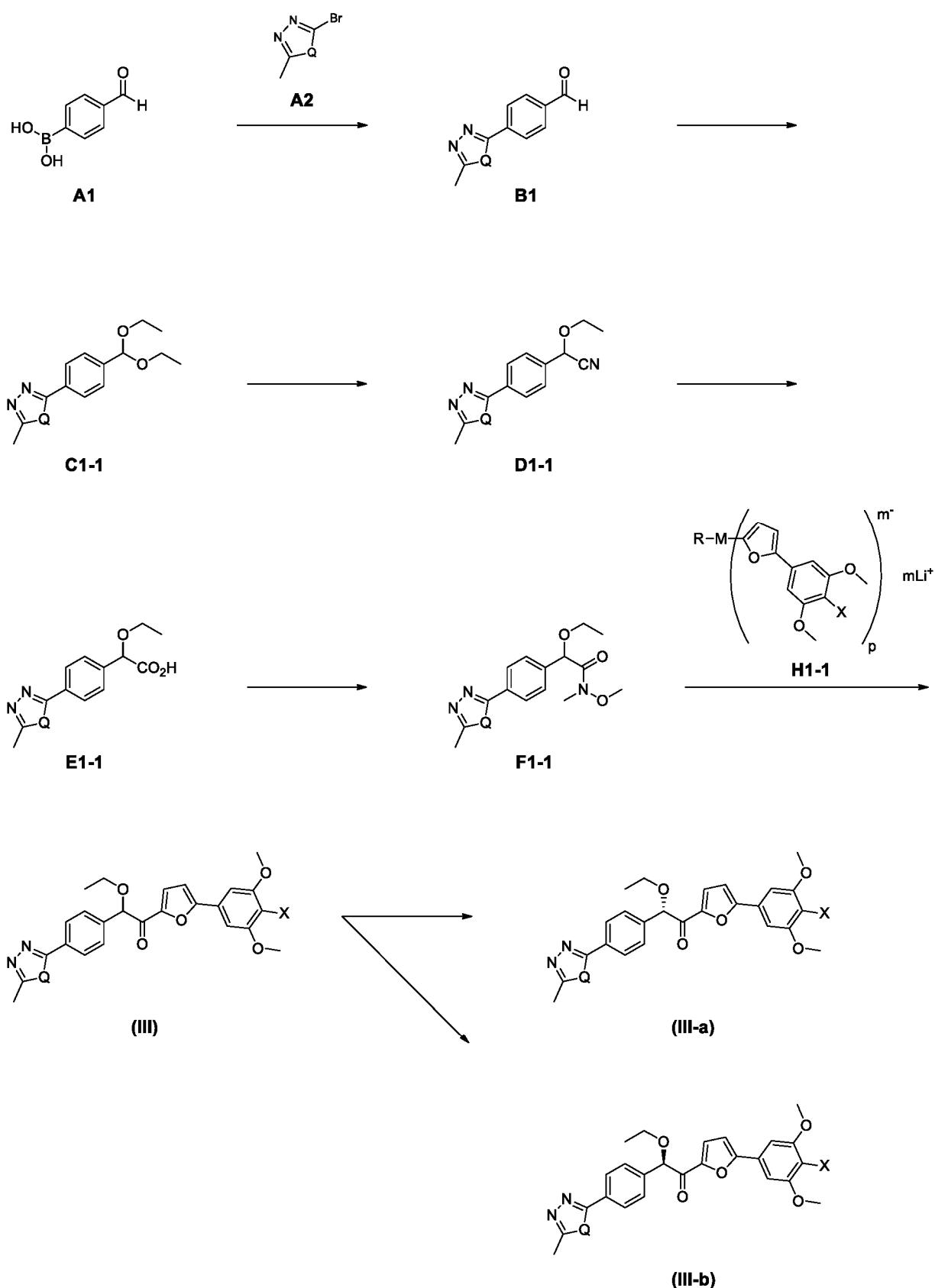


25

en donde Q es S u O y X es Cl o Br.

en donde Q es Cl o Br y X es Cl o Br;

30

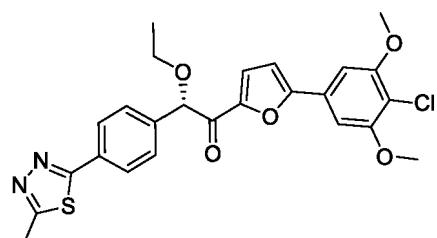


cuyo procedimiento comprende:

convertir el ácido borónico A1 en el carbaldehído B1 mediante la activación del ácido borónico con un reactivo

activador A2;
 convertir el carbaldehído B1 en el acetal C1-1 bajo catálisis ácida con una fuente adecuada de ortoformiato;
 convertir el acetal C1-1 en el nitrilo D1-1 mediante cianación catalizada con un catalizador metálico y una fuente de cianuro;
 hidrolizar D1-1 con un ácido adecuado para dar el ácido carboxílico E1-1;
 convertir el ácido carboxílico E1-1 en la amida F1-1 con una base adecuada, un reactivo de acoplamiento adecuado y una fuente de amina;
 convertir la amida F1-1 en un compuesto de fórmula (III) con un reactivo de acoplamiento aniónico que tenga la estructura H1-1,
 en donde
 5 M es un metal del Grupo I, un metal del Grupo II, Cu o Zn;
 R es alquilo C₍₁₋₆₎;
 m es 1, 2, 3 o 4;
 p es 1, 2, 3 o 4;
 10 separar un compuesto de fórmula (III-a) de un compuesto de fórmula (III-b) mediante HPLC quiral;
 15 y opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (III-a) en una sal.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de fórmula (II-a) o fórmula (III-a) es:



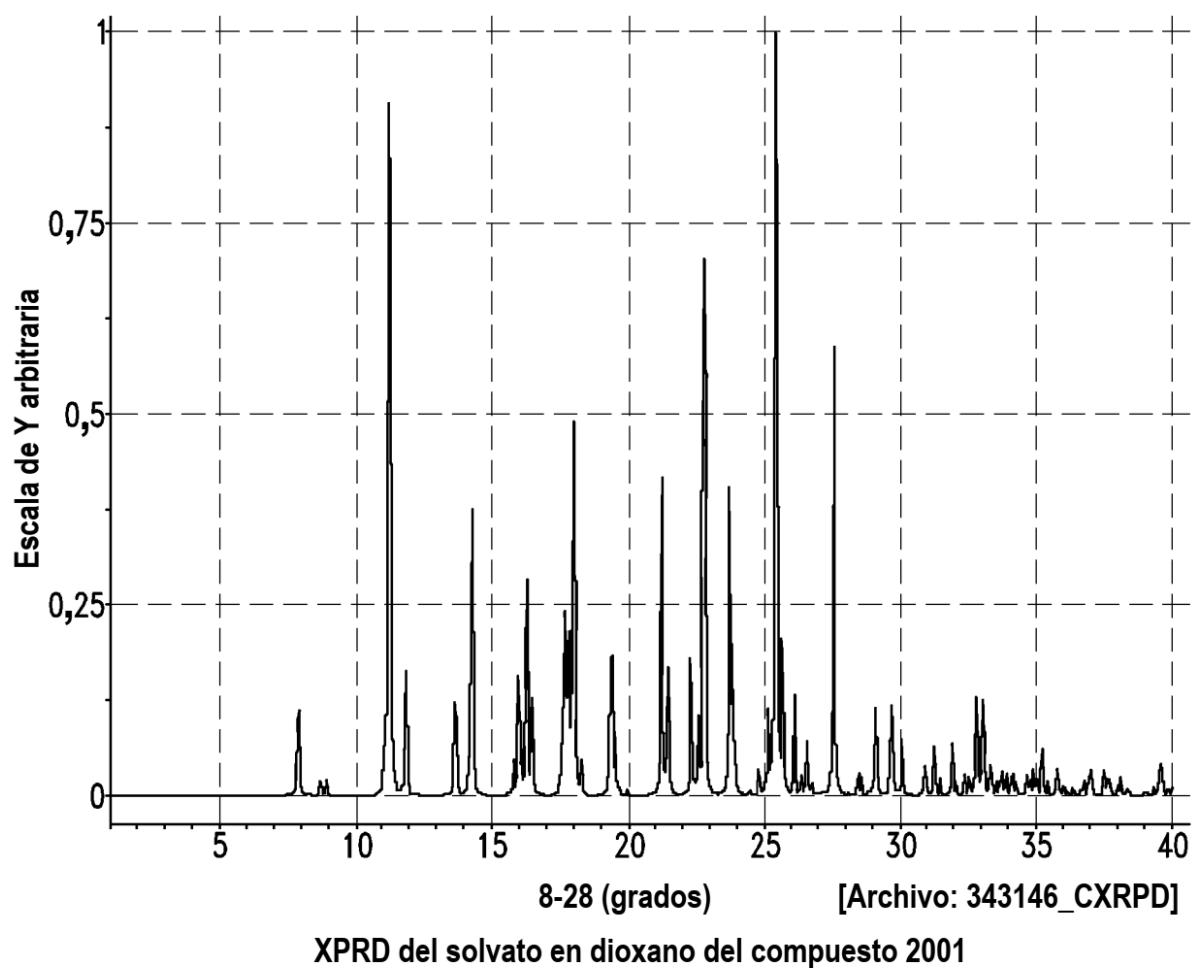


FIG. 1

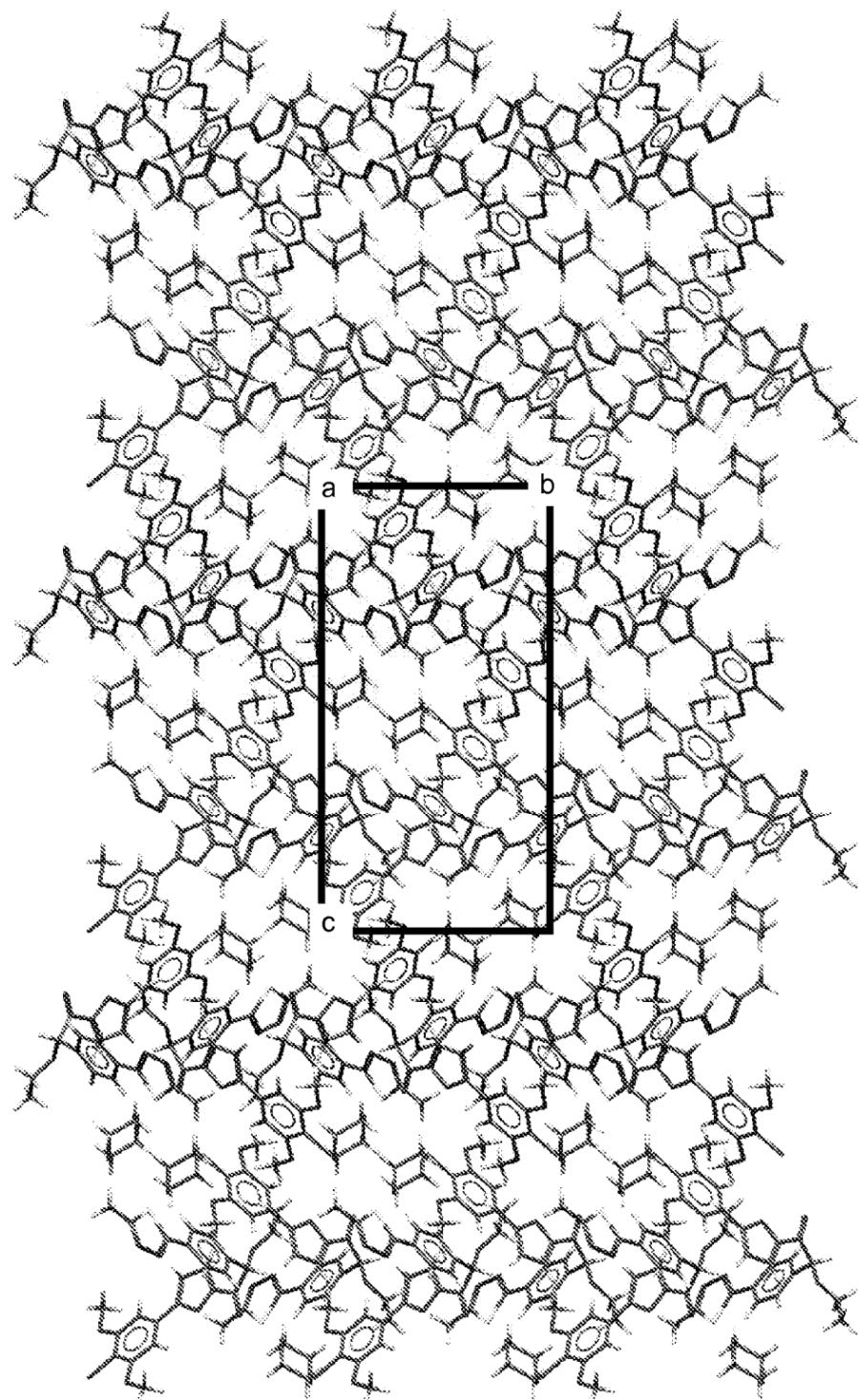


Diagrama de empaquetamiento del solvato en dioxano del compuesto 2001 observado a lo largo del eje cristalográfico *a*

FIG. 2

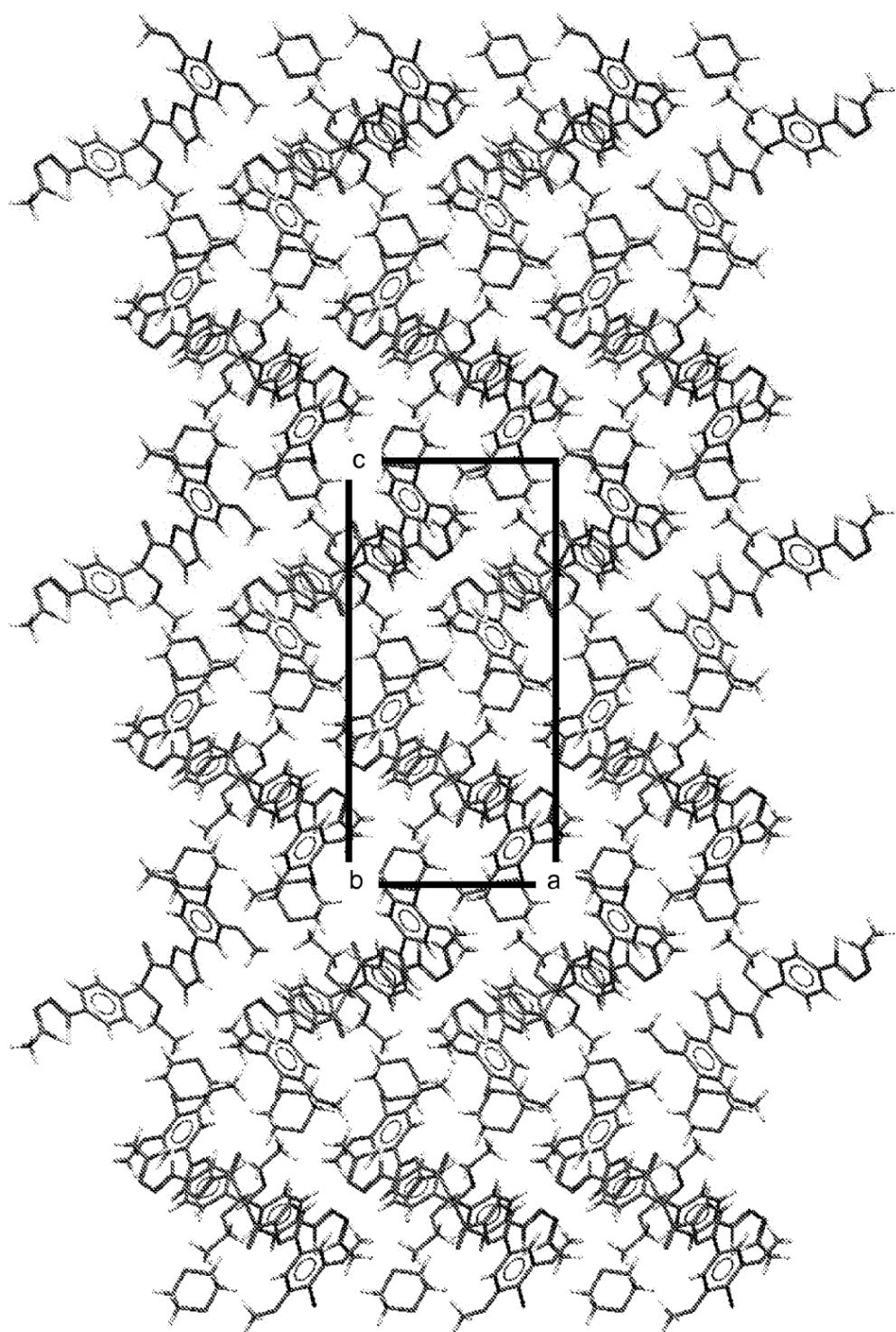


Diagrama de empaquetamiento del solvato en dioxano del compuesto 2001 observado a lo largo del eje cristalográfico b

FIG. 3

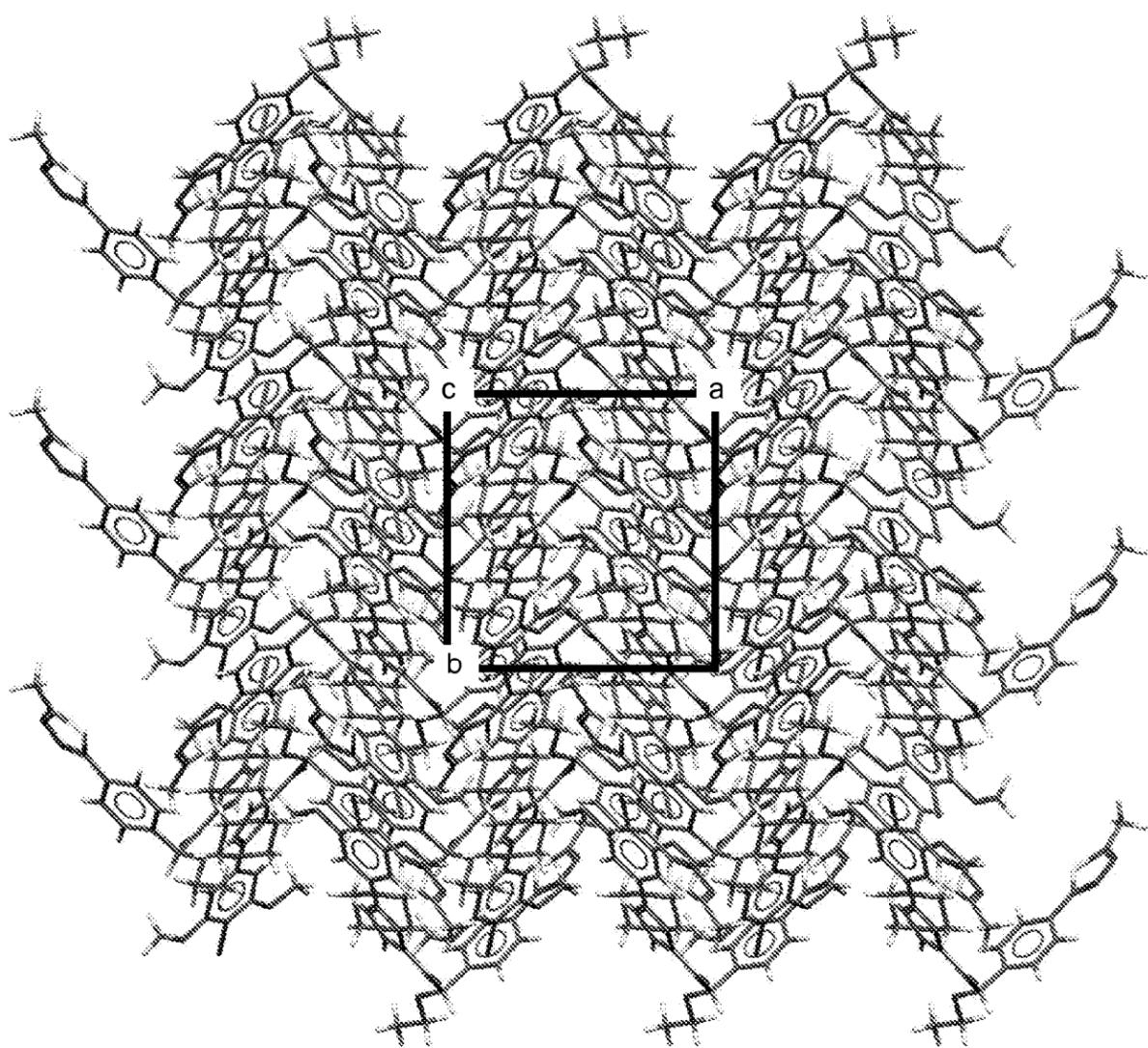
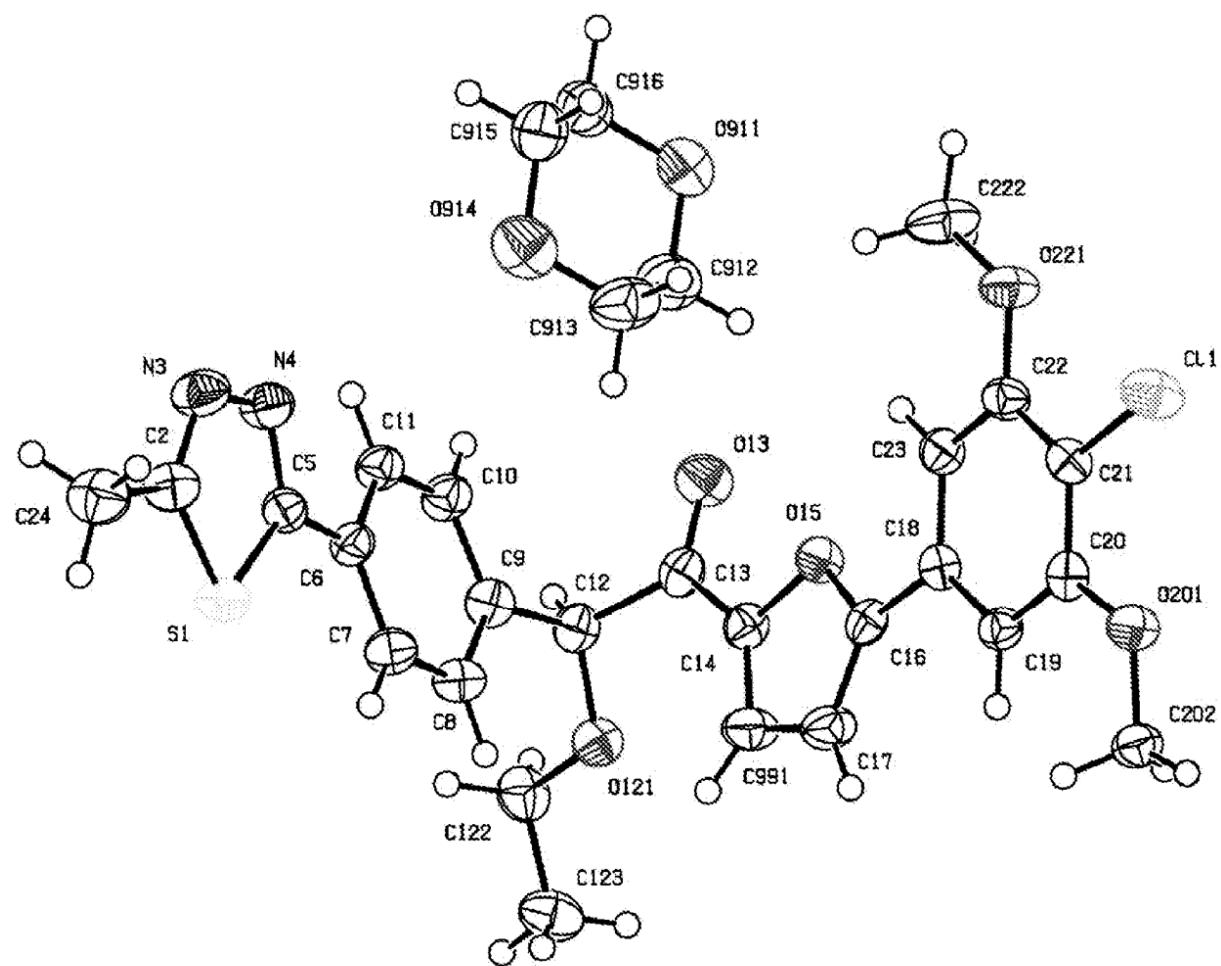


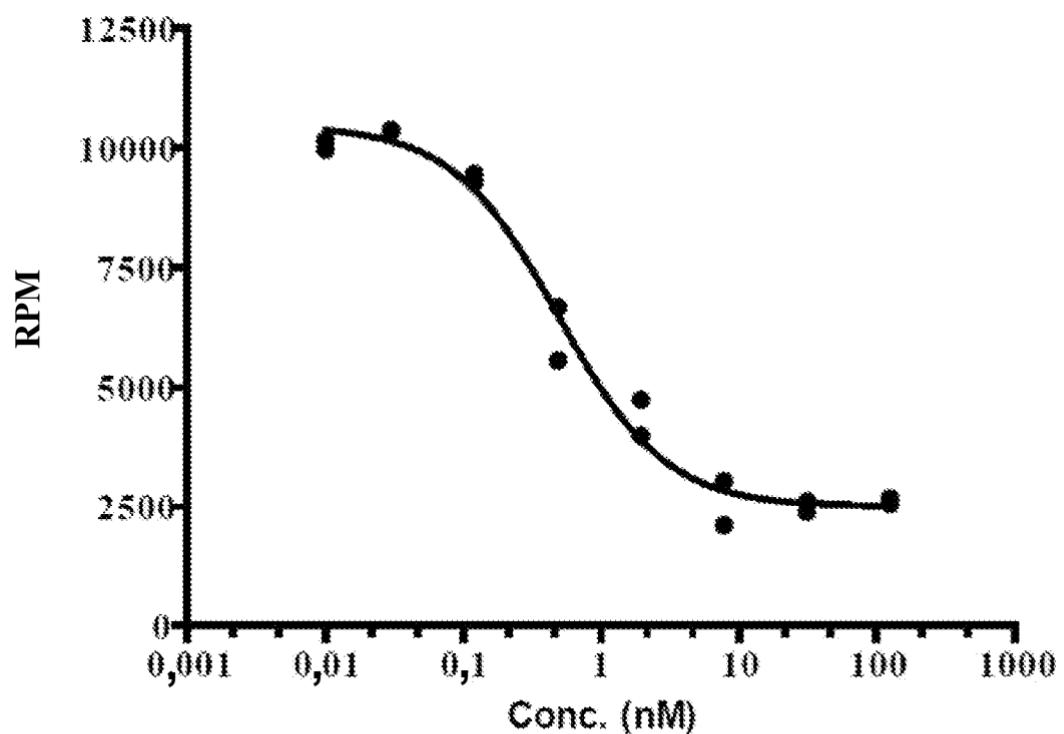
Diagrama de empaquetamiento del solvato en dioxano del compuesto 2001 observado a lo largo del eje cristalográfico *c*

FIG. 4



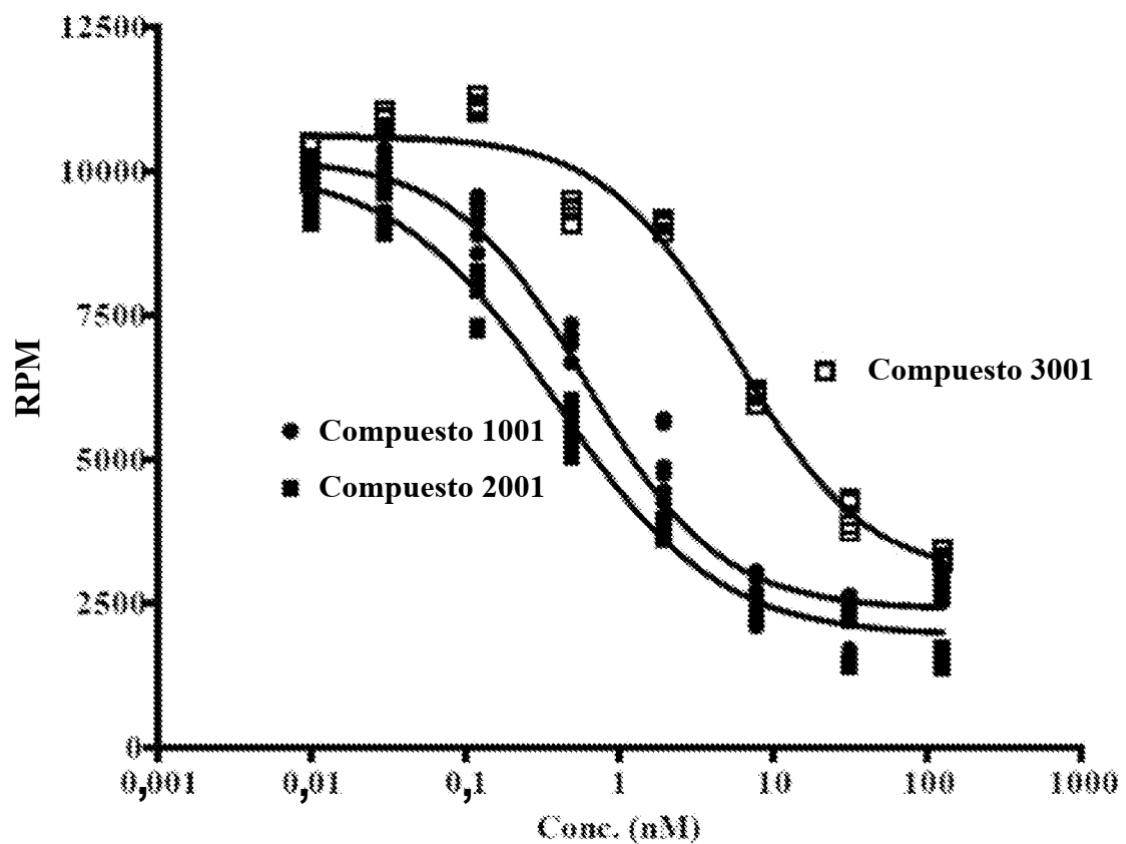
Dibujo con ORTEP del solvato en dioxano del compuesto 2001

FIG. 5



Inhibición de la PDE10 humana por parte del compuesto 1001

FIG. 6



Inhibición de la PDE10 humana por parte de los compuestos 1001, 2001 y 3001

FIG. 7