



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 032**

51 Int. Cl.:
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 493/10 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08802105 .0**
96 Fecha de presentación : **12.09.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2203439**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.07.2010**

54 Título: **4-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H,1'H-[1,4']bipiridinil-2'-onas 1,3'-disustituidas.**

30 Prioridad: **14.09.2007 EP 07116390**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.04.2011

73 Titular/es:
Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc.
1125 Trenton-Harbourton Road
Titusville, New Jersey 08560, US
ADDEX PHARMA S.A.

72 Inventor/es: **Cid-Nuñez, José María;**
Trabanco-Suarez, Andrés, Avelino;
MacDonald, Gregor, James;
Duvey, Guillaume, Albert, Jacques;
Lütjens, Robert, Johannes y
Finn, Terry, Patrick

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 356 032 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

Campo del invento

5 El presente invento se refiere a nuevos derivados piridinona que son moduladores alostéricos positivos del subtipo 2 de receptor de glutamato metabotrópico ("mGluR2") y que son útiles para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos y psiquiátricos relacionados con la disfunción glutamato y enfermedades en las cuales está involucrado el subtipo de receptores metabotrópicos mGluR2. El invento también está destinado a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a procesos para preparar dichos compuestos y composiciones, y al uso de dichos compuestos en la prevención o tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos y enfermedades en las cuales está involucrado el mGluR2.

10 Antecedentes del invento

15 El glutamato es el principal neurotransmisor de aminoácidos en el sistema nervioso central de los mamíferos. El glutamato juega un papel importante en numerosas funciones fisiológicas, tales como el aprendizaje y la memoria, así como también en la percepción sensorial, desarrollo de la plasticidad sináptica, el control motor, la respiración, y la regulación de la función cardiovascular. Además, el glutamato se encuentra en el centro de diversas afecciones neurológicas y enfermedades psiquiátricas, donde hay un desequilibrio en la neurotransmisión del glutamato.

El glutamato media la neurotransmisión sináptica a través de la activación de canales receptores de glutamato ionotrópicos (iGluRs), y los receptores de NMDA, AMPA y kainato que son responsables de la transmisión rápida excitatoria.

20 Además, el glutamato activa receptores de glutamato metabotrópicos (mGluRs) que tienen un papel más modulador que contribuye a la sintonía fina de la eficacia sináptica.

El glutamato activa los mGluRs a través del enlace al dominio amino terminal extracelular mayor del receptor, aquí denominado sitio de enlace ortoestérico. Este enlace induce a un cambio conformacional en los receptores lo cual produce la activación de la proteína G y vías de señalización intracelular.

25 El subtipo mGluR2 se acopla negativamente a la ciclasa de adenilato a través de la activación de la proteína $G\alpha_i$, y su activación conduce a la inhibición de liberación de glutamato en la sinapsis. En el sistema nervioso central (SNC), los receptores de mGluR2 son abundantes, principalmente en toda la corteza, regiones talámicas, bulbo olfatorio accesorio, hipocampo, amígdalas, putamen caudato y núcleo accumbens.

30 Se demostró en ensayos clínicos que activar el mGluR2 es eficaz para tratar los trastornos de ansiedad. Además, la activación de mGluR2 en varios modelos animales ha demostrado ser eficaz, lo que representa un potencial enfoque terapéutico nuevo para el tratamiento de la esquizofrenia, la epilepsia, la adicción y la dependencia de drogas, la enfermedad de Parkinson, dolor, trastornos del sueño y la enfermedad de Huntington.

Hasta la fecha, la mayoría de las herramientas farmacológicas disponibles que apuntan a los mGluRs son ligandos ortoestéricos que activan varios miembros de la familia, ya que son análogos estructurales de glutamato.

35 Una nueva vía para el desarrollo de compuestos selectivos que actúan en mGluRs es identificar los compuestos que actúan a través de mecanismos aloestéricos, modulando el receptor mediante el enlace a un sitio diferente del sitio de enlace ortoestérico altamente conservado.

40 Recientemente han aparecido moduladores aloestéricos positivos de mGluRs como nuevas entidades farmacológicas que ofrecen esta atractiva alternativa. Varios compuestos han sido descritos como moduladores aloestéricos positivos de mGluR2. WO2004/092135 (NPS y Astra Zeneca), WO2004/018386, WO2006/014918 y WO2006/015158 (Merck), WO2001/56990 (Eli Lilly) y WO2006/030032 (Addex y Janssen Pharmaceutica) describen, respectivamente, fenil sulfamida, acetofenona, indanona, piridilmetil sulfamida y derivados de la piridinona como moduladores aloestéricos positivos de mGluR2. Ninguno de los compuestos específicamente publicados ahí está relacionado estructuralmente con los compuestos del presente invento.

45 Se demostró que dichos compuestos no activan el receptor por sí mismos. Preferentemente, permiten que el receptor produzca una respuesta máxima a una concentración de glutamato la cual por sí sola induce una respuesta mínima. Análisis mutacionales han demostrado de manera inequívoca que la unión de moduladores aloestéricos positivos de mGluR2 no se produce en el sitio ortoestérico, sino en un sitio aloestérico situado dentro de las siete regiones transmembranales del receptor.

50 Los datos en animales sugieren que los moduladores aloestéricos positivos de mGluR2 tienen efectos en modelos de ansiedad y de psicosis similares a los obtenidos con los agonistas ortoestéricos. Se demostró que los moduladores aloestéricos de mGluR2 son activos en sustos potenciados por temor, y en los modelos de ansiedad de hipertermia inducida por el estrés. Además, se ha mostrado que estos compuestos son activos en la reversión de la hiperlocomoción inducida por ketamina o anfetaminas, y en la reversión de trastornos inducidos por anfetaminas de inhibición prepulsar de los modelos de efectos de sustos acústicos de la esquizofrenia. (J. Pharmacol. Exp. Ther. **2006**, 318, 173-185; Psychopharmacology **2005**, 179, 271-283).

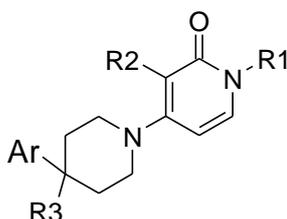
Recientes estudios con animales revelan además que el modulador aloestérico positivo selectivo de los receptores de glutamato metabotrópicos subtipo 2-indanona bifenilo (BINA) bloquea un modelo de droga alucinógena de la psicosis, apoyando la estrategia de apuntar receptores de mGluR2 para el tratamiento de la disfunción glutamatérgica en la esquizofrenia. (Mol. Pharmacol. **2007**, 72, 477-484).

5 Los moduladores alostéricos positivos permiten la potenciación de la respuesta del glutamato, pero también han demostrado reforzar la respuesta a los agonistas ortoestéricos mGluR2 tales como LY379268 o DCG IV.

Estos datos proporcionan evidencia para aún otro nuevo acercamiento terapéutico para tratar las enfermedades neurológicas mencionadas y enfermedades psiquiátricas antedichas que involucran el mGluR2, que utilizaría una combinación de un modulador alostérico positivo de mGluR2 junto con un agonista ortoestérico de mGluR2.

Descripción detallada del invento

El presente invento se relaciona con los compuestos que tienen actividad moduladora del receptor 2 del glutamato metabotrópico, compuestos que tienen la fórmula (I)



15 (I)

y las formas estereoquímicamente isómeras del mismo, donde

R¹ es C₁₋₆ alquilo; o C₁₋₃ alquilo sustituido con C₃₋₇ cicloalquilo, fenilo, o fenilo sustituido con haluro trifluorometilo o trifluorometoxi;

R² es haluro, trifluorometilo, C₁₋₃ alquilo o ciclopropilo;

20 R³ es hidrógeno, fluoro, hidroxilo, hidroxilo C₁₋₃ alquilo, hidroxilo C₁₋₃ alquilo, fluoro C₁₋₃ alquilo, fluoro C₁₋₃ alquilo, o ciano; y

Ar es fenilo no sustituido; o fenilo sustituido con n radicales R⁴, donde n es 1, 2 ó 3;

25 R⁴ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, haluros, C₁₋₃ alquilo, hidroxilo C₁₋₃ alquilo, polihaluro C₁₋₃ alquilo, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ alquilo, polihaluro C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ alquilcarbonilo, mono- y di (C₁₋₃ alquilo) amino, y morfolinilo; o

dos radicales vecinales R⁴ tomados juntos forman un radical bivalente de fórmula

-N=CH-NH- (a),

-CH=CH-NH- (b), o

-O-CH₂-CH₂-NH- (c); o

30 R³ y un radical R⁴ en posición orto tomados juntos forman un radical bivalente de fórmula

-CH₂-O- (d), o

-O-CH₂- (e);

y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo.

35 En una realización, el invento se relaciona a un compuesto de la Fórmula (I) o a formas estereoquímicamente isómeras del mismo, donde

R¹ es C₁₋₆ alquilo; o C₁₋₃ alquilo sustituido con C₃₋₇ cicloalquilo, fenilo, o fenilo sustituido con haluro, trifluorometilo o trifluorometoxi;

R² es haluro, trifluorometilo, C₁₋₃ alquilo o ciclopropilo;

40 R³ es hidrógeno, fluoro, hidroxilo, hidroxilo C₁₋₃ alquilo, hidroxilo C₁₋₃ alquilo, fluoro C₁₋₃ alquilo, fluoro C₁₋₃ alquilo, o ciano; y

Ar es fenilo no sustituido; o fenilo sustituido con n radicales R⁴, donde n es 1, 2 ó 3;

R⁴ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, haluro; C₁₋₃ alquilo; hidroxí C₁₋₃ alquilo, polihaluro C₁₋₃ alquilo; ciano; hidroxí; amino; carboxilo; C₁₋₃ alquilooxi C₁₋₃ alquilo; C₁₋₃ alquilooxi; polihaluro C₁₋₃ alquilooxi; C₁₋₃ alquilocarbonilo; mono- y di (C₁₋₃ alquilo) amino, y morfolinilo; o

dos radicales vecinales R⁴ tomados juntos forman un radical bivalente de fórmula

- 5 -N=CH-NH- (a),
 -CH=CH-NH- (b), o
 -O-CH₂-CH₂-NH- (c); y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo.

En una realización, el invento se relaciona a un compuesto de la Fórmula (I) o a formas estereoquímicamente isómeras del mismo, donde

- 10 R¹ es 1-butilo, 2-metilo-1-propilo, 3-metilo-1-butilo, (ciclopropilo)metilo o 2-(ciclopropilo)-1-etilo;
 R² es cloro, bromo, ciclopropilo o trifluorometilo;
 R³ es hidrógeno, fluoro o ciano; y
 Ar es fenilo no sustituido; o fenilo sustituido con haluro, trifluorometilo, morfolinilo o hidroxí C₁₋₃ alquilo;
 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

- 15 En una realización, el invento se relaciona a un compuesto de la Fórmula (I) o a formas estereoquímicamente isómeras del mismo, donde

R¹ es 1-butilo, 3-metilo-1-butilo, (ciclopropilo) metilo o 2-(ciclopropilo)-1-etilo;

R² es cloro;

R³ es hidrógeno o fluoro; y

- 20 Ar es fenilo no sustituido; o fenilo sustituido con hidroxí C₁₋₃ alquilo;
 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En una realización, el invento se relaciona al compuesto

3'-Cloro-1'-ciclopropilometilo-4-fenilo-3, 4, 5, 6-tetrahidro-2H, 1'H-[1,4'] biperidinil-2'-ona (E1) o

1'-Butilo-3'-cloro-4-fenilo-3, 4, 5, 6-tetrahidro-2H, 1'H-[1, 4'] biperidinill-2'-ona (E2).

- 25 La notación C₁₋₃ alquilo como grupo o parte de un grupo define un radical hidrocarburo saturado recto o ramificado que tiene 1 a 3 átomos de carbono tal como metilo, etilo, 1-propilo y 1-metiloetilo; por ejemplo, hidroxí C₁₋₃ alquilo define hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo y 1-hidroxí-1-metiloetilo.

- 30 La notación C₁₋₆ alquilo como grupo o parte de un grupo define un radical hidrocarburo saturado recto o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como metilo, etilo, 1-propilo, 1-metiloetilo, 1-butilo, 2-metilo-1-propilo, 3-metilo-1-butilo, 1-pentilo, 1-hexilo y los similares.

La notación C₃₋₇ cicloalquilo define un radical hidrocarburo cíclico saturado que tiene 3 a 7 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

La notación halo o halógeno como grupo o parte de un grupo es genérico para fluor, cloro, bromo, yodo.

- 35 Para el uso terapéutico, las sales de los compuestos de la fórmula (I) son aquellos en los cuales el contraión farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de los ácidos y de las bases que no son farmacéuticamente aceptables pueden también tener uso, por ejemplo, en la preparación o la purificación de un compuesto aceptado farmacéuticamente. Todas las sales, farmacéuticamente aceptables o no, son incluidas en el ámbito del presente invento.

- 40 Las sales farmacéuticamente aceptables se definen para abarcar la adición de las sales de ácidos no tóxicos terapéuticamente activas que forman los compuestos que pueden formarse según la Fórmula (I).

- 45 Dichas sales pueden ser obtenidas tratando la forma básica de los compuestos según la Fórmula (I) con los ácidos apropiados, por ejemplo ácidos inorgánicos, por ejemplo halhídricos, en particular, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido benzensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico y ácido pamoico.

Inversamente, dichas formas de sal se pueden convertir en la forma básica libre mediante el tratamiento con una base apropiada.

Los compuestos según la Fórmula (I) que contienen los protones ácidos también se pueden convertir en sus formas de sales básicas terapéuticamente activas no tóxicas por el tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas básicas apropiadas de la sal abarcan, por ejemplo, las sales de amonio, sales de metal alcalinas y alcalino térreas, particularmente sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, sales con bases orgánicas, por ejemplo, la benzatina, la N-metilo-D-glucamina, las sales de hibramina, y las sales con aminoácidos, por ejemplo arginina y lisina.

Inversamente, dichas formas de sal pueden convertirse en la forma ácida libre mediante el tratamiento con un ácido apropiado.

El término solvato comprende las formas de adición de solventes así como las sales de los mismos, que los compuestos de la Fórmula (I) pueden formar. Ejemplos de tales formas de adición de solventes son por ejemplo, hidratos, alcoholados y similares.

El término "formas estereoquímicamente isoméricas" como se emplea anteriormente define todas las formas isoméricas posibles que los compuestos de la fórmula (I) pueden poseer. A menos se mencione o indique de otra forma, la designación química de compuestos denota la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles; dichas mezclas contienen todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. El invento también abarca cada una de las formas isoméricas individuales de los compuestos de la Fórmula (I) y sus sales y solvatos, substancialmente libres, es decir, asociados a menos del 10%, preferiblemente menos del 5%, particularmente menos del 2% y más preferiblemente menos del 1% de los otros isómeros. Así, cuando un compuesto de la Fórmula (I), por ejemplo, se especifica como (R), esto significa que el compuesto está substancialmente libre del isómero (S). Los centros estereogénicos pueden tener la configuración R- o S-; los sustitutos en radicales bivalentes cíclicos (parcialmente) saturados pueden tener su configuración cis- o trans-.

Siguiendo las convenciones de la nomenclatura del CAS, cuando dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida están presentes en un compuesto, se asigna un descriptor de R o de S (basado en regla de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral con el número menor, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica usando los descriptores relativos $[R^*, R^*]$ o $[R^*, S^*]$, donde R^* se especifica siempre como el centro de referencia y $[R^*, R^*]$ indica centros con la misma quiralidad y $[R^*, S^*]$ indican centros con la distinta quiralidad. Por ejemplo, si el centro quiral con el número menor en el compuesto tiene una configuración de S y el segundo centro es R, el descriptor estereo sería especificado como S- $[R^*, S^*]$. Si se utiliza "α" y "β": la posición del sustituto de la prioridad más elevada en el átomo de carbón asimétrico en el sistema anular que tiene el número de anillo más bajo, arbitrariamente está siempre en la posición "α" del plano medio determinado por el sistema anular.

La posición del sustituto de prioridad más elevada en el otro átomo de carbón asimétrico en el sistema anular (átomo de hidrógeno en compuestos según la Fórmula (I)) relativo a la posición del sustituto de prioridad más elevada en el átomo de referencia es denominado "α", si está en el mismo lado del plano medio determinado por el sistema anular, o "β", si está en el otro lado del plano medio determinado por el sistema anular.

En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se menciona en relación a un compuesto de acuerdo a la Fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, ya sea producido naturalmente o artificialmente, ya sea con abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida. Compuestos radioetiquetados de la 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 es seleccionado del grupo ^3H , ^{11}C y ^{18}F .

Preparación

Los compuestos, de acuerdo al invento, generalmente se pueden preparar mediante una sucesión de pasos, cada uno de los cuales es conocido por una persona experta. Particularmente, los compuestos se pueden preparar según los siguientes métodos de síntesis.

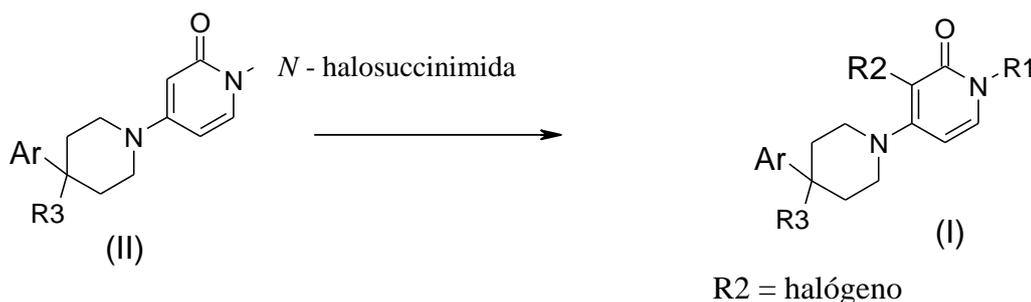
Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se puedan separar a partir de un u otro de los siguientes procedimientos de resolución sabidos en el arte. Los compuestos racémicos de la Fórmula (I) se pueden convertir en las formas diastereoméricas de la sal correspondiente por medio de la reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas diastereoméricas de sales son posteriormente separadas, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionaria y los enantiómeros son de allí liberados por medio de álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de la Fórmula (I) implica cromatografía líquida usando una fase quiral estacionaria. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de las materias primas apropiadas, siempre que ocurra la reacción estereoespecíficamente.

A. Preparación de los compuestos finales

Procedimiento Experimental 1

Los compuestos de acuerdo a la Fórmula (I), en el caso de que R^2 es halógeno, pueden ser preparados reaccionando un intermedio de Fórmula (II) con un reactivo de N-halosuccinimida, tal como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida, de acuerdo al esquema de reacción (1). Esta reacción se realiza en un solvente adecuado inerte a la reacción y aprótico, tal como, por ejemplo, diclorometano o 1,2-dicloroetano, revolviendo la mezcla de la reacción a una temperatura adecuada, típicamente a temperatura ambiente, por el tiempo requerido para alcanzar el completamiento de la reacción, generalmente 1 hora. En el esquema de reacción (1), R^2 es halógeno y el resto de las variables son como se definen en la Fórmula (I).

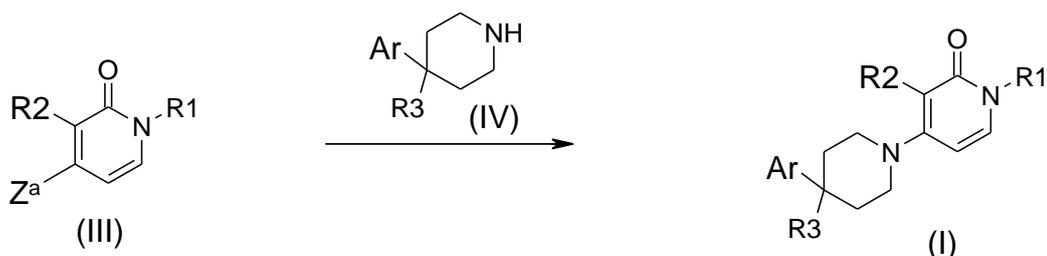
Esquema de Reacción 1



Procedimiento Experimental 2

Alternativamente, los compuestos de acuerdo a la Fórmula (I) pueden ser preparados reaccionando un intermedio de fórmula (III) con un intermedio de fórmula (IV), que pueden estar disponibles en el comercio o se pueden sintetizar mediante procedimientos bien conocidos para cualquier persona experta en el arte, según el esquema de reacción (2). Esta reacción se realiza en un solvente adecuado inerte a la reacción por ejemplo, tolueno, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, ter-butóxido de sodio, un catalizador basado en metal, específicamente un catalizador de paladio, tal como acetato de paladio (II), y un ligando adecuado como, por ejemplo, [1,1'-binaftalen]-2,2'-diilobis [difenilfosfina] (BINAP), calentando por un periodo de tiempo adecuado que permita el completamiento de la reacción, por ejemplo, a 100°C por 16 horas en un tubo sellado. En el esquema de reacción (2), Z^a es un grupo conveniente para el acoplamiento con aminas mediado por paladio, tal como, por ejemplo, un halógeno o un triflato. El resto de las variables se definen como en la Fórmula (I).

Esquema de Reacción 2



Tales intermedios de la fórmula (II) y de la fórmula (III) pueden prepararse según los esquemas de reacción (3) a (11) (ver abajo). Las transformaciones de diferentes grupos funcionales presentes en los compuestos finales, en otros grupos funcionales de acuerdo a la fórmula (I), se pueden realizar por métodos de síntesis bien conocidos por la persona experta en el arte.

Además, los compuestos según la fórmula (I) pueden ser preparados por una persona experta que emplea procedimientos conocidos en el arte por medio de modificaciones adicionales de compuestos de la Fórmula (I):

- Alquilación de los compuestos de Fórmula (I) que contengan en su estructura uno o más sustitutos hidroxilo con un agente alquilante adecuado tal como, por ejemplo, 2-fluoretil tosilato bajo condiciones térmicas empleando una base adecuada tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, en un solvente adecuado inerte a la reacción, por ejemplo, el 1,2-dimetoxietano o dimetilformamida.

- Fluoración de los compuestos de Fórmula (I) que contienen uno o más sustitutos hidroxilo en su estructura con un agente fluorante apropiado como, por ejemplo el trifluoruro de (dietilamin) sulfuro. Esta reacción puede realizarse en un solvente adecuado inerte a la reacción tal como, por ejemplo, diclorometano, bajo temperatura moderadamente baja tal como, por ejemplo, una temperatura que oscile entre -78°C y 30°C durante, por ejemplo, 0,5 a 12 horas.

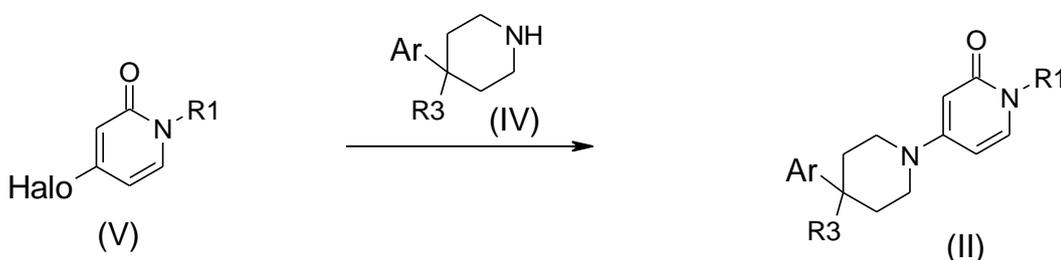
- Reacción de los compuestos de Fórmula (I) que contengan en su estructura uno o más sustitutos hidroxilo con un derivado alcohol empleando un sistema acoplador adecuado, tal como, por ejemplo, di-ter-butilizodicarboxilato / trifenilfosfina bajo condiciones térmicas.

B. Preparación de los intermedios

5 Procedimiento Experimental 3

Los intermedios de Fórmula (II) pueden ser preparados haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (V) con un intermedio de la Fórmula (IV) según el esquema de reacción (3). Esta reacción se realiza en un solvente adecuado inerte a la reacción tal como, por ejemplo, tolueno, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, *ter*-butóxido de sodio, un catalizador basado en metal, específicamente un catalizador del paladio, tal como acetato de paladio (II), y un ligando adecuado como, por ejemplo, [1,1'-binaftalen]-2,2'-diilobis [difenilfosfina] (BINAP), calentando por un periodo de tiempo adecuado que permita el completamiento de la reacción, por ejemplo, a 100°C por 16 horas en un tubo sellado. En el esquema de reacción (3), todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

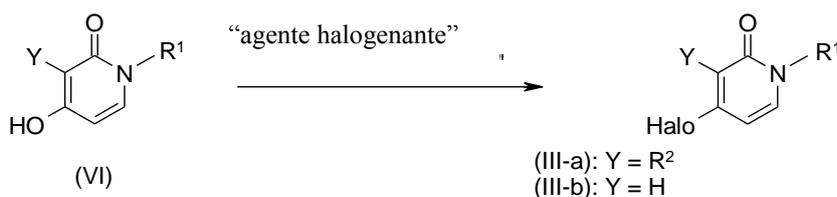
15 Esquema de Reacción 3



Procedimiento Experimental 4

20 Los intermedios de Fórmula (III-a) y (III-b) pueden ser preparados reaccionando un intermedio de la fórmula (VI), donde Y es H o R² (como está definido en Fórmula I), con un agente de halogenación adecuado tal como, por ejemplo, oxibromuro de fósforo. Esta reacción se puede realizar en un solvente adecuado inerte a la reacción tal como, por ejemplo, DMF, a temperatura moderadamente elevada tal como, por ejemplo, a 110°C, por un periodo de tiempo adecuado que permita el completamiento de la reacción, por ejemplo 1 hora. En el esquema de reacción (4), la variable R¹ se define como en la Fórmula (I).

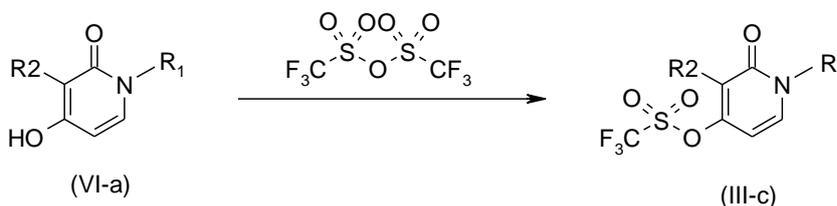
25 Esquema de Reacción 4



Procedimiento Experimental 5

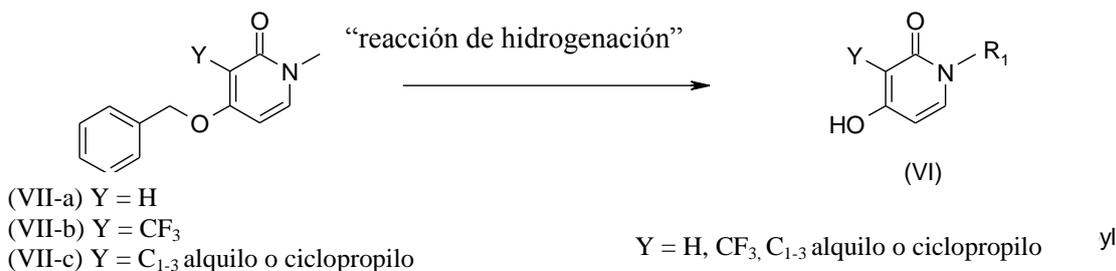
30 Los intermedios de fórmula (III-c) pueden ser preparados reaccionando un intermedio de fórmula (VI-a) con anhídrido trifílico (también llamado anhídrido trifluorometansulfónico). La reacción se puede realizar en un solvente adecuado inerte a la reacción tal como, por ejemplo, diclorometano, en presencia de una base tal como, por ejemplo, piridina a baja temperatura tal como, por ejemplo, a -78°C. En el esquema de reacción (5), todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

Esquema de Reacción 5

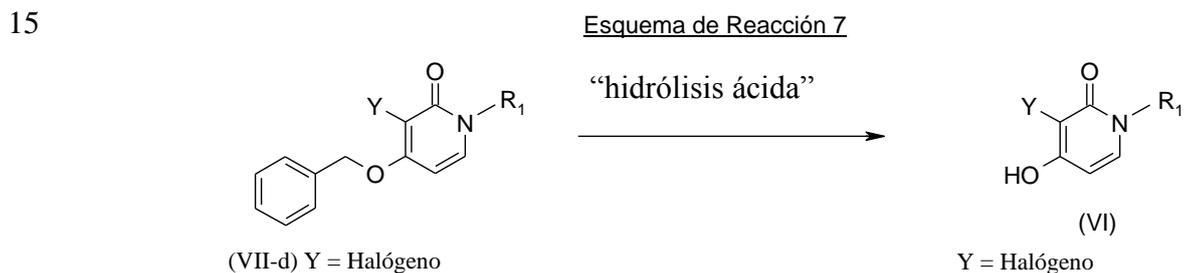


Procedimiento Experimental 6

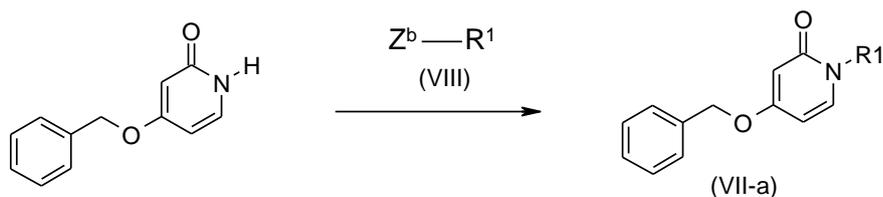
- 5 Los intermedios de Fórmula (VI) pueden prepararse por hidrogenólisis de intermedios de Fórmula (VII-a, VII-b ó VII-c), en un solvente adecuado inerte a la reacción tal como, por ejemplo, etanol, en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, paladio en carbón activado al 10%, por un periodo de tiempo que asegure el completamiento de la reacción, típicamente a temperatura ambiente y 1 atmósfera de hidrógeno por 2 horas. En el esquema de reacción (6), la variable R^1 se define como en la Fórmula (I).

Esquema de Reacción 6Procedimiento Experimental 7

- 10 Alternativamente, los intermedios de Fórmula (VI), donde Y = halógeno, pueden ser preparados haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (VII-d) en una mezcla de ácido acético y de ácido bromhídrico, y calentando la mezcla a una temperatura y por el tiempo requerido para permitir la terminación de la reacción, típicamente a 130°C por 30 minutos bajo irradiación de microondas. En el esquema de reacción (7), la variable R^1 se define como en la Fórmula (I).

Procedimiento Experimental 8

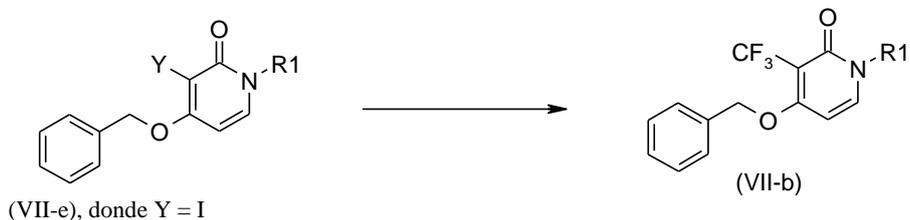
- 20 Los intermedios de fórmula (VII-a) pueden prepararse por procedimientos sabidos en el arte haciendo reaccionar 4 benziloxi-1H-piridin-2-ona con un agente alquilante disponible en el comercio de la fórmula (VIII), en el cual Z^b es un grupo saliente apropiado, usando una base tal como, por ejemplo, K₂CO₃, y, opcionalmente una sal de yodo tal como, por ejemplo, KI, en un solvente inerte tal como, por ejemplo, acetonitrilo o DMF, a una temperatura moderadamente alta, tal como, por ejemplo, 80-120°C, por un periodo de tiempo adecuado que permita el completamiento de la reacción, por ejemplo, 16 horas. En el esquema de reacción (8), se define la variable R^1 como en la Fórmula (I) y Z^b es un grupo saliente tal como, por ejemplo, halógeno.
- 25

Esquema de Reacción 8Procedimiento Experimental 9

- 30 Los intermedios de Fórmula (VII-b) pueden ser preparados haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (VII-e), donde Y es yodo, con metil 2,2 difluoro-2-(fluorosulfonil) acetato disponible en el comercio, en un solvente

adecuado inerte a la reacción tal como, por ejemplo, DMF, en presencia de una sal de cobre adecuada tal como yoduro de cobre (I), calentando por un periodo de tiempo adecuado que permita el completamiento de la reacción, por ejemplo a 100°C por 5 horas. En el esquema de reacción (9), la variable R¹ se define como en la Fórmula (I).

Esquema de Reacción 9



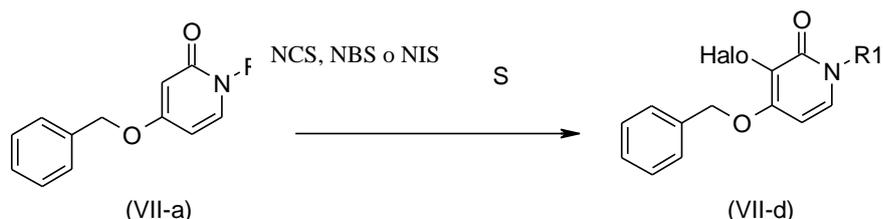
5

Procedimiento Experimental 10

Los intermedios de Fórmula (VII-d) pueden ser preparados haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (VII-a) con *N*-halosuccinimida disponible en el comercio, tal como *N*-cloro-(NCS), *N*-bromo-(NBS) o *N*-yodosuccinimida (NIS), en un solvente adecuado inerte a la reacción tal como, por ejemplo, DMF, diclorometano o ácido acético, típicamente a temperatura ambiente por 1 a 24 horas. En el esquema de reacción (10), la variable R¹ se define como en la Fórmula (I).

10

Esquema de Reacción 10

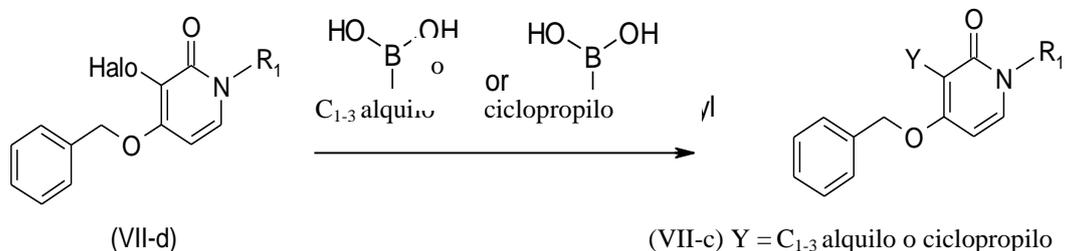


15 Procedimiento Experimental 11

Los intermedios de Fórmula (VII-c) pueden ser preparados haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (VII-d) con un derivado de C₁₋₃ alquilo o derivado del ácido ciclopropil-borónico, tal como ácido ciclopropil-borónico o ácido metilborónico en un solvente adecuado inerte a la reacción tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, en la presencia de un complejo catalizador de paladio apropiado tal como, por ejemplo, el complejo [1,1'-bi (difenilfosfino)-ferrocen]-dicloropaladio (II)-DCM y en la presencia de una base adecuada tal como bicarbonato de sodio, calentando por un periodo adecuado de tiempo que permita el completamiento de la reacción, por ejemplo, a 175°C por 20 minutos bajo irradiación microondas. En el esquema de reacción (11), la variable R¹ se define como en la Fórmula (I).

20

Esquema de Reacción 11



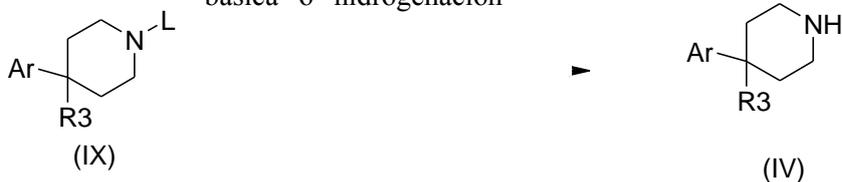
25 Procedimiento Experimental 12

Los intermedios de Fórmula (IV) pueden prepararse por desprotección del nitrógeno de la piperidina en un intermedio de Fórmula (IX) donde L es un grupo de protección adecuado para el átomo de nitrógeno de un derivado de la piperidina, como por ejemplo ter-butoxicarbonilo, etoxicarbonilo, benziloxicarbonilo, benzilo y metilo, aplicando procedimientos sabidos en el arte, según el esquema de reacción (12). En el esquema de reacción (12), todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

30

Esquema de Reacción (12)

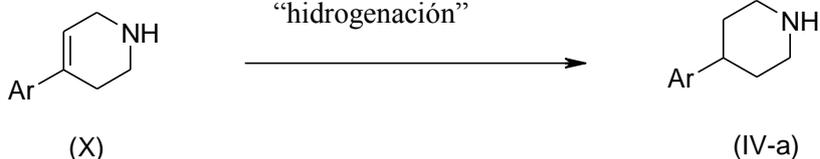
“hidrólisis ácida”, “hidrólisis
básica” o “hidrogenación”

Procedimiento Experimental 13

- 5 Los intermedios de la fórmula (IV-a) pueden prepararse por la hidrogenación de un intermedio de Fórmula (X) aplicando procedimientos sabidos en el arte, según el esquema de reacción (13). En el esquema de reacción (13), Ar se define como en la Fórmula (i).

Esquema de Reacción (13)

“hidrogenación”

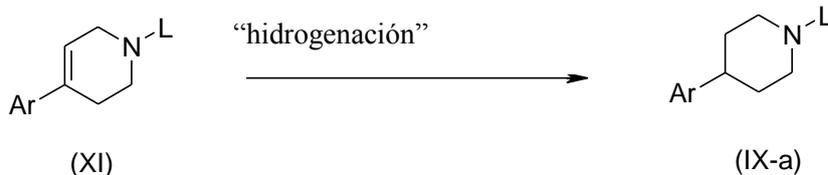


- 10 Procedimiento Experimental 14

15 Los intermedios de la fórmula (IX-a) pueden prepararse por la hidrogenación de un intermedio de Fórmula (XI) donde L es un grupo de protección adecuado para el átomo de nitrógeno de un derivado de la tetrahidropiridina, como, por ejemplo, ter-butoxicarbonilo, etoxicarbonilo, benziloxicarbonilo, bencilo y metilo, aplicando procedimientos sabidos en el arte, según el esquema de reacción (14). En el esquema de reacción (14), Ar es como se define en la fórmula (i).

Esquema de Reacción (14)

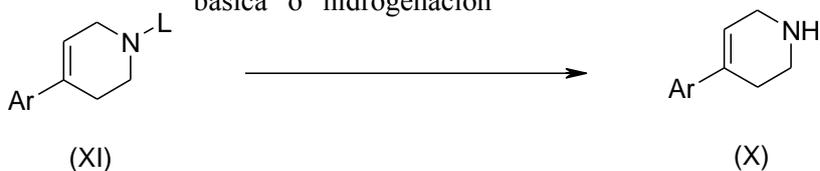
“hidrogenación”

Procedimiento Experimental 15

- 20 Los intermedios de la Fórmula (X) pueden prepararse por la desprotección del nitrógeno de la tetrahidropiridina en un intermedio de Fórmula (XI) donde L es un grupo de protección adecuado para el átomo del nitrógeno de un derivado de la tetrahidropiridina, como por ejemplo ter-butoxicarbonilo, etoxicarbonilo, benziloxicarbonilo, bencilo y metilo, aplicando procedimientos sabidos en el arte, según el esquema de reacción (15). En el esquema de reacción (15), Ar se define como en la fórmula (i).

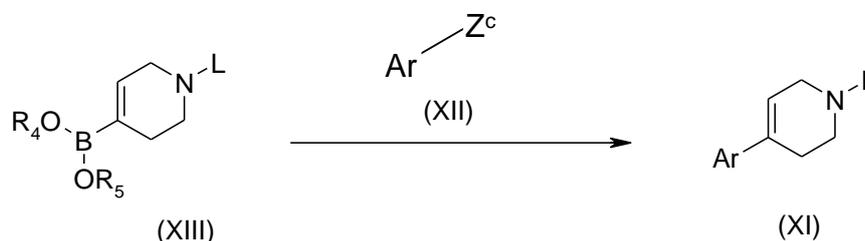
Esquema de Reacción (15)

“hidrólisis ácida”, “hidrólisis
básica” o “hidrogenación”

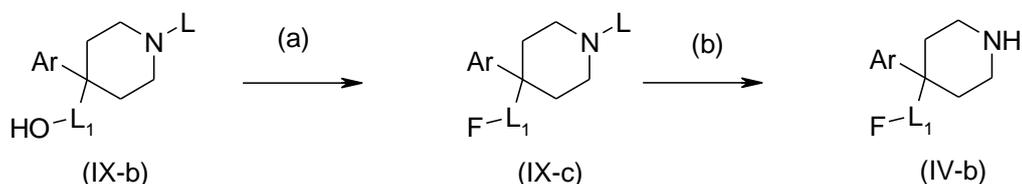


Procedimiento Experimental 16

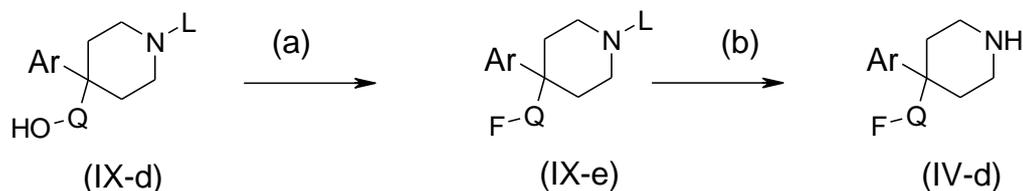
Los intermedios de Fórmula (XI) pueden ser preparados haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XII) con un intermedio de Fórmula (XIII) según el esquema de reacción (16). La reacción se puede realizar en un solvente adecuado inerte a la reacción tal como, por ejemplo, el 1,4 dioxano o mezclas de solventes inertes tales como, por ejemplo, 1,4 dioxano / DMF, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, NaHCO₃ o Na₂CO₃ acuoso, un catalizador adecuado tal como, por ejemplo un complejo catalizador de Paladiotol como, por ejemplo, el paladio Pd(PPh₃)₄, bajo condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calefacción de la mezcla de reacción a 150°C bajo irradiación de microondas, durante, por ejemplo, 10 minutos. En el esquema de reacción (16), todas las variables se definen como en la Fórmula (I); Z^c es un grupo adecuado para el acoplador mediado por paladio con los ácidos borónicos o los ésteres borónicos, tales como, por ejemplo, un halógeno o un triflato; L es un grupo de protección adecuado para el átomo del nitrógeno de un derivado de la tetrahidropiridina, como por ejemplo el ter-butoxicarbonilo, etoxycarbonilo, benziloxycarbonilo, benzilo y metilo y R₄ y R₅ son el hidrógeno o C₁₋₄ alquilo, o se pueden tomarse juntos para formar, por ejemplo, un radical bivalente de fórmula -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, o -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-.

Esquema de Reacción (16)Procedimiento Experimental 17

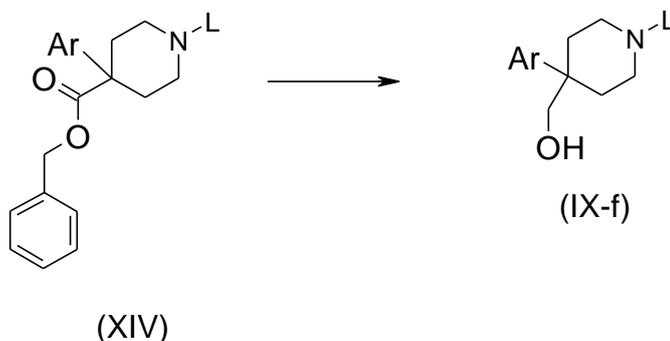
Intermedios de Fórmula (IV) donde R³ representa fluor o C₁₋₃ alquilo sustituido con fluor, dicho R³ siendo representado por -L₁-F en donde L₁ representa C₁₋₃ alquilo o un enlace covalente, y dichos intermedios siendo representados por la Fórmula (IV-b), pueden prepararse por procedimientos sabidos en el arte haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (IX-b) donde L es un grupo de protección adecuado para el átomo del nitrógeno para la fracción de piperidina, tal como, por ejemplo, ter-butoxicarbonilo, etoxycarbonilo, benziloxycarbonilo, benzilo y metilo, con un agente fluorante adecuado tal como, por ejemplo, el trifluoruro de (dietilamina) sulfuro dando como resultado un intermedio de Fórmula (IX-c) de acuerdo al esquema de reacción (17) paso (a). La reacción puede realizarse en un solvente adecuado inerte a la reacción tal como, por ejemplo, diclorometano. La reacción puede realizarse a temperatura moderadamente baja tal como, por ejemplo, una temperatura que oscile entre -78°C y 30°C durante, por ejemplo, 0,5 a 12 horas. El intermedio resultante de Fórmula (IX-c) puede entonces transformarse, según el esquema de reacción (17) paso (b), en un intermedio de Fórmula (IV-b) por desprotección del nitrógeno de la piperidina aplicando procedimientos sabidos en el arte tales como, por ejemplo, aquéllos descritos en el procedimiento experimental 15 adjunto arriba. En el esquema de reacción (17), Ar se define a como en la fórmula (I).

Esquema de Reacción (17)Procedimiento Experimental 18

Intermedios de fórmula (IV) donde R³ representa C₁₋₃ alquilo sustituido con fluor, dicho C₁₋₃ alquilo siendo representado por Q, dicho R³ siendo representado por -Q-F, y dichos intermedios siendo representados por la fórmula (IV-d), pueden prepararse por procedimientos sabidos en el arte haciendo reaccionar un intermedio sustituido por hidroxilo de fórmula (IX-d) donde L es un grupo de protección adecuado para el átomo de nitrógeno de la fracción de piperidina tal como, por ejemplo, ter-butoxicarbonilo, etoxycarbonilo, benziloxycarbonilo, benzilo y metilo, con un agente fluorante adecuado tal como trifluoruro (dietilamina) sulfuro dando como resultado un intermedio de fórmula (IX-e) de acuerdo al esquema de reacción (18) paso (a). La reacción se puede realizar en un solvente adecuado inerte a la reacción tal como, por ejemplo, diclorometano, a temperatura moderadamente baja tal como, por ejemplo, una temperatura que oscile entre -78°C y 30°C durante por ejemplo 0,5 a 12 horas. El intermedio de Fórmula (IX-e) se puede entonces transformar de acuerdo al esquema de la reacción (18) paso (b) en un intermedio de fórmula (IV-d) por desprotección del nitrógeno de la piperidina aplicando procedimientos sabidos en el arte, tal como, por ejemplo aquéllos descritos en el procedimiento experimental 17 de más arriba. En el esquema de reacción (18), AR se define como en la Fórmula (I).

Esquema de Reacción (18)Procedimiento Experimental 19

5 Los intermedios de fórmula (IX-b) donde L1 representa CH₂, dichos intermedios estando representados por fórmula (IX-f), pueden ser preparados haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (XIV) en donde L es un grupo de protección adecuado para el átomo de nitrógeno de la fracción de piperidina tal como, por ejemplo ter-
 10 butoxicarbonilo, etoxicarbonilo, benziloxicarbonilo, benzilo y metilo, con un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, hidruro de aluminio de litio, de acuerdo al esquema de reacción (19). La reacción se puede realizar en un solvente adecuado tal como, por ejemplo el tetrahidrofurano, a temperatura moderadamente baja tal como, por ejemplo -20°C. En el esquema de reacción (19) Ar se define como en la Fórmula (I)

Esquema de Reacción (19)

15 Las materias primas de acuerdo a las fórmulas (VIII), (IX-b), (IX-d), (XII), (XIII) y XIV se encuentran disponibles en el comercio o pueden prepararse según procedimientos de reacción convencionales conocidos generalmente por los expertos en la materia.

Farmacología

20 Los compuestos proporcionados en este invento son moduladores alostéricos positivos de los receptores de glutamato metabotrópicos, particularmente son moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Los compuestos del presente invento aparentemente no se enlazan al sitio de reconocimiento de glutamato, el sitio del ligando ortoestérico, sino que a un sitio alostérico dentro de la región de las siete transmembranas del receptor. En la presencia de glutamato o un agonista de mGluR2, los compuestos de este invento aumentan la respuesta mGluR2. Se espera que los compuestos proporcionados en este invento tengan su efecto en mGluR2 en virtud de su capacidad de aumentar la respuesta de tales receptores al glutamato o a los agonistas mGluR2, realizando la respuesta del receptor. Por lo tanto, el presente invento se relaciona con un compuesto, según el presente invento, para el uso como medicina, así como con el uso de un compuesto, según el invento, o una composición farmacéutica según el invento para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir, particularmente tratar, una condición en un mamífero, incluyendo un ser humano; el tratamiento o la prevención del cual es afectado o facilitado por el efecto neuromodulatorio de moduladores aloestéricos de mGluR2, particularmente moduladores alostéricos positivos del mismo. El presente invento también se relaciona con un compuesto según el presente invento o con una composición farmacéutica, según el invento, para el uso en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir, particularmente tratar, una condición en un mamífero, incluyendo un ser humano; el tratamiento o la prevención del cual es afectado o facilitado por el efecto neuromodulatorio de moduladores alostéricos de mGluR2, particularmente moduladores alostéricos positivos del mismo. El presente invento también se relaciona con un compuesto, según el presente invento o con una composición farmacéutica según el invento para tratar o prevenir, particularmente tratar, una condición en un mamífero, incluyendo un ser humano; el tratamiento o la prevención del cual es afectado o facilitado por el efecto neuromodulatorio de moduladores alostéricos de mGluR2, particularmente moduladores alostéricos positivos del mismo.

40 También, el presente invento se relaciona con un compuesto, según el presente invento, o una composición farmacéutica, según el invento, para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de varios trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados a la disfunción del glutamato en un

mamífero, incluyendo un ser humano, el tratamiento o la prevención del cual es afectado o facilitado por el efecto neuromodulatorio de moduladores alostéricos positivos de mGluR2.

5 Donde el invento se relacione con el uso de un compuesto o de una composición de acuerdo al invento para la fabricación de un medicamento para, por ejemplo, el tratamiento de un mamífero, se entiende que tal uso debe ser interpretado en ciertas jurisdicciones como un método de, por ejemplo, tratamiento de un mamífero, comprendiendo la administración a un mamífero en necesidad de tal tratamiento ejemplar, una cantidad eficaz de un compuesto o la composición según el invento.

10 Particularmente, los desordenes neurológicos y psiquiátricos asociados a la disfunción del glutamato, incluyen uno o más de las siguientes condiciones o enfermedades: los desordenes neurológicos y psiquiátricos agudos tales como, por ejemplo, los déficits cerebrales posteriores a la cirugía e injerto de puente cardiaco, derrame, isquemia cerebral, trauma de médula espinal, trauma de cabeza, hipoxia perinatal, fallo cardiaco, daño neuronal hipoglicémico, demencia (incluyendo demencia inducida por SIDA), enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis de lateral amiotrófica, daño ocular, retinopatía, desordenes cognitivos, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por drogas, espasmos musculares y los desordenes asociados a la espasticidad muscular
15 incluyendo temblores, epilepsia, convulsiones, jaqueca (incluyendo dolor de cabeza por migraña), incontinencia urinaria, tolerancia de sustancias, retiro de sustancias (incluyendo sustancias tales como, por ejemplo, opiáceos, nicotina, productos de tabaco, alcohol, benzodiacepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (incluyendo desorden de ansiedad generalizada, desorden de pánico, y trastorno obsesivo compulsivo), desordenes de humor (incluyendo depresión, manía, desordenes bipolares), neuralgia trigeminal, pérdida de audición, zumbido, degeneración macular del ojo, vómito, edema cerebral, dolor (incluyendo estados agudos y crónicos, dolor severo, dolor insuperable, dolor neuropático, y dolor post traumático), discinesia tardía, desordenes de sueño (incluyendo narcolepsia), déficit de atención/desorden de la hiperactividad, y desorden de la conducta.

25 Particularmente, la condición o enfermedad es un desorden del sistema nervioso central seleccionado del grupo de desordenes de ansiedad, desordenes sicopáticos, desordenes de personalidad, desordenes relacionados con sustancias, desordenes de alimentación, desordenes de humor, jaqueca, epilepsia o desordenes convulsivos, desordenes de la niñez, desordenes cognitivos, neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia.

30 Preferentemente, el desorden del sistema nervioso central es un desorden de ansiedad, seleccionado del grupo de agorafobia, de desorden de ansiedad generalizada (GAD), desorden obsesivo compulsivo (OCD), desorden de pánico, desorden de tensión postraumática (PTSD), de fobia social y de otras fobias.

Preferentemente, el desorden del sistema nervioso central es un desorden sicopático seleccionado del grupo de esquizofrenia, desorden delusional, desorden esquizoafectivos, desorden esquizofreniforme y desorden sicótico inducido por sustancias.

35 Preferentemente, el desorden del sistema nervioso central es un desorden de personalidad seleccionado del grupo de desorden de personalidad obsesivo compulsivo y esquizoide, desorden esquizotipal.

40 Preferentemente, el desorden del sistema nervioso central es un desorden relacionado con sustancias, seleccionado del grupo de abuso de alcohol, dependencia del alcohol, supresión del alcohol, delirio por supresión del alcohol, de desorden sicopático, dependencia de las anfetaminas, supresión de las anfetaminas, dependencia de la cocaína, retiro de la cocaína, dependencia de la nicotina, retiro de la nicotina, dependencia de opiáceos y supresión de opiáceos.

Preferentemente, el desorden del sistema nervioso central es un desorden de consumo seleccionado del grupo de la anorexia nerviosa y de la bulimia nerviosa.

45 Preferentemente, el desorden del sistema nervioso central es un desorden de humor seleccionado del grupo de desordenes bipolares (I & II), desorden ciclothímico, depresión, desorden distímico, desorden depresivo mayor y el desorden de conducta inducido por sustancias.

Preferentemente, el desorden del sistema nervioso central es migraña.

50 Preferentemente, el desorden del sistema nervioso central es epilepsia o un desorden convulsivo seleccionado del grupo de epilepsia no convulsiva generalizada, de epilepsia convulsiva generalizada, estado epiléptico de petit mal, estado epiléptico de grand mal, epilepsia parcial con o sin la debilitación del sentido, espasmos infantiles, epilepsia parcial continua, y de otras formas de epilepsia.

Preferentemente, el desorden del sistema nervioso central es desorden del déficit de atención / hiperactividad.

55 Preferentemente, el desorden del sistema nervioso central es un desorden cognoscitivo seleccionado del grupo de delirio, delirio persistente inducido por sustancias, demencia, demencia debido a la enfermedad de VIH, demencia debido a la enfermedad de Huntington, demencia debido a la enfermedad de Parkinson, demencia del tipo de Alzheimer, demencia persistente por inducida por sustancias y la debilitación cognitiva leve.

De todos los desordenes mencionados anteriormente, el tratamiento de la ansiedad, la esquizofrenia, la jaqueca, la depresión, y la epilepsia son de particular importancia.

En el presente, la cuarta edición de Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) de la Asociación Americana de Psiquiatría provee una herramienta de diagnóstico para la identificación de los trastornos aquí descritos. La persona experta en el arte reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías, y sistemas de clasificación alternativos para los desordenes neurológicos y psiquiátricos aquí descritos, y que éstos evolucionan con el progreso médico y científico.

Dado que tales moduladores alostéricos positivos de mGluR2, incluyendo compuestos de la fórmula (i), realzan la respuesta del mGluR2 al glutamato, es una ventaja que los actuales métodos utilicen el glutamato endógeno.

Dado que tales moduladores alostéricos positivos de mGluR2, incluyendo compuestos de la Fórmula (I), realzan la respuesta de mGluR2 a agonistas, se entiende que el presente invento se extiende al tratamiento de desórdenes neurológicos y psiquiátricos asociados a la disfunción del glutamato mediante la administración de una cantidad efectiva de modulador alostérico positivo de mGluR2, incluyendo compuestos de la Fórmula (I), en combinación con un agonista mGluR2.

Los compuestos del presente invento pueden utilizarse conjuntamente con uno u otros fármacos más en el tratamiento, prevención, control, mejoramiento, o reducción del riesgo de enfermedades o de condiciones para las cuales los compuestos de la Fórmula (I) o los otros fármacos puedan ser útiles, donde la combinación de los fármacos juntos son más seguros o más efectivos que el fármaco solo.

Composiciones Farmacéuticas

El invento también se relaciona con una composición farmacéutica que abarca un portador o un diluyente farmacéuticamente aceptado y, como un ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según el invento, particularmente un compuesto según la Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptada del mismo, un solvato del mismo o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo.

Los compuestos según el invento, particularmente los compuestos según la Fórmula (I), las sales aceptadas farmacéuticamente del mismo, los solvatos y las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos pueden formularse en varias formas farmacéuticas para los propósitos de administración. Como composiciones apropiadas se puede citar a todas las composiciones empleadas generalmente para fármacos de administración sistémica.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de este invento, se combina una cantidad efectiva del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal, como el ingrediente activo se mezcla en forma íntima con un portador o diluyente aceptado farmacéuticamente, dicho portador o el diluyente puede tomar a una gran variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en formas de dosificación unitarias adecuadas, particularmente, para la administración oral, rectal, percutánea, por inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, en la preparación de composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales 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 soluciones; o portadores sólidos tales como, por ejemplo, almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, enlazantes, agentes de desintegración y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas. Debido a la facilidad en la administración, se prefiere la administración oral, y las tabletas y las cápsulas representan las formas de unidad orales más ventajosas de la dosificación en cuyo caso se emplea, obviamente, los portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador va a comprender usualmente agua estéril, al menos en gran parte, a aunque se puede incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar la solubilidad. Las soluciones inyectables, por ejemplo, pueden ser preparadas en las cuales el portador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de la solución salina y de glucosa. Las suspensiones inyectables también pueden ser preparadas en cuyo caso pueden ser empleados portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluye preparaciones sólidas que se espera puedan ser convertidas, poco antes de su uso, a las preparaciones de forma líquidas.

En composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador abarca opcionalmente un agente de aumento de penetración y/o un humectante conveniente, combinados opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, cuyos aditivos no introducen un efecto deletéreo significativo sobre 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 varias maneras, por ejemplo, como parche transdérmico, spot-on, como ungüento.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas ya mencionadas en forma de dosificación de unidad para la facilidad de administración y la uniformidad de dosificación. La forma de dosificación de unidad como se usa aquí se refiere a las unidades físicas discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, en

que cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas de dosificación de unidad son tabletas (incluyendo las tabletas anotadas o revestidas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de ellos.

5 La dosificación y frecuencia exactas de administración depende del compuesto particular de la Fórmula (I) usado, la condición particular tratada, la severidad de la condición que es tratada, la edad, peso, sexo, el grado del desorden y condición física general del paciente particular así como otras medicaciones que el individuo pueda tomar, como es bien sabido para los expertos en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede bajar o aumentar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del
10 médico que prescribe los compuestos del presente invento.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá de 0,05 al 99% en peso, Preferentemente del 0,1 al 70% en peso, Preferentemente de 0,1 al 50% en peso de el ingrediente activo, y, de 1 al 99,95% en peso, Preferentemente de 30 al 99,9% por peso, Preferentemente del 50 al 99,9% en peso de un portador aceptado farmacéuticamente, todos los porcentajes siendo basados en el peso total de la composición.

15 Como se ha mencionado, el invento también se relaciona con una composición farmacéutica que abarca los compuestos según el invento y una o más fármacos en el tratamiento, prevención, control, mejoramiento, o reducción del riesgo de enfermedades o condiciones para las cuales los compuestos de la Fórmula (I) o los otros fármacos puedan tener utilidad así como al uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento. El actual invento también se relaciona con una combinación de un compuesto según el actual invento y un agonista ortoestérico mGluR2.
20

El presente invento también se relaciona con tal combinación para uso como una medicina. El presente invento también se relaciona con un producto que abarca (a) un compuesto según el presente invento, una sal aceptada farmacéuticamente del mismo o un solvato del mismo y (b) un agonista ortoestérico mGluR2, como preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o prevención de una
25 condición en un mamífero, incluyendo un ser humano, el tratamiento o la prevención de quien es afectado o facilitado por el efecto neuromodulatorio de los moduladores alostéricos mGluR2, particularmente moduladores alostéricos positivos mGluR2. Los distintos fármacos de tal combinación o producto se pueden combinar en una sola preparación junto con los portadores o los diluyentes aceptados farmacéuticamente, o cada uno puede estar presente en una preparación separada junto con los portadores o los diluyentes aceptados farmacéuticamente.

30 Los siguientes ejemplos intentan ilustrar pero no limitan el alcance del presente invento.

Química

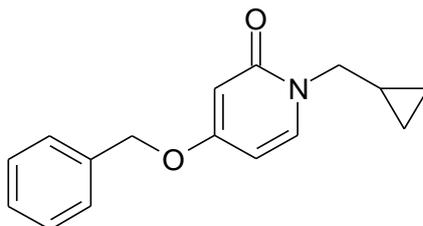
Varios métodos para preparar los compuestos de este invento se ilustran en los ejemplos siguientes. A menos que se indique de otra forma, todas las materias primas fueron obtenidas de proveedores comerciales y utilizadas sin purificación adicional.

35 De aquí en adelante, "THF" significa tetrahidrofurano; "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida; "EtOAc" significa acetato de etilo; "DCM" significa diclorometano; "DME" significa 1,2-dimetoxietano; "DCE" significa 1,2-dicloroetano; "DIPE" significa diisopropileter; "DMSO" significa dimetilsulfoxido; "BINAP" significa [1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbi [difenilfosfina]; "DBU" significa 1,8-diaza-7-biciclo [5.4.0] undeceno; Xantpos significa (9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil) bi [difenilfosfina]; MeOH significa metanol; "q.s." significa cantidad suficiente; "M.P." significa punto de fusión.
40

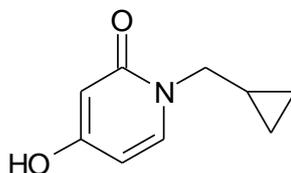
Las reacciones asistidas por microondas fueron llevadas a cabo en un reactor de un solo modo: Reactor de microondas Initiator™ Sixty EXP (Biotage AB), o en un reactor multimodo: MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.).

Descripción 1

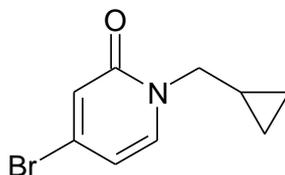
4-Benziloxi-1-ciclopropilmetil-1*H*-piridin-2-ona (D1)



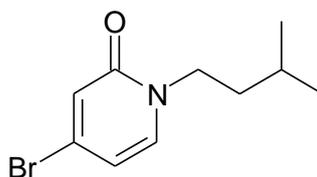
45 Se agregó bromometil-ciclopropano (3,68 g; 27,33 mmol) y carbonato de potasio (10,3 g; 74,52 mmol) a una solución de 4-Benziloxi-1*H*-piridin-2-ona (5,0 g; 24,84 mmol) en acetonitrilo (200 ml) y la mezcla fue calentada a reflujo por 16 horas. La mezcla de la reacción fue filtrada por tierra diatomácea y concentrada *in vacuo*. El residuo crudo luego fue triturado con dietiléter para dar **D1** puro (6,32 g; 98 %) como sólido blanco.

Descripción 2**1-Ciclopropilmetil-4-hidroxi-1H-piridin-2-ona (D2)**

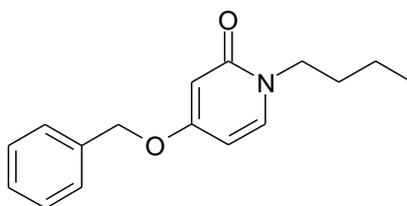
5 Se revolió una mezcla de intermedio **D1** (2,0 g; 7,83 mmol) y una cantidad catalítica de paladio en carbono activado en etanol al 10% (300 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno por dos horas. La mezcla fue filtrada por tierra diatomácea y el solvente fue evaporado *in vacuo* para dar el intermedio **D2** (1,3 g; 100 %) que fue empleado sin purificación adicional.

Descripción 3**4-Bromo-1-ciclopropilmetil-1H-piridin-2-ona (D3)**

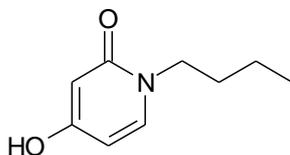
10 Se agregó oxibromuro de fósforo (5,4 g; 18,9 mmol) a una solución de intermedio **D2** (1,42 g; 8,6 mmol) en DMF (140 ml) y se calentó la mezcla a 110°C por 1 hora. Luego de enfriar en un baño de hielo se repartió la mezcla en agua y EtOAc. Luego de tres extracciones con EtOAc, las fracciones orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄) y el solvente fue evaporado *in vacuo*. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (silica gel; DCM como eluyente). Las fracciones deseadas fueron colectadas y evaporadas *in vacuo* para producir el intermedio **D3** (1,82 g; 93 %).

Descripción 7**4-Bromo-1-(3-metilButil)-1H-piridin-2-ona (D7)**

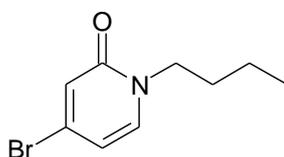
20 El intermedio **D7** fue preparado siguiendo el mismo procedimiento implementado para la síntesis de **D3**, empleando 4-hidroxi-1-(3-metilButil)-1H-piridin-2-ona como material inicial, el cual fue preparado por el mismo método utilizado para la síntesis de intermedio **D2**, por reacción de 4-benziloxi-1H-piridin-2-ona con 1-bromo-3-metilbutano.

Descripción 4**4-Benziloxi-1-Butil-1H-piridin-2-ona (D4)**

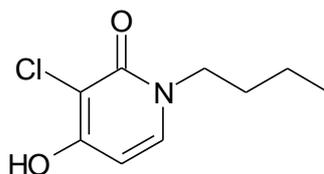
25 Se agregó 1-Bromobutano (3,75 g; 27,33 mmol) y carbonato de potasio (10,3 g; 74,52 mmol) a una solución de 4-Benziloxi-1H-piridin-2-ona (5,0 g; 24,84 mmol) en acetonitrilo (200 ml) y la mezcla fue calentada a reflujo por 16 horas. La mezcla de la reacción fue filtrada por tierra diatomácea y concentrada *in vacuo*. El residuo crudo luego fue triturado con dietiléter para producir **D4** puro (6,26 g; 98 %) como un sólido blanco.

Descripción 5**1-Butil-4-hidroxi-1H-piridin-2-ona (D5)**

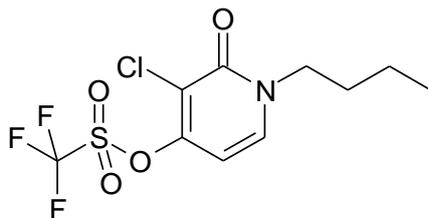
- 5 Se revolió una mezcla de **intermedio D4** (2,01 g; 7,83 mmol) y una cantidad catalítica de paladio en carbono activado en etanol al 10% bajo una atmósfera de hidrógeno por dos horas. La mezcla fue filtrada a través de tierra diatomácea y el solvente fue evaporado *in vacuo* para producir **intermedio D5** (1,3 g; 100 %) el cual fue empleado sin purificación adicional.

Descripción 6**10 4-Bromo-1-Butil-1H-piridin-2-ona (D6)**

- 15 Se agregó oxibromuro de fósforo (5,4 g; 18,9 mmol) a una solución de intermedio **D5** (1,44 g; 8,6 mmol) en DMF (140 ml) y la mezcla fue calentada a 110°C por 1 hora. Luego de enfriar en un baño de hielo, la solución fue repartida entre agua y EtOAc. Luego de tres extracciones con EtOAc, las fracciones orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄) y el solvente fue evaporado *in vacuo*. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (silica gel; DCM como eluyente). Las fracciones deseadas fueron recolectadas y evaporadas *in vacuo* para producir el intermedio **D6** (1,82 g; 93 %).

Descripción 8**1-Butil-3-cloro-4-hidroxi-1H-piridin-2-ona (D8)**

- 20 Se agregó *N*-Clorosuccinimida (1,6 g; 11,96 mmol) a una solución de intermedio **D5** (2,0 g; 11,96 mmol) en DMF (30 ml). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por la noche y luego fue concentrada *in vacuo*. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (silica gel; 0-5% methanol / DCM como eluyente) para dar el intermedio **D8** (2,0 g; 83 %).

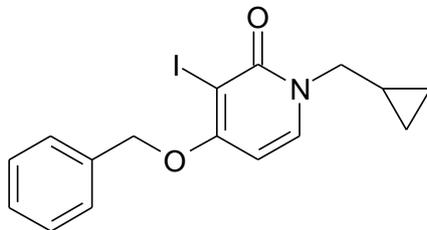
25 Descripción 9**1-Butil-3-cloro-2-oxo-1, 2-dihidropiridin-4-il éster de ácido Trifluoro-metansulfónico (D9)**

- 30 Se agregó piridina (1,60 ml; 19,8 mmol) a una solución enfriada (-78°C) de intermedio **D8** (2,0 g; 9,92 mmol) en DCM (80 ml). La solución resultante fue agitada por 10 minutos después de agregar anhídrido triflorometansulfónico (1,90 ml; 10,9 mmol) y la solución resultante fue agitada a -78°C por 3 horas. Luego la mezcla fue entibiada a temperatura ambiente y fue apagada con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla fue diluida

con agua, extraída con DCM, secada (Na_2SO_4) y el solvente evaporado *in vacuo*, produciendo intermedio **D9** (3,31 g; 100 %) como un crudo que fue utilizado sin purificación adicional.

Descripción 10

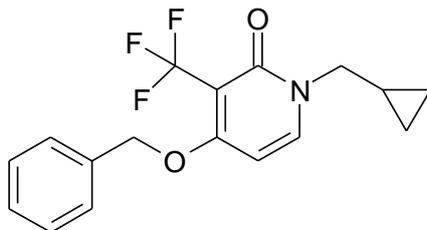
4-Benziloxi-1-ciclopropilmetil-3-yodo-1H-piridin-2-ona (D10)



5 Se agregó *N*-Iodosuccinimida (2,64 g; 11,74 mmol) a una solución de iontermedio **D1** (3,0 g; 11,74 mmol) en ácido acético (40 ml). La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1 hora, después de lo cual se concentró *in vacuo*, purificó por cromatografía flash (silica gel; 0-3% methanol / DCM como eluyente) y finalmente recristalizada de dietil éter para producir intermedio **D10** (4,12 g; 92 %) como un sólido.

10 Descripción 11

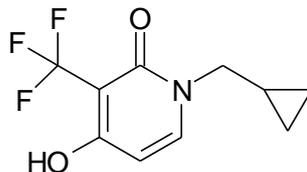
4-Benziloxi-1-ciclopropilmetil-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona (D11)



15 Se agregó metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (0,67 ml; 5,24 mmol) e intermedio **D10** (1,0 g; 2,63 mmol) a una solución de yoduro de cobre (I) (0,99 g; 5,24 mmol) en DMF (30 ml). La mezcla fue luego calentada a 100°C por 5 horas, después de lo cual fue filtrada a través de tierra diatomácea y el filtrado fue concentrado *in vacuo*. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (silica gel; DCM como eluyente) para producir el intermedio **D11** (0,76 g; 89 %).

Descripción 12

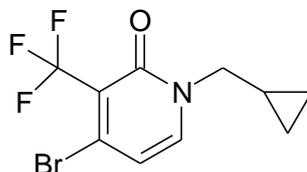
1-Ciclopropilmetil-4-hidroxi-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona (D12)



20 Se revolvió una mezcla de intermedio **D11** (2,0 g; 6,19 mmol), una cantidad catalítica de paladio en carbono activado y etanol al 10% (60 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno por 2 horas. La mezcla fue filtrada a través de tierra diatomácea y el filtrado fue evaporado *in vacuo* para producir intermedio **D12** crudo (1,45 g; 100 %) el cual fue empleado sin purificación adicional.

25 Descripción 13

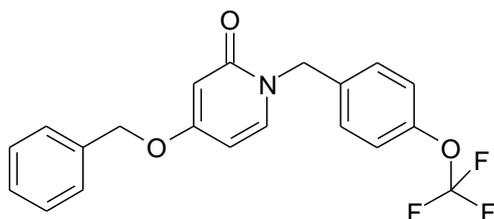
4-Bromo-1-ciclopropilmetil-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona (D13)



5 Se agregó oxibromuro de fósforo (7,03 g; 24,5 mmol) a una solución de intermedio **D12** (2,60 g; 11,1 mmol) en DMF (50 ml) y la mezcla fue calentada a 110°C por 1 hora. Luego de enfriar en un baño de hielo, la solución fue repartida entre agua y EtOAc. Luego de tres extracciones con EtOAc, las fracciones orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄) y el solvente fue evaporado *in vacuo*. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (silica gel; DCM como eluyente). Las fracciones deseadas fueron colectadas y evaporadas *in vacuo* para producir el intermedio **D13** (1,38 g; 42 %).

Descripción 14

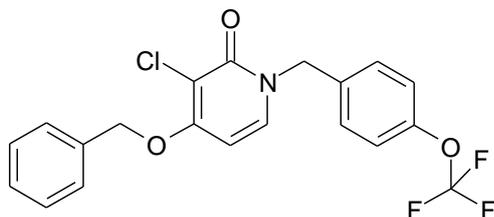
4-Benziloxi-1-(4-trifluorometoxi-benzil)-1H-piridin-2-ona (D14)



10 Se agregó 1-Bromometil-4-trifluorometoxibenceno (3,32 g; 13,04 mmol) y carbonato de potasio (3,51 g; 25,46 mmol) a una mezcla de 4-Benziloxi-1H-piridin-2-ona (2,5 g; 12,42 mmol) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla de la reacción fue calentada a temperatura de reflujo por 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de tierra diatomácea; los residuos sólidos fueron lavados con metanol y los extractos orgánicos combinados fueron evaporados *in vacuo*. El residuo crudo así obtenido fue precipitado con DIPE para dar el intermedio **D14** (4,5 g; 96%) como un sólido blanco.

15 Descripción 15

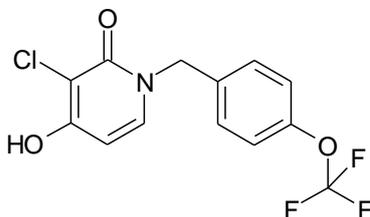
4-Benziloxi-3-cloro-1-(4-trifluorometoxi-Benzil)-1H-piridin-2-ona (D15)



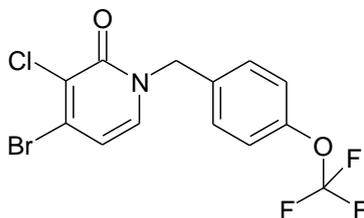
20 Se agregó N-Clorosuccinimida (1,68 g; 12,61 mmol) a una solución de intermedio **D14** (4,31 g; 11,47 mmol) en DMF (30 ml) y la mezcla fue agitada a temperatura de reflujo por 24 horas. El solvente fue evaporado y el residuo sólido fue lavado con agua (4 x 25 ml). El sólido crudo fue lavado con DIPE para producir intermedio **D15** (4,5 g; 95 %) como un sólido blanco.

Descripción 16

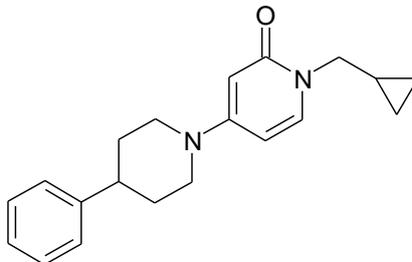
3-Cloro-4-hidroxi-1-(4-trifluorometoxi-Benzil)-1H-piridin-2-ona (D16)



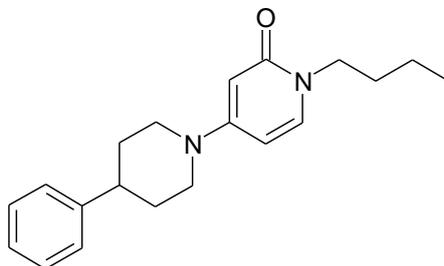
25 Se agregó ácido bromhídrico (0,1 ml) a una mezcla de intermedio **D15** (4,5 g; 10,98 mmol) en ácido acético (20 ml). La solución fue calentada a 130°C por 30 minutos bajo irradiación microondas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo fue tratado con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta que la solución alcanzó un pH de aproximadamente 8. El sólido blanco que precipitó fue recolectado por filtración y lavado con DIPE frío para producir el intermedio **D16** (1,1 g; 31 %).

Descripción 17**4-Bromo-3-cloro-1-(4-trifluorometoxi-Benzil)-1H-piridin-2-ona (D17)**

5 Se agregó oxibromuro de fósforo (1,05 g; 3,75 mmol) a una solución de intermedio **D16** (1,0 g; 3,13 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla fue calentada a 115°C por 4 horas. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo crudo fue tratado en una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla fue extraída con DCM (3 x 5 ml), las fracciones orgánicas fueron secadas (Na₂SO₄) y el solvente fue evaporado *in vacuo*. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (silica gel; dietil éter como eluyente). Las fracciones deseadas fueron recolectadas y evaporadas *in vacuo* para producir intermedio **D17** (0,21 g; 18 %) como un aceite amarillo.

10 Descripción 18**1'-Ciclopropilmetil-4-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H, 1'H-[1, 4'] biperidinil-2'-ona (D18)**

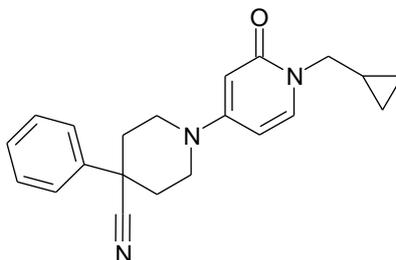
15 Se agregó 4-fenilpiperidina (0,45 g; 2,78 mmol), acetato de paladio (II) (0,016 g; 0,069 mmol), *tert*-butóxido de sodio (0,34 g; 3,5 mmol) y BINAP (0,065 g; 0,104 mmol) a una solución de intermedio **D3** (0,32 g; 1,39 mmol) en tolueno (5 ml). La mezcla de la reacción fue calentada a 100°C por 16 horas en un tubo sellado, después de lo cual fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con agua (5 ml) y luego extraída con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄) y el solvente evaporado *in vacuo*. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (silica gel; 0-4% metanol/DCM como eluyente). Las fracciones deseadas fueron recolectadas y evaporadas *in vacuo* para producir el intermedio **D18** (0,33 g; 78 %).

20 Descripción 19**1'-Butil-4-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H, 1'H-[1,4']biperidinyl-2'-ona (D19)**

25 Se agregó 4-fenilpiperidina (0,45 g; 2,78 mmol), acetato de paladio (II) (0,016 g; 0,069 mmol), *ter*-butoxido de sodio (0,34 g; 3,5 mmol) y BINAP (0,065 g, 0,104 mmol) a una solución de intermedio **D6** (0,32 g; 1,39 mmol) en tolueno (5 ml). La mezcla de la reacción fue calentada a 100°C por 16 horas en un tubo sellado, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente y luego diluida con agua (5 ml) y extraída con EtOAc (3 x 5 ml). Las fracciones orgánicas fueron secadas (Na₂SO₄) y el solvente evaporado *in vacuo*. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (silica gel; 0-4% metanol / DCM como eluyente). Las fracciones deseadas fueron recolectadas y evaporadas *in vacuo* para producir el intermedio **D19** (0,38 g; 89 %).

Descripción 20

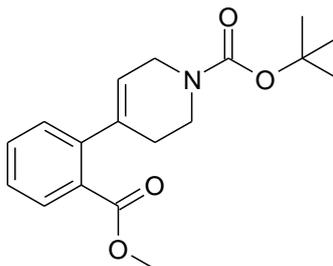
1'-Ciclopropilmetil-2'-oxo-4-fenil-3,4,5,6,1',2'-hexahidro-2H-[1,4'] biperidinil-4-carbonitrilo (D20) JNJ-38818468



5 Se agregó clorhidrato de 4-Ciano-4-fenilpiperidina (0,314 g; 1,41 mmol), acetato de paladio (II) (0,013 g; 0,059 mmol) *ter*-butóxido de sodio (0,347 g; 3,54 mmol) y BINAP (0,051 g; 0,08 mmol) a una solución agitada de intermedio **D3** (0,27 g; 1,18 mmol) en tolueno (5 ml). La mezcla de la reacción fue calentada a 100°C por 16 horas en un tubo sellado. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con agua y extraída con EtOAc. La fase orgánica combinada fue secada (Na₂SO₄) y el solvente evaporado *in vacuo*. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (silica gel; 10 % amoníaco en metanol / DCM como eluyente). Las fracciones deseadas fueron recolectadas y evaporadas *in vacuo* para producir **D20** (0,35 g; 87 %) como un aceite amarillo pálido.

Descripción 21

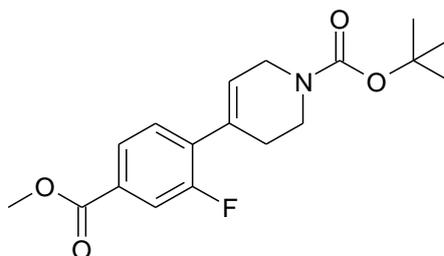
ter-butyl éster de ácido 4-Hidroxi-4-fenilpiperidin-1-carboxílico (D21)



15 Se agregó Metil 2-bromobenzoato (1,816 ml; 12,936 mmol) [CAS 610-94-6] a una solución de 1, 2, 3, 6-tetrahidro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina (4 g, 12,936 mmol) [CAS 375853-82-0] (síntesis descrita en WO 2004072025 A2 20040826) en 1,4-dioxano (28 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (24 ml). La solución resultante fue desgasificada empleando una corriente de nitrógeno y se agregó Pd(PPh₃)₄ (0,747 g; 0,647 mmol) a esta solución. La reacción fue luego irradiada por microondas en un tubo sellado a 140°C por 5 minutos. La mezcla de la reacción resultante enfriada fue luego diluida con EtOAc y filtrada a través de una paleta de tierra diatomácea. El filtrado fue recolectado, secado sobre Na₂SO₄ y concentrado *in vacuo*. La mezcla de la reacción cruda fue luego purificada por cromatografía de columna (silica gel; DCM a DCM/EtOAc hasta 6% como eluyente). Las fracciones deseadas fueron recolectadas y evaporadas *in vacuo* para producir **D21** (4,04 g; 98 %).

Descripción 22

25 **ter-butyl éster de ácido 4-(2-Fluoro-4-metoxicarbonil-fenil)-3, 6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (D22)**

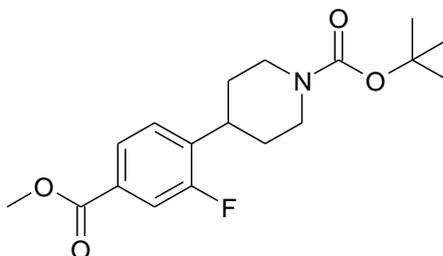


30 Se agregó metil 4-bromo-3-fluorobenzoato (2,261 g; 9,702 mmol) [CAS 849758-12-9] a una solución de 1,2,3,6-tetrahidro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina (3 g, 9,702 mmol) [CAS 375853-82-0] (síntesis descrita en WO 2004072025 A2 20040826) en 1,4-dioxano (21 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (18 ml). La solución resultante fue desgasificada empleando una corriente de nitrógeno y se agregó Pd(PPh₃)₄ (0,561 g; 0,485 mmol) a esta solución. La reacción fue luego irradiada por microondas en un tubo sellado a 150°C por 5 minutos. La mezcla de reacción enfriada resultante luego fue diluida con EtOAc y filtrada a través de una paleta de

tierra diatomácea. El filtrado fue recolectado, secado sobre Na_2SO_4 y concentrado *in vacuo*. La mezcla de reacción cruda fue luego purificada por cromatografía de (silica gel; DCM a DCM/EtOAc hasta 6% como eluyente). Las fracciones deseadas fueron recolectadas y evaporadas *in vacuo* para producir **D22** (2,107 g; 65 %).

Descripción 23

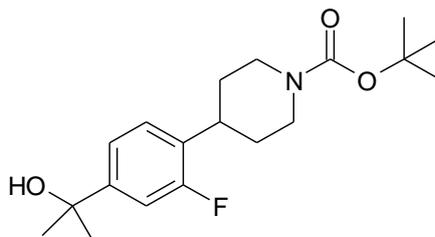
5 **ter-butil éster de ácido 4-(2-Fluoro-4-metoxicarbonil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (D23)**



Se hidrogenó una solución de intermedio **D22** (2,81 g; 8,379 mmol) en metanol (120 ml) a temperatura ambiente en presencia de paladio en carbono activado al 10% (0,588 g) hasta que se completó la reacción. Los sólidos fueron filtrados y el filtrado fue evaporado *in vacuo* para dar **D23** (2,73 g; 97 %).

10 Descripción 24

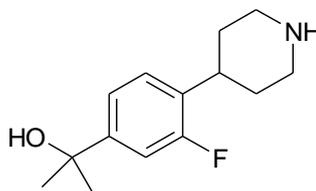
ter-butil éster de ácido 4-[2-Fluoro-4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-piperidin-1-carboxílico (D24)



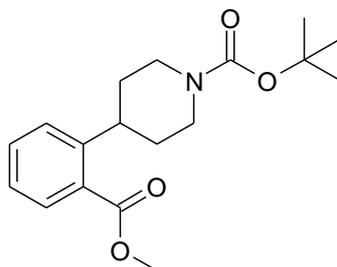
15 Se agregó por goteo una solución de bromuro de metilmagnesio 1,4 M en tolueno/THF (17,339 ml, 24,274 mmol) a una solución enfriada (0°C) de intermedio **D23** (2,73 g; 8,091 mmol) en dietiléter (150 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante fue entonces agitada a 50°C por 2 horas. Después de enfriar en un baño de hielo la mezcla fue apagada cuidadosamente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y después extraída con EtOAc. La fase orgánica combinada fue secada (Na_2SO_4) y el solvente evaporado *in vacuo* para producir **D24** (3,16 g; 100 %).

Descripción 25

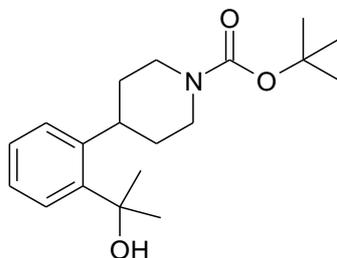
20 **2-(3-Fluoro-4-piperidin-4-il-fenil)-propan-2-ol (D25)**



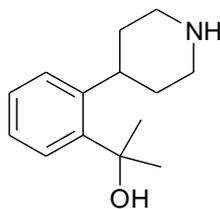
25 Se irradió por microondas una mezcla de intermedio **D24** (3,067 g; 7,852 mmol) y KOH (2,54 g; 45,268 mmol) en alcohol isopropílico (13,5 ml) y agua (27 ml) en un tubo sellado a 180°C por 60 minutos. La mezcla de reacción enfriada resultante después fue diluida con agua y salmuera y extraída con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados fueron secados (Na_2SO_4) y el solvente fue evaporado *in vacuo*. El residuo fue tratado con diclorometano dando lugar a un sólido que fue filtrado para producir 1,03 g de intermedio **D25**. El filtrado fue evaporado *in vacuo* y el residuo así obtenido fue luego purificado por cromatografía de columna (silica gel; DCM/(NH_3 7N solución en MeOH) gradiente hasta 10 % como eluyente). Las fracciones deseadas fueron recolectadas y evaporadas *in vacuo* para producir un segundo batch de 0,5 g de **D25** (cantidad total = 1,53 g; 82 %).
30 M.P. 151°C.

Descripción 26**ter-butil éster de ácido 4-(2-Metoxicarbonil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (D26)**

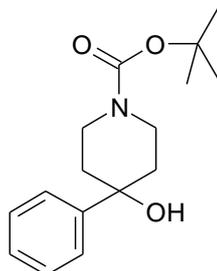
- 5 Se hidrogenó una solución de **intermedio D21** (4,04 g; 12,729 mmol) en metanol (120 ml) a temperatura ambiente en presencia de paladio en carbono activado al 10% (0,846 g) hasta que se complete la reacción. Los sólidos fueron filtrados y el filtrado fue evaporado *in vacuo* para dar **D26** como sólido blanco (3,67 g; 90 %).

Descripción 27**ter-butil éster de ácido 4-[2-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-piperidin-1-carboxílico (D27)**

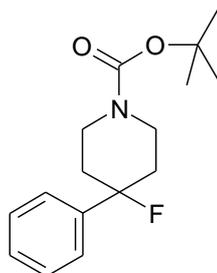
- 10 Se agregó por goteo una solución de bromuro de metilmagnesio 1,4 M en tolueno/THF (17,339 ml; 24,421 mmol) a una solución enfriada (0°C) de intermedio **D26** (2,6 g; 8,14 mmol) en dietiléter (150 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante fue entonces agitada a 45°C por 2 horas. Después de enfriar en un baño de hielo la mezcla fue apagada cuidadosamente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y después extraída con EtOAc. La fase orgánica combinada fue secada (Na₂SO₄) y el solvente evaporado *in vacuo* para producir **D27** (2,77 g; 69 %).
- 15

Descripción 28**2-(2-Piperidin-4-il-fenil)-propan-2-ol (D28)**

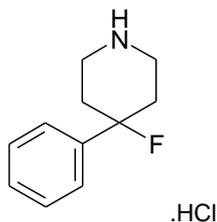
- 20 Se irradió por microondas una mezcla de intermedio **D27** (2,77 g; 5,636 mmol) y KOH (2,43 g; 43,357 mmol) en alcohol isopropílico (13,5 ml) y agua (27 ml) en un tubo sellado a 180°C por 60 minutos. La mezcla de reacción enfriada resultante luego fue diluida con agua y salmuera y extraída con diclorometano. El residuo fue tratado con diclorometano dando lugar a un sólido que fue filtrado. Producción: 0,737 g de intermedio **D28**. El filtrado fue evaporado *in vacuo* y el residuo fue luego purificado por cromatografía de columna (silica gel; DCM/(NH₃ 7N solución en MeOH) gradiente hasta 10 % como eluyente). Las fracciones deseadas fueron recolectadas y evaporadas *in vacuo* para producir un segundo batch de 0,306 g de intermedio **D28** (cantidad total = 1,04 g; 84 %). M.P. 219,5°C.
- 25

Descripción 29**ter-butil éster de ácido 4-Hidroxi-4-fenilpiperidin-1-carboxílico (D29)**

5 Se agregó di-ter-butil dicarbonato (2,95 g; 13,53 mmol) a una solución de 4-Hidroxi-4-fenilpiperidina (2 g; 11,28 mmol) en DCM (50 ml). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 5 horas. El solvente fue removido *in vacuo*, produciendo el intermedio deseado **D29** (3,12 g; 100 %) como un crudo que fue utilizado sin purificación adicional.

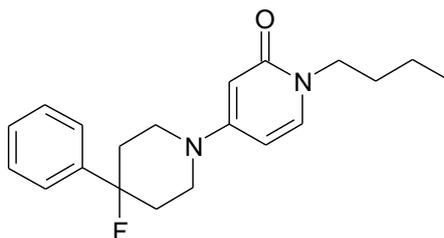
Descripción 30**ter-butil éster de ácido 4-fluoro-4-fenilpiperidin-1-carboxílico (D30)**

10 Se agregó una solución de trifluoruro de (dietilamino) sulfuro (0,74 ml; 5,67 mmol) en DCM seco (q.s.) a una solución fría (-78°C) de **D29** (1,5 g; 5,4 mmol) en DCM seco (30 ml) bajo una atmósfera de N₂. Después de completar la adición, la mezcla de la reacción fue agitada a -78°C por 1 hora y luego se le permitió alcanzar temperatura ambiente y agitada por 30 minutos más. Se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (90 ml) y la mezcla fue agitada por 15 minutos, luego se separó la capa orgánica. Después de esto, se agregó ácido 3-chloroperoxibenzoico (0,2 g; 1,18 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla de la reacción fue lavada con NaHCO₃ acuosa saturada, H₂O y salmuera, y secadas sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada *in vacuo* dando el **D30** deseado (1,48 g, 98 %) como un crudo que fue utilizado sin purificación adicional.

Descripción 31**Clorhidrato de 4-fluoro-4-fenilpiperidin (D31)**

25 Se disolvió **D30** (1,48 g; 5,29 mmol) en HCl en dioxano 4N. La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas. El solvente fue removido. El crudo fue triturado con dietil éter y secado *in vacuo* para dar el intermedio **D31** deseado (1,10 g; 97 %) como un clorhidrato que fue empleado sin purificación adicional.

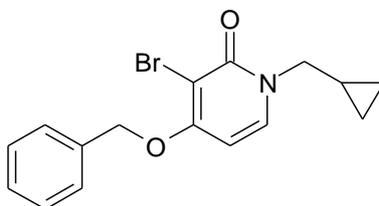
Descripción 32**1'-Butil-4-fluoro-4-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H,1'H-[1,4']bipiridinil-2-ona (D32)**



5 Se agregó **D31** (0,2 g, 0,94 mmol), acetato de paladio (II) (0,009 g; 0,04 mmol) *ter*-butóxido de sodio (0,25 g; 2,58 mmol) y BINAP (0,037 g; 0,06 mmol) a una solución agitada de intermedio **D6** (0,20 g; 0,86 mmol) en tolueno (5 ml). La mezcla de la reacción fue calentada a 100°C por 16 horas en un tubo sellado. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla fue diluida con agua y extraída con EtOAc. La fase orgánica combinada fue secada (Na₂SO₄) y el solvente evaporado *in vacuo*. El prodcto crudo fue purificado por cromatografía de columna (silica gel; 10 % amoniaco en metanol (7N) / DCM como eluyente). Las fracciones deseadas fueron recolectadas y evaporadas *in vacuo* para producir **D32** (0,21 g; 87 %) como un aceite amarillo pálido.

Descripción 33

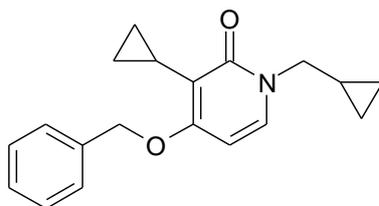
10 4-Benziloxi-3-bromo-1-ciclopropilmetil-1H-pyridin-2-ona (D33)



15 Se agitó una solución de intermedio **D1** (3,0 g; 11,7 mmol) y *N*-bromosuccinimida (2,09 g; 11,7 mmol) en DCM (100 ml) a temperatura ambiente por 1 hora. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo crudo fue purificado por cromatografía de columna (silica gel; DCM como eluyente). Las fracciones deseadas fueron recogidas y evaporadas *in vacuo* produciendo **D33** (3,56 g; 91%).

Descripción 34

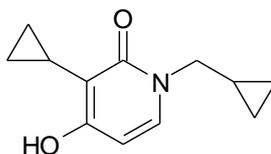
4-Benziloxi-3-ciclopropil-1-ciclopropilmetil-1H-piridin-2-ona (D34)



20 Se agregó ácido NaHCO₃ (1,0 g; exceso), ciclopropilbóronico (0,74 g; 8,93 mmol), carbonato de potasio (1,23 g; 8,93 mmol) y complejo [1, 1'-bi (difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) – DCM (0,36 g; 0,45 mmol) a una solución de intermedio **D10** (1,0 g; 2,98 mmol) en 1, 4-dioxano (10 ml). La mezcla resultante fue calentada a 175°C por 20 minutos bajo radiación microondas, después de la cual fue filtrada a través de tierra diatomácea y el solvente fue evporado *in vacuo*. El residuo crudo fue purificado por cromatografía de columna (silica gel; 0-3 % metanol / DCM como eluyente). Las fracciones deseadas fueron recolectadas y evaporadas *in vacuo* produciendo **D34** (0,6 g; 69 %).

Descripción 35

3-Ciclopropil-1-ciclopropilmetil-4-Hidroxi-1H-pyridin-2-ona (D35)

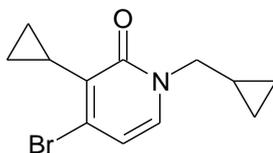


30 Se agitó una mezcla de intermedio **D34** (1,0 g; 3,38 mmol) y una cantidad catalítica de paladio en carbono activado al 10% en etanol (150 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno por 2 horas. La mezcla fue filtrada a través de

tierra diatomácea y el solvente fue evaporado *in vacuo* para producir el intermedio **D35** (0,69 g; 100 %) que fue empleado sin purificación adicional.

Descripción 36

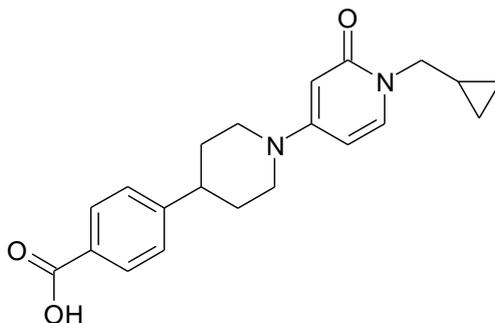
4-Bromo-3-ciclopropil-1-ciclopropilmetil-1H-piridin-2-ona (D36)



5 Se agregó oxibromuro de fósforo (2,4 g; 8,28 mmol) a una solución de intermedio **D35** (0,85 g; 4,14 mmol) en DMF (60 ml), y la mezcla fue calentada a 110°C por 1 hora. Después de enfriar en un baño de hielo, la solución fue repartida entre agua y EtOAc. La mezcla fue extraída con EtOAc (3 x 200 ml), las fracciones orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄) y el solvente evaporado *in vacuo*. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (silica gel; DCM como eluyente). Las fracciones deseadas fueron recolectadas y evaporadas *in vacuo* para producir intermedio **D36** (0,99 g; 89 %).

Descripción 37

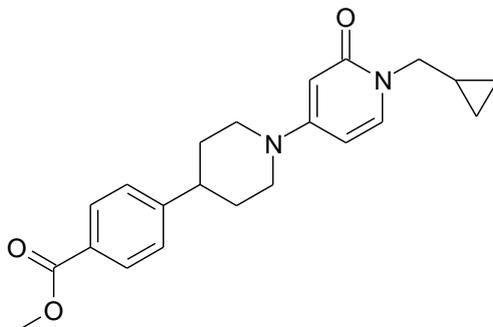
Ácido 4-(1'-Ciclopropilmetil-2'-oxo-3,4,5,6,1',2'-hexahidro-2H-[1,4'] bipiridinil-4-il)-benzoico (D37)



15 Se agregó metil éster de ácido 4-Piperidin-4-ilbenzoico (0,40 g; 1,81 mmol), acetato de paladio (II) (0,015 g; 0,069 mmol) *ter*-butóxido de sodio (0,34 g; 3,44 mmol) y BINAP (0,06 g; 0,096 mmol) a una solución agitada de intermedio **D3** (0,31 g; 1,37 mmol) en tolueno (10 ml). La mezcla de la reacción fue calentada a 100°C por 16 horas en un tubo sellado. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla fue diluida con EtOAc y luego filtrada a través de tierra diatomácea, después de lo cual el solvente fue evaporado *in vacuo*. El residuo crudo fue tratado con una mezcla de DCM / metanol y luego filtrado. El filtrado fue evaporado hasta secar *in vacuo* para producir **D37** crudo (0,48 g; 100 %) que fue empleado sin purificación adicional.

Descripción 38

Metil éster de ácido 4-(1'-Ciclopropilmetil-2'-oxo-3,4,5,6,1',2'-hexahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-il)-benzoico (D38)

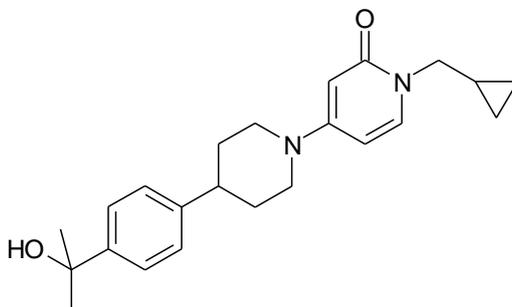


25 Se calentó una mezcla de intermedio **D37** (0,43 g; 1,23 mmol), DBU (0,18 g; 1,23 mmol), dimetil carbonato (4,5 ml; exceso; 93 mmol), y acetonitrilo (5 ml) a 160°C por 20 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla cruda enfriada fue diluida con agua y se agregó EtOAc, después de lo cual la capa orgánica fue lavada con una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, secada (Na₂SO₄) y el solvente evaporado *in vacuo*. El residuo crudo fue

purificado por cromatografía de columna (silica gel; 0-3% metanol / DCM como eluyente). Las fracciones deseadas fueron colectadas y evaporadas *in vacuo* para producir **D38** (0,19 g; 38 %).

Descripción 39

1'-Ciclopropilmetil-4-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-Fenil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H,1'H-[1,4']bipiridinil-2'-ona (D39)



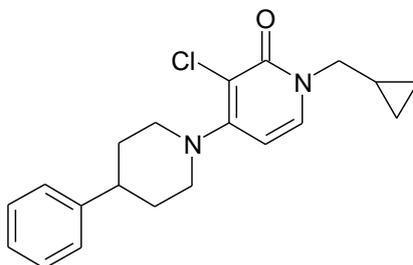
5

Se agregó por goteo una solución de bromuro de metilmagnesio en tolueno/THF 1,4 M (1,12 ml; 1,57 mmol) a una solución enfriada (0°C) de intermedio **D38** (0,19 g; 0,52 mmol) en THF (20 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante fue agitada a 45°C por 2 horas. Después de enfriar en un baño de hielo la mezcla fue apagada cuidadosamente con una solución acuosa saturada del cloruro de amonio, y después extraída con EtOAc. La fase orgánica combinada fue secada (Na₂SO₄) y el solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (silica gel; 0-5% metanol / DCM como eluyente). Las fracciones deseadas fueron recolectadas y evaporadas *in vacuo* para producir **D39** (0,077 g; 40 %) como un aceite.

10

Ejemplo 1

3'-Cloro-1'-ciclopropilmetil-4-Fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H,1'H-[1,4']bipiridinil-2'-ona (E1)



15

Se agitó una solución de **D18** (0,2 g; 0,65 mmol) y *N*-clorosuccinimida (0,09 g; 0,65 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente por 1 hora. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (silica gel; 0-3 % metanol / DCM como eluyente). Las fracciones deseadas fueron recolectadas y evaporadas *in vacuo* y el sólido resultante fue recrystalizado del dietil éter para producir el compuesto **E1** (0,10 g; 47 %) como un sólido blanco.

20

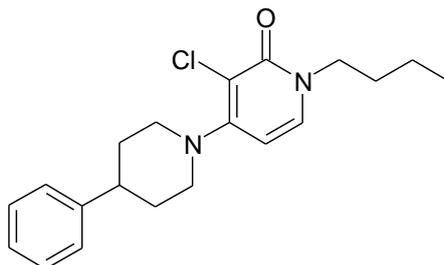
Punto de fusión: 170,8°C.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ ppm 0,35-0,42 (m; 2 H); 0,57-0,64 (m; 2 H); 1,19-1,33 (m; 1 H); 1,85-2,00 (m; 4 H); 2,64-2,76 (m; 1 H); 2,85-2,99 (m; 2 H); 3,76-3,87 (m; 4 H); 6,05 (d; *J*=7,6 Hz; 1 H); 7,19-7,29 (m; 4 H); 7,29-7,38 (m; 2 H).

25

Ejemplo 2

1'-Butil-3'-cloro-4-Fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H,1'H-[1,4']bipiridinil-2'-ona (E2)



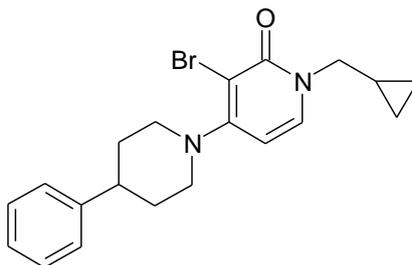
Se agitó una solución del intermedio **D19** (0,43 g; 1,40 mmol) y *N*-clorosuccinimida (0,19 g; 1,40 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente por 1 hora. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (silica gel; 0-3 % metanol / DCM como eluyente). Las fracciones deseadas fueron recolectadas y evaporadas *in vacuo* y el sólido resultante fue recrystalizado del dietil éter para producir el compuesto **E2** (0,39 g; 82 %) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 149,4°C.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ ppm 0,95 (t; *J*=7,3 Hz; 3 H); 1,31-1,42 (m; 2 H); 1,68-1,78 (m; 2 H); 1,85-1,98 (m; 4 H); 2,64-2,73 (m; 1 H); 2,87-2,96 (m; 2 H); 3,82 (br d; *J*=12,1 Hz; 2 H); 3,93 (t; *J*=7,3 Hz; 2 H); 6,03 (d; *J*=7,6 Hz; 1 H); 7,10 (d; *J*=7,6 Hz; 1 H); 7,19-7,28 (m; 3 H); 7,29-7,37 (m; 2 H).

10 Ejemplo 3

3'-Bromo-1'-ciclopropilmetil-4-Fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*,1'*H*-[1,4']bipiridinil-2'-ona (E3)



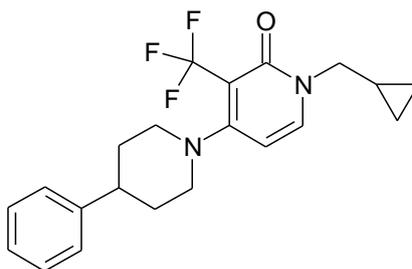
Se agregó *N*-Bromosuccinimida (0,145 g, 0,82 mmol) a una solución de intermedio **D18** (0,25 g; 0,82 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1 hora. Posteriormente, el solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo crudo fue purificado por cromatografía de columna (silica gel; 0-3 % metanol / DCM como eluyente). Las fracciones deseadas fueron recolectadas y evaporadas *in vacuo* para producir el compuesto **E3** (0,20 g; 64 %) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 150°C.

¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆) δ ppm 0,34-0,40 (m; 2 H); 0,44-0,50 (m; 2 H); 1,16-1,26 (m; 1 H); 1,77 (qd; *J*=12,38; 3,61 Hz; 2 H); 1,88 (br d; *J*=12,1 Hz; 2 H); 2,68-2,78 (m; 1 H); 2,91 (br t; *J*=11,9 Hz; 2 H); 3,69 (br d; *J*=12,1 Hz; 2 H); 3,74 (d; *J*=7,2 Hz; 2 H); 6,21 (d; *J*=7,5 Hz; 1 H); 7,19-7,25 (m; 1 H); 7,27-7,36 (m; 4 H); 7,69 (d; *J*=7,5 Hz; 1 H).

20 Ejemplo 4

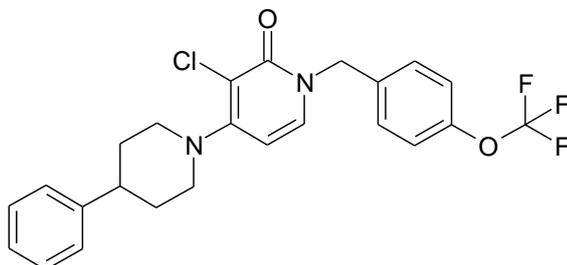
1'-Ciclopropilmetil-4-Fenil-3'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*,1'*H*-[1,4']bipiridinil-2'-ona (E4)



Se agregó 4-Fenilpiperidina (0,33 g; 2,02 mmol), acetato de paladio (II) (0,012 g; 0,05 mmol), *ter*-butóxido de sodio (0,24 g; 2,52 mmol) y BINAP (0,05 g; 0,08 mmol) a una solución de intermedio **D13** (0,3 g; 1,01 mmol) en tolueno (7 ml). La mezcla de la reacción fue calentada a 100°C por 16 horas en un tubo sellado, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente y luego fue diluida con agua (5 ml) y extraída con EtOAc (3 x 5 ml). Las fracciones orgánicas concentradas fueron secadas (Na₂SO₄) y el solvente evaporado *in vacuo*. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (silica gel; 0-4% metanol / DCM como eluyente). Las fracciones deseadas fueron recolectadas y evaporadas *in vacuo* para producir el compuesto **E4** (0,11 g, 31 %) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 177,2°C.

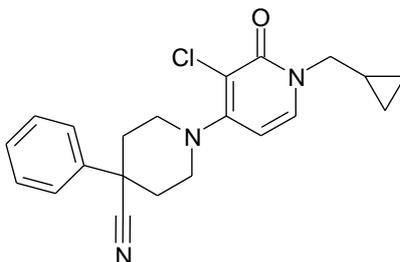
¹H NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆) δ ppm 0,33-0,38 (m; 2 H); 0,45-0,50 (m; 2 H); 1,13-1,22 (m; 1 H); 1,64-1,75 (m; 2 H); 1,84 (br d; *J*=11,0 Hz; 2 H); 2,72-2,80 (m; 1 H); 3,14 (br t; *J*=12,1 Hz; 2 H); 3,59 (br d; *J*=13,0 Hz; 2 H); 3,65 (d; *J*=7,2 Hz; 2 H); 6,21 (d; *J*=7,8 Hz; 1 H); 7,19-7,23 (m; 1 H); 7,24-7,29 (m; 2 H); 7,29-7,34 (m; 2 H); 7,73 (d; *J*=7,8 Hz; 1 H).

Ejemplo 5**3'-Cloro-4-Fenil-1'-(4-trifluorometoxibenzil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H,1'H-[1,4']bipiridinil-2'-ona (E5)**

5 Se agitó una mezcla del intermedio **D17** (0,2 g; 0,52 mmol), 4-fenilpiperidina (0,1 g; 0,62 mmol), 2-(2'-Di-terbutilfosfina bifenilpaladio(II) acetato (0,01 g; 0,026 mmol) y fosfato de potasio (0,23 g; 1,1 mmol) en 1, 4-dioxano (3 ml) a 90°C por 35 horas. La mezcla fue filtrada a través de tierra diatomácea, y el líquido filtrado fue evaporado hasta secarse después de lavar con más 1, 4-dioxano. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (silica gel; heptano / dietil éter 1:1 como eluyente). Las fracciones deseadas fueron recogidas y evaporadas *in vacuo* para producir el compuesto **E5** (0,075 g; 31 %) como un sólido blanco.

10 Punto de fusión: 168,6°C.

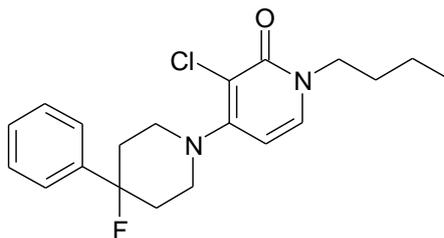
¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ ppm 1,83-1,98 (m; 4 H); 2,65-2,75 (m; 1 H); 2,89-2,98 (m; 2 H); 3,84 (br d; *J*=12,2 Hz; 2 H); 5,12 (s; 2 H); 6,06 (d; *J*=7,6 Hz; 1 H); 7,14 (d; *J*=7,6 Hz; 2 H); 7,15-7,28 (m; 5 H); 7,29-7,40 (m; 4 H).

jemplo 6**3'-Cloro-1'-ciclopropilmetil-2'-oxo-4-Fenil-3,4,5,6,1',2'-hexahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carbonitrilo (E6)**

15 Se agitó una mezcla del intermedio **D20** (0,35 g; 1,03 mmol) y *N*-clorosuccinimida (0,14 g; 1,03 mmol) en DCM (25 ml) a temperatura ambiente por 1 hora. Luego de agregar más DCM, la solución fue lavada con salmuera, secada (Na₂SO₄) y el solvente se evaporó *in vacuo*. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (silica gel; 10 % amoniaco en metanol (7N) / DCM como eluyente) y purificado adicionalmente por CLAR preparatoria. Las fracciones deseadas fueron recogidas y evaporadas *in vacuo* para producir el compuesto **E6** (0,17 g, 47 %) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 173,7°C.

20 ¹H NMR (400 MHz; DMSO-*d*₆) δ ppm 0,17-0,23 (m; 2 H); 0,26-0,33 (m; 2 H); 0,97-1,09 (m; 1 H); 1,91-2,02 (m; 2 H); 2,11 (br d; *J*=12,9 Hz; 2 H) 2,98 (br t; *J*=12,4 Hz; 2 H); 3,54-3,63 (m; 4 H); 6,14 (d; *J*=7,4 Hz; 1 H); 7,20-7,26 (m; 1 H); 7,27-7,35 (m; 2 H); 7,40-7,44 (m; 2 H); 7,52 (d; *J*=7,4 Hz; 1 H).

Ejemplo 7**1'-Butil-3-cloro-4-fluoro-4-Fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H,1'H-[1,4']bipiridinil-2'-ona (E7)**

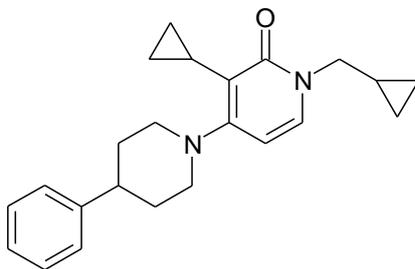
Se agitó una mezcla del intermedio **D32** (0,21 g; 0,66 mmol) y *N*-clorosuccinimida (0,08 g; 0,66 mmol) en DCM (30 ml) a temperatura ambiente por 10 minutos. Después de la adición de más DCM la solución fue lavada con salmuera, secada (Na_2SO_4) y el solvente fue evaporado *in vacuo*. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (silica gel; 10 % amoniaco en metanol (7M) / DCM como eluyente) purificado adicionalmente por CLAR preparatoria. Las fracciones deseadas fueron recogidas y se evaporaron *in vacuo* para producir el compuesto **E7** (0,065 g; 27 %) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 136,7°C,

^1H NMR (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,89 (t; $J=7,4$ Hz; 3 H); 1,21-1,32 (m; 2 H); 1,54-1,64 (m; 2 H); 2,03 (t; $J=11,8$ Hz; 2 H); 2,16 (td; $J=13,9$; 4,6 Hz; 1 H); 2,26 (td; $J=13,6$; 4,6 Hz; 1 H); 3,17 (dd; $J=12,3$; 11,1 Hz; 2 H); 3,54-3,64 (m; 2 H); 3,87 (t; $J=7,2$ Hz; 2 H); 6,26 (d; $J=7,6$ Hz; 1 H); 7,32-7,38 (m; 1 H); 7,42 (t; $J=7,4$ Hz; 2 H); 7,45-7,51 (m; 2 H); 7,62 (d; $J=7,4$ Hz, 1 H).

Ejemplo 8

3'-Ciclopropil-1'-ciclopropilmetil-4-Fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H,1'H-[1,4']bipiridinil-2'-ona (E8)



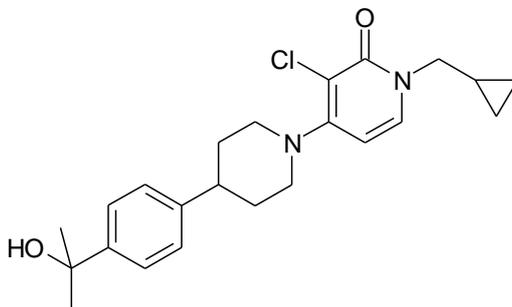
Se agregó 4-Fenilpiperidina (0,22 g; 1,34 mmol), acetato de paladio (II) (0,008 g; 0,034 mmol), *ter*-butóxido de sodio (0,16 g; 1,68 mmol) y BINAP (0,032 g; 0,05 mmol) a una solución de intermedio **D36** (0,18 g; 0,67 mmol) en tolueno (5 ml). La mezcla de la reacción fue calentada a 100°C por 16 horas en un tubo sellado, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente y luego diluida con agua (5 ml) y extraída con EtOAc (3 x 5 ml). Las fracciones orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4) y el solvente evaporado *in vacuo*. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (silica gel; 0-4% metanol / DCM como eluyente). Las fracciones deseadas fueron recogidas y se evaporaron *in vacuo* para producir el compuesto **E8** (0,18 g; 77 %) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 201,9°C,

^1H NMR (500 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,30-0,35 (m; 2 H) 0,41-0,47 (m; 2 H) 0,74-0,80 (m; 2 H); 0,86-0,92 (m; 2 H); 1,11-1,21 (m; 1 H); 1,60-1,67 (m; 1 H); 1,73-1,89 (m; 4 H); 2,63-2,72 (m; 1 H); 2,87 (br t; $J=11,1$ Hz; 2 H); 3,57-3,65 (m; 4 H); 6,07 (d; $J=7,5$ Hz; 1 H); 7,19-7,24 (m; 1 H); 7,26-7,37 (m; 4 H); 7,46 (d; $J=7,5$ Hz; 1 H)

Ejemplo 9

3'-Cloro-1'-ciclopropilmetil-4-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H,1'H-[1,4']bipiridinil-2'-ona (E9)

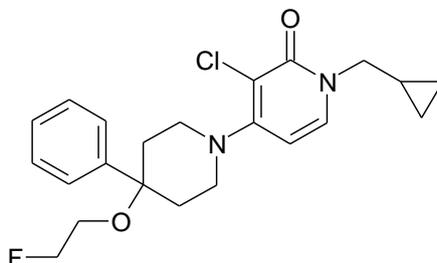


Se agitó una solución del intermedio **D39** (0,077 g; 0,21 mmol) y *N*-clorosuccinimida (0,03 g; 0,21 mmol) en DCM (8 ml) a temperatura ambiente por 5 minutos. La mezcla cruda fue lavada con una solución saturada NaHCO_3 , después fue extraída con DCM, las fracciones orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4) y el solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo crudo fue purificado por cromatografía de columna (silica gel; 0-5 % metanol / DCM como eluyente). Se realizó una segunda cromatografía (silica gel; DCM / EtOAc 1:1, y finalmente 100% EtOAc como eluyentes). Las fracciones deseadas fueron recogidas y evaporadas *in vacuo* y el sólido resultante fue cristalizado del dietil éter para producir el compuesto **E9** (0,06 g; 71 %) como un sólido blanco.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ ppm 0,35-0,41 (m; 2 H); 0,56-0,64 (m; 2 H); 1,19-1,30 (m; 1 H); 1,59 (s; 6 H); 1,73 (s; 1 H); 1,85-1,99 (m; 4 H); 2,65-2,76 (m; 1 H); 2,87-2,97 (m; 2 H); 3,78-3,87 (m; 4 H); 6,05 (d; $J=7,6$ Hz; 1 H); 7,21-7,26 (m; 3 H); 7,45 (d; $J=8,3$ Hz; 2 H).

Ejemplo 20

5 3'-Cloro-1'-ciclopropilmetil-4-(2-fluoro-etoxi)-4-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H,1'H-[1,4']bipiridinil-2'-ona (E20)

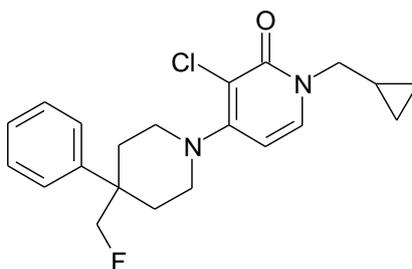


Se agregó por goteo una solución del compuesto **E31** (0,164 g; 0,46 mmol) en 1, 2-dimetoxietano (3 ml) a una mezcla de hidruro de sodio (0,023 g; 0,58 mmol) en 1,2-dimetoxietano (0,5 ml) a 0°C. la mezcla de la reacción fua agitada a temperatura ambiente por 15 minutos y posteriormente se agregó una solución de 2-fluoroetil tosilato [CAS: 383-50-6] (0,222 g; 1 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1 ml). La mezcla de la reacción fue irradiada en microondas en un tubo sellado a 180°C por 20 minutos, La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y se agregó una cantidad adicional de hidruro de sodio (0,023 g; 0,58 mmol). La mezcla de la reacción fue calentada a 180°C por 20 minutos bajo irradiación en microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla fue extraída con EtOAc. La capa orgánica fue separada, secada (Na_2SO_4) y se evaporó el solvente. El producto crudo fue purificado primero por cromatografía de columna (silica gel; eluyente: DCM/EtOAc de 100/0 to 90/10). Las fracciones deseadas fueron recolectadas y evaporadas *in vacuo* para producir el compuesto **E20** (0,041 g; 18 %).

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ ppm 0,36-0,40 (m; 2 H); 0,58-0,62 (m; 2 H); 1,22-1,28 (m; 1 H); 2,12-2,21 (m; 4 H); 3,27-3,36 (m; 4 H); 3,57 (br d; $J=12,1$ Hz; 2 H); 3,80 (d; $J=7,2$ Hz; 2 H); 4,51 (dm; $J=47,7$ Hz; 2 H); 6,08 (d; $J=7,5$ Hz; 1 H); 7,23 (d; $J=7,5$ Hz; 1 H); 7,29-7,32 (m; 1 H); 7,37-7,41 (m; 2 H); 7,44-7,46 (m; 2 H).

Ejemplo 21

20 3'-Cloro-1'-ciclopropilmetil-4-fluorometil-4-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H,1'H-[1,4']bipiridinil-2'-ona (E21)

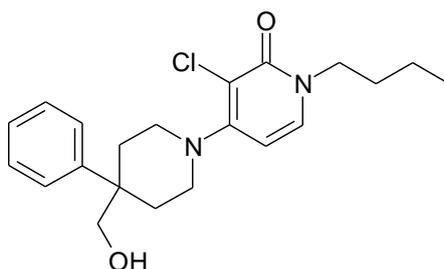


Se agregó trifluoruro de (Dietilamino)sulfuro (0,046 ml; 0,35 mmol) a una solución enfriada (-78°C) del compuesto **E30** (0,119 g; 0,32 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de la reacción fue agitada a -78°C por 3 horas y luego adicionalmente por 2 horas a 0°C. Posteriormente, se agregó trifluoruro de (Dietilamino)sulfuro adicional (0,046 ml; 0,35 mmol) y la mezcla fue agitada adicionalmente por 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó Na_2CO_3 (solución acuosa saturada) y la mezcla fue diluida con DCM. La capa orgánica fue separada, secada (Na_2SO_4) y evaporada hasta la sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (silica gel; eluyente: DCM /EtOAc de 100/0 a 80/20). Las fracciones deseadas fueron recogidas, se evaporaron *in vacuo* y finalmente liofilizaron para producir el compuesto **E21** (0,019 g; 16 %) como una espuma blanca.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ ppm 0,33-0,40 (m; 2 H); 0,52-0,65 (m; 2 H); 1,17-1,29 (m; 1 H); 1,74-1,96 (m; 4 H); 2,96 (d; $J=22,7$ Hz; 2 H); 3,06 (dt; $J=11,6$; 3,7 Hz; 2 H); 3,45-3,52 (m; 2 H); 3,79 (d; $J=7,2$ Hz; 2 H); 6,01 (d; $J=7,6$ Hz; 1 H); 7,20-7,36 (m; 6 H).

35 Ejemplo 22

1'-Butil-3'-cloro-4-hidroximetil-4-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H,1'H-[1,4']bipiridinil-2'-ona (E22)

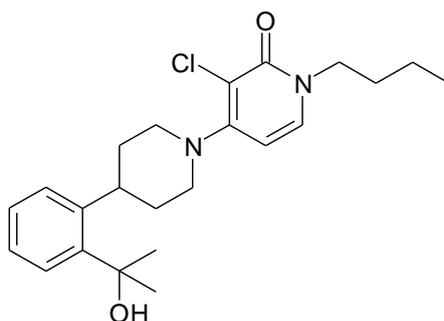


Se agregó 4-hidroximetil-4-fenilpiperidina (0,172 g; 0,9 mmol), acetato de paladio (II) (0,007 g; 0,03 mmol), carbonato de cesio (0,391 g; 1,2 mmol) y Xantphos (0,035 g; 0,06 mmol) a una solución del intermedio **D9** (0,2 g; 0,6 mmol) en trifluorometilbenzeno (2 ml). La mezcla de la reacción fue calentada a 100°C por 24 horas en un tubo sellado, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente. Posteriormente, se diluyó con DCM, H₂O (5 ml) y extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). La mezcla fue filtrada a través de tierra diatomácea, y el líquido filtrado fue evaporado a sequedad. El producto crudo fue purificado primero por cromatografía de columna (silica gel; eluyente: DCM/EtOAc de 90/10 a 0/100) y luego por CLAR de fase reversa. Las fracciones deseadas fueron recogidas, se evaporaron *in vacuo* y finalmente liofilizaron para producir el compuesto **E22** (0,041 g; 18 %) como una espuma blanca.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ ppm 0,93 (t; *J*=7,3 Hz; 3 H); 1,13 (br t; *J*=6,7 Hz; 1 H); 1,28-1,40 (m; 2 H); 1,64-1,75 (m; 2 H); 1,98-2,08 (m; 2 H); 2,31-2,40 (m; 2 H); 2,98-3,10 (m; 2 H); 3,41-3,51 (m; 2 H); 3,63 (d; *J*=6,5 Hz; 2 H); 3,90 (t; *J*=7,3 Hz; 2 H); 5,92 (d; *J*=7,5 Hz; 1 H); 7,04 (d; *J*=7,5 Hz; 1 H); 7,27-7,33 (m; 1 H); 7,36-7,46 (m; 4 H).

Ejemplo 28

1'-Butilo-3'-cloro-4-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H,1'H-[1,4']bipiridinil-2'-ona (E28)



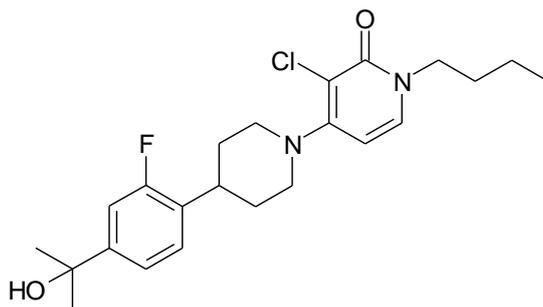
Se calentó una mezcla del intermedio **D9** (0,254 g; 0,76 mmol), intermedio **D28** (0,2 g; 0,912 mmol) y diisopropiletamina (0,199 ml; 1,114 mmol) en acetonitrilo (11 ml) a 180°C por 5 minutos bajo irradiación microondas. La mezcla cruda enfriada fue evaporada *in vacuo*. El residuo crudo fue purificado por cromatografía de columna (silica gel; DCM/EtOAc/MeOH como eluyente). Las fracciones deseadas fueron recogidas y evaporadas *in vacuo*. El residuo sólido obtenido fue tratado con diisopropiléter. El sólido fue filtrado para producir el compuesto **E28** (0,183 g; 61 %).

M.P. 182°C.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ ppm 0,95 (t; *J*=7,3 Hz; 3 H); 1,32-1,42 (m; 2 H); 1,70 (s; 6 H); 1,71-1,77 (m; 2 H); 1,79 (s; 1 H); 1,82-1,90 (m; 2 H); 1,91-2,05 (m; 2 H); 2,88-2,98 (m; 2 H); 3,76-3,87 (m; 3 H); 3,93 (t; *J*=7,3 Hz; 2 H); 6,03 (d; *J*=7,5 Hz; 1 H); 7,11 (d; *J*=7,5 Hz; 1 H); 7,16 (td; *J*=7,8; 1,4 Hz; 1 H); 7,28 (td; *J*=7,4; 1,4 Hz; 1 H); 7,41 (dd; *J*=7,7; 1,6 Hz; 1 H); 7,42 (dd; *J*=7,6; 1,7 Hz; 1 H).

Ejemplo 29

1'-Butilo-3'-cloro-4-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H,1'H-[1,4']bipiridinil-2'-ona (E29)

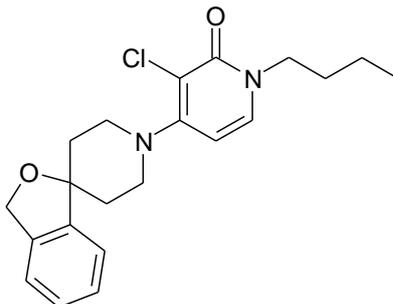


Se calentó una mezcla del intermedio **D9** (0,261 g; 0,781 mmol), intermedio **D25** (0,223 g; 0,938 mmol) y diisopropiletilamina (0,204 ml; 1,172 mmol) en acetonitrilo (11 ml) a 180°C por 5 minutos bajo irradiación microondas. La mezcla cruda enfriada fue evaporada *in vacuo*. El residuo crudo fue purificado por cromatografía de columna (silica gel; DCM/EtOAc/MeOH/NH₃ como eluyente). Las fracciones deseadas fueron recogidas y evaporadas *in vacuo*. El residuo sólido obtenido fue tratado con diisopropiléter. El sólido fue filtrado para producir el compuesto **E29** (0,239 g; 73 %). M.P. 150,5°C.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ ppm 0,95 (t; *J*=7,3 Hz; 3 H); 1,31-1,43 (m; 2 H); 1,57 (s; 6 H); 1,68-1,76 (m; 2 H); 1,77 (s; 1 H); 1,87-1,96 (m; 4 H); 2,86-2,98 (m; 2 H); 2,98-3,09 (m; 1 H); 3,81 (br d; *J*=12,0 Hz; 2 H); 3,93 (t; *J*=7,3 Hz; 2 H); 6,03 (d; *J*=7,5 Hz; 1 H); 7,11 (d; *J*=7,5 Hz; 1 H); 7,16-7,25 (m; 3 H).

Ejemplo 32

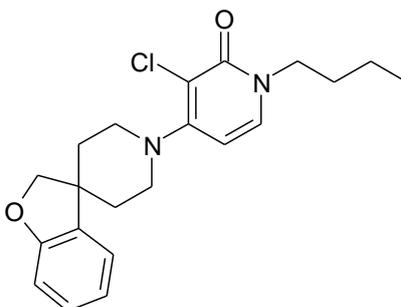
1-Butilo-3-cloro-4-(1*H*,3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)piridin-2(1*H*)-ona (E32)



Se calentó una mezcla del intermedio **D9** (0,15 g, 0,45 mmol); 3*H*-espiro [2-benzofurano-1,4'-piperidina] (0,102 g; 0,54 mmol) y diisopropiletilamina (0,097 ml; 0,056 mmol) en acetonitrilo (4 ml) a 180°C por 5 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla cruda enfriada fue evaporada *in vacuo*. El residuo crudo fue purificado por cromatografía de columna (silica gel; DCM/EtOAc/MeOH/NH₃ como eluyente). Las fracciones deseadas fueron recogidas y evaporadas *in vacuo*. El residuo sólido obtenido fue tratado con diisopropiléter. El sólido fue filtrado para producir el compuesto **E32** (0,14 g; 84 %).

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ ppm 0,95 (t; *J*=7,3 Hz; 3 H); 1,30-1,43 (m; 2 H); 1,67-1,79 (m; 2 H); 1,85 (dd; *J*=13,8; 2,20 Hz; 2 H); 2,12 (dt; *J*=13,0; 4,7 Hz; 2 H); 3,25 (dt; *J*=12,4; 2,31 Hz; 2 H); 3,57-3,68 (m; 2 H); 3,94 (t; *J*=7,3 Hz; 2 H); 6,06 (d; *J*=7,4 Hz; 1 H); 7,12 (d; *J*=7,4 Hz; 1 H); 7,16-7,34 (m; 7 H).Ejemplo 33

1-Butilo-3-cloro-4-(1*H*-spiro[1-benzofuran-3,4'-piperidin]-1'-il)piridin-2(1*H*)-ona (E33)



Se calentó una mezcla del intermedio **D9** (0,15 g; 0,45 mmol), espiro [1-benzofuran-3,4'-piperidina] (0,102 g; 0,54 mmol) y diisopropiletilamina (0,097 ml; 0,056 mmol) en acetonitrilo (4 ml) a 180°C por 5 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla cruda enfriada fue evaporada *in vacuo*. El residuo crudo fue purificado por

cromatografía de (silica gel; DCM/EtOAc/MeOH/NH₃ como eluyente). Las fracciones deseadas fueron recogidas y evaporadas *in vacuo*. El residuo sólido obtenido fue tratado con diisopropiléter. El sólido fue filtrado para producir el compuesto **E33** (0,116 g; 84 %).

5 ¹H NMR (500 MHz; CDCl₃) δ ppm 0,95 (t; J=7,4 Hz; 3 H); 1,30-1,43 (m; 2 H); 1,66-1,79 (m; 2 H); 1,86 (d; J=13,3 Hz; 2 H); 2,05-2,19 (m; 2 H); 2,84-2,97 (m; 2 H); 3,68 (d; J=12,7 Hz; 2 H); 3,94 (t; J=7,4 Hz; 2 H); 4,44 (s; 2 H); 6,01 (d; J=7,5 Hz; 1 H); 6,83 (d; J=7,8 Hz; 1 H); 6,92 (t; J=7,4 Hz; 1 H); 7,07-7,24 (m; 3 H).

Los compuestos E10, E11, E12, E13, E14, E15, E16, E17, E18, E19, E23, E24, E25 y E26 fueron preparados según el procedimiento de reacción descrito en Ejemplo 1. El compuesto E27 fue preparado según el procedimiento de reacción descrito en el Ejemplo 9.

10 Los compuestos E30 y E31 fueron preparados según el procedimiento de reacción descrito en Ejemplo 22.

Datos fisicoquímicos

LCMS - procedimiento general

15 La medición de la CLAR fue realizada empleando un HP 1100 de Agilent Technologies que abarca una bomba (cuaternaria o binaria) con el desgaseador, un muestreador automático, un horno de columna, un detector de arreglos de diodos (DAD) y una columna según lo especificado en los métodos respectivos más abajo. El flujo de la columna fue repartido a un espectrómetro MS. El detector MS fue configurado con una fuente de ionización electroatomizada. El nitrógeno fue utilizado como gas nebulizador. La temperatura de la fuente fue mantenida en 140 que el °C. La adquisición de datos fue realizada con el software MassLynx-Openlynx.

20 Método de LCMS: Para todo los Ejemplos, a excepción de Ejemplos E5, E18, E25, E27, E28, E29, E30 y E31, se utilizó el método siguiente.

25 Además del procedimiento general: se llevó a cabo CLAR de fase reversa en un cartucho XDB-C18 (1,8 µm; 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un flujo de 1 ml/min, a 60°C. Las condiciones gradientes utilizadas son: 90 % A (0,5 g/l solución acetato de amonio), 5 % B (acetonitrilo), 5 % C (metanol) a 50 % B y 50 % C en 6,5 minutos, a 100 % B a 7 minutos y equilibradas a condiciones iniciales a 7,5 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección 2 µl. Espectro de masa de alta resolución (Tiempo de vuelo, TDV) fueron adquiridos solamente en modo positivo de ionización explorando desde de 100 a 750 de 0,5 segundos usando un momento de detención de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar era 2,5 kV y el voltaje del cono fue 20 V. Leucine-Enkephaline fue la sustancia estándar usada para la calibración de la masa de la cerradura.

Método de LCMS: ESTE método fue empleado para los Ejemplos E5 y E18.

30 Además del procedimiento general: se llevó a cabo CLAR de fase reversa en una columna ACE-C18 (3,0 µm; 4,6 x 30 mm) de Advanced Chromatography Technologies, con un flujo de 1,5 ml/min, a 40°C. Las condiciones gradientes empleadas son: 80 % A (0,5 g/l solución de acetato de amonio), 10 % B (acetonitrilo), 10 % C (metanol) a 50 % B y 50 % C en 6,5 minutos, a 100 % B a 7 minutos y equilibradas a condiciones iniciales a 7,5 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección 5 µl. Espectros de masa de alta resolución (tiempo de vuelo, TDV) fueron adquiridos solamente en modo positivo de ionización explorando de 100 a 750 en 0,5 segundos usando un momento de detención de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 2,5 kV para el modo de ionización positivo y el voltaje cono fue 20 V. Leucine-Enkephaline fue la sustancia estándar usada para la calibración de la masa de la cerradura.

Método de LCMS: Este método fue empleado para el Ejemplo E25.

40 Además del procedimiento general: se llevó a cabo CLAR de fase reversa en un cartucho XDB-C18 (1,8 µm; 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un flujo de 0,8 ml/min, a 60°C. Las condiciones gradientes empleadas son: 90 % A (0,5 g/l solución de acetato de amonio), 10 % B (mezcla de Acetonitrilo/ Metanol, 1/1), a 100 % B en 6,0 minutos, mantenidas hasta 6,5 minutos y equilibradas a condiciones iniciales a 7,0 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección 2 µl. Espectros de masa de baja resolución (detector SQD; cuadrupolo) fueron adquiridos solo en modo de ionización positivo escaneando de 100 a 1000 en 0,1 segundos empleando un retardo intercanal de 0,08 segundos. El voltaje de aguja capilar fue 3 kV y el voltaje de cono fue 20 V.

Método LCMS : Este método fue empleado para el Ejemplo E27.

50 Además del procedimiento general: se llevó a cabo CLAR de fase reversa en una columna Sunfire-C18 (2,5 µm; 2,1 x 30 mm) de Waters, con un flujo de 1,0 ml/min, a 60°C. Las condiciones gradientes empleadas son: 95 % A (0,5 g/l solución de acetato de amonio + 5% de acetonitrilo); 2,5 % B (acetonitrilo); 2,5 % C (metanol) a 50 % B y 50 % C en 6,5 minutos, mantenidas hasta 7 minutos y equilibradas a condiciones iniciales a 7,3 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección 2 µl. Espectros de masa de alta resolución (Tiempo de vuelo; TDV) fueron adquiridos escaneando de 100 a 750 en 0,5 segundos empleando un tiempo de detención de 0,3 segundos. El voltaje de aguja capilar fue 2,5 kV para modo de ionización positivo y 2,9 kV para modo de ionización negativo. El voltaje de cono fue

20 V para ambos modos de ionización. Leucine-Enkephaline fue la sustancia estándar usada para la calibración de la masa de la cerradura.

Método LCMS : Este método fue empleado para los Ejemplos E28, E29, E32 y E33.

5 Además del procedimiento general: Se llevó a cabo CLAR de fase reversa en una columna BEH-C18 (1,7 μm ; 2,1 x 50 mm) de Waters con un flujo de 0,8 ml/min, a 60°C sin dividir al detector MS. Las condiciones gradientes utilizadas son: 95 % A (0,5 g/l solución acetato de amonio + 5 % acetonitrilo), 5 % B (mezcla de acetonitrilo / metanol; 1/1), a 20 % A, 80 % B en 4,9 minutos, a 100 % B en 5,3 minutos, mantenidas hasta 5,8 minutos y equilibradas a las condiciones iniciales a 6,0 minutos hasta 7,0 minutos. Volumen de inyección 0,5 μl . Se adquirió espectros de masa de baja resolución (detector SQD; cuadrupolo) escaneando de 100 a 1000 en 0,1 segundos empleando un retardo inter canal de 0,08 segundos. El voltaje de capilaridad de aguja fue 3 kV. El voltaje cono fue 20 V para modo positivo y 30 V para modo negativo de ionización.

LCMS Method : Este método fue empleado para los Ejemplos E30 y E31.

15 Además del procedimiento general: se llevó a cabo CLAR en un cartucho XDB-C18 (1,8 μm ; 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un flujo de 1 ml/min, a 60°C. Las condiciones gradientes empleadas son 90 % A (0,5 g/l solución de acetato de amonio), 5 % B (acetonitrilo), 5 % C (methanol), mantenidas 0,2 minutos, a 50 % B, 50 % C en 3,5 minutos, mantenidas hasta 3,65 minutos y equilibradas a condiciones iniciales a 3,8 minutos hasta 5,0 minutos. Volumen de inyección 2 μl . Se adquirieron espectros de masa de alta resolución (Tiempo de vuelo, TDV) escaneando de 100 a 750 en 0,5 segundos empleando un tiempo de detención de 0,3 segundos. El voltaje de la capilaridad de aguja fue 2,5 kV para modo de ionización positivo y 2,9 kV para modo de ionización negativo. El voltaje de cono fue 20 V para ambos modos de ionización. Leucine-Enkephaline fue la sustancia estándar usada para la calibración de la masa de la cerradura.

Puntos de fusión

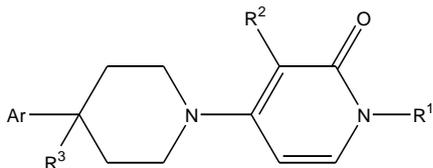
25 Para un número de compuestos, los puntos de fusión fueron determinados en tubos capilares abiertos en un aparato Mettler FP62 . Los puntos de fusión fueron medidos con un gradiente de temperatura de 3 ó 10°C/minuto. La temperatura máxima fue 300°C. El punto de fusión fue leído en un indicador digital y obtenido con las incertidumbres experimentales que se asocian comúnmente a este método analítico.

Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Se grabó espectros ^1H NMR en espectrómetros Bruker DPX400 o Bruker AV-500 operando a 400 y 500 MHz respectivamente. Todos los cambios químicos reportados (δ) están expresados en ppm relativos a tetrametilsilano.

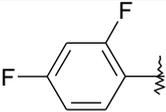
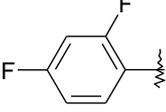
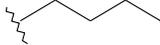
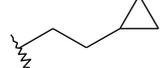
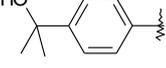
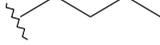
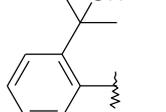
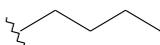
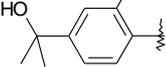
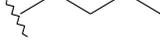
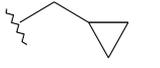
30 La Tabla 1 lista compuestos de Fórmula (I) que fueron preparados de acuerdo a uno de los Ejemplos de más arriba.

Tabla 1:

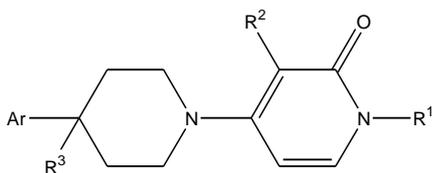


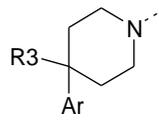
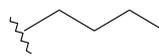
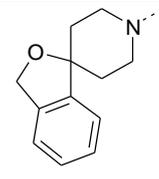
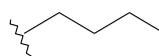
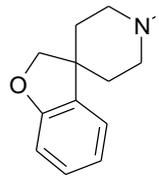
Ex.	Ar	R ¹	R ²	R ³	M.P.(°C)	MH ⁺	RT (min)
E1	Ph		Cl	H	170,8	343	4,67
E2	Ph		Cl	H	149,4	345	4,92
E3	Ph		Br	H	150,2	387	4,81
E4	Ph		CF ₃	H	180,6	377	4,90
E5	Ph		Cl	H	168,6	463	5,71

Ex.	Ar	R ¹	R ²	R ³	M.P.(°C)	MH+	RT (min)
E6	Ph		Cl	CN	173,7	368	4,01
E7	Ph		Cl	F	136,7	363	4,83
E8	Ph			H	201,9	349	5,17
E9			Cl	H	142,7	401	4,20
E10	Ph		Cl	H	244,6	357	4,97
E11	Ph		Cl	H	nd	359	5,29
E12			Cl	H	nd	361	4,76
E13			Cl	H	nd	428	4,47
E14			Cl	H	188,3	379	4,84
E15			Cl	H	145,9	377	5,06
E16			Cl	H	121,9	411	5,10
E17	Ph		Cl	F	195,3	361	4,55
E18	Ph		Cl	H	147,3	359	5,41
E19	Ph		Cl	H	nd	345	4,87
E20	Ph		Cl		nd	405	4,51
E21	Ph		Cl		nd	375	4,68
E22	Ph		Cl		nd	375	3,88

Ex.	Ar	R ¹	R ²	R ³	M.P.(°C)	MH+	RT (min)
E23	Ph		Cl	F	140,4	377	5,07
E24			Cl	H	nd	395	5,31
E25			Cl	H	nd	381	5,10
E26	Ph		Cl	F	nd	375	4,79
E27			Cl	H	144,4	403	4,56
E28			Cl	H	182,0	403	3,60
E29			Cl	H	150,5	421	3,65
E30	Ph		Cl		nd	373	2,82
E31	Ph		Cl	OH	nd	359	2,92

nd: no determinado

Tabla 2:

Ex.	R ¹	R ²	R ³ 	M.P.(°C)	MH+	RT (min)
E32		Cl		133,1	373	3,68
E33		Cl		156,5	373	3,67

D. Ejemplos Farmacológicos

Los compuestos proporcionados en el presente invento son moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Estos compuestos aparentan reforzar las respuestas del glutamato enlazando a un sitio alostérico distinto al punto de enlace del glutamato. La respuesta de mGluR2 a una concentración de glutamato aumenta cuando los compuestos de Fórmula (I) están presentes. Se espera que los compuestos de Fórmula (I) tengan su efecto substancialmente en mGluR2 en virtud de su capacidad de realzar la función del receptor. El comportamiento de los moduladores alostéricos positivos probados en mGluR2 empleando el método de ensayo de enlazamiento [³⁵S]GTP_γS descrito más abajo y que es adecuado para la identificación de tales compuestos, y más particularmente de los compuestos de acuerdo a la Fórmula (i), se muestran en el cuadro 3.

Ensayo de enlazamiento [³⁵S]GTP_γS

El ensayo de enlazamiento [³⁵S]GTP_γS es un ensayo funcional basado en membranas empleado para estudiar la función del receptor acoplado a la G-proteína (GPCR) por lo que se mide la incorporación de una forma no hidrolisable de GTP, [³⁵S]GTP_γS (guanosina 5'-trifosfato, etiquetado con emisor de rayos gama ³⁵S). La subunidad G-proteína γ cataliza el intercambio de guanosina 5'-difosfato (GDP) por guanosina trifosfato (GTP) y en la activación del GPCR por un agonista, [³⁵S]GTP_γS, se incorpora y no puede ser hendido para continuar el ciclo de intercambio (Harper (1998) Current Protocols in Pharmacology 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.). La cantidad de incorporación radiactiva [³⁵S]GTP_γS es una medida directa de la actividad de la G-proteína y, por lo tanto, la actividad del agonista puede ser determinada. Los receptores mGluR2 muestran estar acoplados preferencialmente a la proteína Gα_i, una acoplación preferencial para este método, y por lo tanto es ampliamente utilizado estudiar la activación del receptor de los receptores mGluR2 en variedades de células recombinantes y en tejidos (Schaffhauser et al 2003, Pinkerton et al, 2004, Mutel et al (1998) Journal of Neurochemistry. 71:2558-64; Schaffhauser et al (1998) Molecular Pharmacology 53:228-33). Aquí describimos el uso del ensayo de enlazamiento [³⁵S]GTP_γS usando las membranas de las células transfectadas con el receptor humano mGluR2 y adaptadas de Schaffhauser et al ((2003) Molecular Pharmacology 4:798-810) para la detección de características alostéricas positivas de la modulación (PAM) de los compuestos de este invento.

Preparación de Membranas

Se cultivó células CHO- para pre-confluencia y se estimularon con butirato 5 mM por 24 horas, antes de lavarse en PBS, y luego fueron recolectadas por raspado en el tampón de homogeneización (tampón Tri-HCl 50 mM, pH 7,4; 4°C). Los lisatos de la célula fueron homogeneizados brevemente (15s) usando un homogeneizador ultraturrax. El homogenato fue centrifugado en 23 500 x g por 10 minutos y el flotante desechado. El pellet fue resuspendido de Tri-HCl 50 mM; pH 7.4; 4°C y centrifugado otra vez (30 000 x g; 20 min; 4°C). El pellet final fue resuspendido en HEPES 50 mM; pH 7,4 y almacenado a -80°C en alícuotas apropiadas antes de usar. La concentración de la proteína fue determinada por el método de Bradford (Bio-Rad, USA) con albúmina del suero vacuno como estándar.

[³⁵S]GTP_γS Ensayo de enlace

La medición de la actividad moduladora alostérica positiva de mGluR2 de compuestos de prueba en membranas que contienen mGluR2 humano, fue realizada empleando las membranas congeladas que fueron descongeladas y homogeneizadas brevemente antes de la preincubación en 96-microplatos de 96 pozos (15

5 $\mu\text{g}/\text{ensayo pozo}$; 30 minutos; 30°C) en tampón de ensayo (50 mM HEPES pH 7,4; 100 mM NaCl; 3 mM MgCl_2 ; 50 μM GDP; 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ saponina) con concentraciones crecientes de moduladores alostéricos positivos (de 0,3 nM a 50 μM) y una concentración predeterminada mínima de glutamato (ensayo PAM), o glutamato no agregado. Para el análisis del PAM, las membranas fueron pre-incubadas con glutamato a concentración EC_{25} , es decir, una
 10 concentración que da el 25% del glutamato de la respuesta máxima, y está en concordancia con los datos publicados (Pin et al. (1999) Eur. J. Pharmacol. 375:277-294). Después de agregar [^{35}S]GTP γS (0,1 nM; f.c.) para alcanzar un volumen total de la reacción de 200 μl ; los microplatos fueron sacudidos brevemente y adicionalmente incubados para permitir la incorporación de [^{35}S]GTP γS en la activación (30 minutos; 30°C). La reacción fue detenida por la filtración de vacío rápida sobre las placas de filtro del microplato de fibra de vidrio (Unifilter 96-pozos GF/B
 15 platos de filtro, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA) empleando un cosechador de células de platos de 96 pozos (Filtermate, Perkin-Elmer, USA), y luego lavando tres veces con 300 μl de tampón de lavado helado ($\text{Na}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 10 mM; $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 10 mM; pH = 7,4). Luego se secó los filtros con aire y se agregó 40 μl de cóctel líquido del centelleo (Microscint-O) a cada pozo; y se midió [^{35}S]GTP γS en el borde de la membrana en un lector de centelleo de platos de 96 pozos (Top-Count, Perkin-Elmer, USA). Se determina enlazamientos no específicos de [^{35}S]GTP γS en la presencia de GTP10 μM frío. Cada curva fue realizada por lo menos una vez usando muestra duplicada por punto de referencias y en 11 concentraciones.

Análisis de datos

20 Las curvas de respuesta de concentración de compuestos representativos del actual invento en presencia de EC_{25} agregado del agonista del glutamato mGluR2 para determinar la modulación alostérica positiva (PAM), fueron generadas usando el software Prism GraphPad (Graph Pad Inc, San Diego, USA). Las curvas fueron ajustadas a una ecuación logística de cuatro parámetros ($Y = \text{Fondo} + (\text{Tope} - \text{Fondo}) / (1 + 10^{-(\text{LogEC}_{50} - X) \cdot \text{pendiente}})$) permitiendo la determinación de los valores EC_{50} . El EC_{50} es la concentración de un compuesto que causa una potenciación de mitad máxima de la respuesta del glutamato. Ésta es calculada restando las respuestas
 25 máximas del glutamato en presencia de una concentración completamente saturante de un modulador alostérico positivo de la respuesta del glutamato en ausencia de un modulador alostérico positivo. La concentración que produce el efecto de mitad máximo se calcula entonces como EC_{50} .

Tabla 3. Datos farmacológicos para los compuestos según el invento

30 Todos los compuestos fueron probados en la presencia del agonista mGluR2, glutamato en una concentración predeterminada EC_{25} , para determinar la modulación alostérica positiva (GTP γS -PAM). Los valores mostrados son promedios de valores duplicados de las curvas de respuesta de 11 concentraciones, de por lo menos un experimento. Todos los compuestos probados demostraron un valor pEC_{50} ($-\log\text{EC}_{50}$) de más de 5,0; de 6,05 a 7,20. El error de determinación de un valor pEC_{50} para un solo experimento se estima cercano a 0,3 log -unidades.

Comp. No.	GTPgS - hR2 PAM pEC ₅₀
1	6,53
2	6,74
3	6,88
4	6,45
5	6,90
6	6,34
7	6,62
8	6,04
9	6,57
10	6,88
11	7,11
12	7,03
13	6,64
14	6,92
15	7,00
16	7,12
17	6,57

nd = no determinado

Comp. No.	GTPgS - hR2 PAM pEC ₅₀
18	7,20
19	6,71
20	6,91
21	6,25
22	6,05
23	6,58
24	6,91
25	6,83
26	6,41
27	6,46
28	7,06
29	6,88
30	nd
31	nd
32	nd
33	nd

E. Ejemplo de composiciones

5 El "ingrediente activo" según lo utilizado a través de estos ejemplos se relaciona con un compuesto final de Fórmula (I), las sales aceptadas farmacéuticamente del mismo, los solvatos y las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo.

Ejemplos típicos de las recetas para la formulación del la invento son como sigue:

1. Tabletas

	Ingrediente activo	5 a 50 mg
	Fosfato dicálcico	20 mg
10	Lactosa	30 mg
	Talco	10 mg
	Estearato de Magnesio	5 mg
	Almidón de papa	ad 200 mg

15 En este Ejemplo, el ingrediente activo se puede substituir por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo al presente invento, particularmente por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

2. Suspensión

Una suspensión acuosa es preparada para la administración oral de modo que cada 1 mililitro contenga 1 a 5 mg de uno de los compuestos activos, 50 mg de carboximetilcelulosa, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y administración de 1 ml de agua.

5 3. Inyectable

Una composición parenteral es preparada agitando el ingrediente activo del invento al 1,5% en peso en glicol de propileno en agua al 10% de volumen.

4. Ungüentos

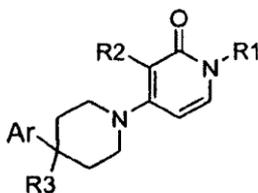
	Ingrediente activo	5 a1000 mg
10	Alcohol estéril	3 g
	Lanolina	5 g
	Petróleo blanco	15 g
	Agua	ad 100 g

15 En este Ejemplo, el ingrediente activo se puede substituir por la misma cantidad de compuestos de acuerdo al presente invento, particularmente por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

Las variaciones razonables no deben ser consideradas como una partida del alcance del invento. Será obvio que el invento así descrito puede ser variado en gran medida por los expertos en la materia.

REIVINDICACIONES

1ª. Un compuesto que tiene la fórmula (I)



(I)

o una forma estereoquímicamente isómera del mismo, en el que

- 5 R¹ es alquilo C₁₋₆, o alquilo C₁₋₃ sustituido con cicloalquilo C₃₋₇, fenilo o fenilo sustituido con halo, trifluorometilo o trifluorometoxi;
- R² es halo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo;
- R³ es hidrógeno, fluoro, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₃, hidroxialquiloxi C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, fluoroalquiloxi C₁₋₃ o ciano; y
- Ar es fenilo no sustituido, o fenilo sustituido con n radicales R⁴, en donde n es 1, 2 ó 3;
- 10 R⁴ se elige entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, polihaloalquilo C₁₋₃, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, alquiloxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃, polihaloalquiloxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ carbonilo, mono- y di-(alquilo C₁₋₃)amino, y morfínilo; o

dos radicales R⁴ vecinos tomados juntos forman un radical bivalente de fórmula:

- 15 -N=CH-NH- (a),
- CH=CH-NH- (b), o
- O-CH₂-CH₂-NH- (c); o
- R³ y un radical R⁴ en posición orto tomados juntos forman un radical bivalente de fórmula
- CH₂-O- (d), o
- O-CH₂- (e); o

20 una sal aceptable farmacéuticamente o un solvato del mismo.

2ª. El compuesto según la reivindicación 1ª, en el que

- R¹ es 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 3-metil-1-butilo, (ciclopropil)metilo o 2-(ciclopropil)-1-etilo;
- R³ es hidrógeno, fluoro o ciano; y
- 25 Ar es fenilo no sustituido; o fenilo sustituido con halo, trifluorometilo, morfolinilo o hidroxialquilo C₁₋₃;

o una sal aceptable farmacéuticamente o un solvato del mismo.

3ª. El compuesto según la reivindicación 1ª, en el que

- R¹ es 1-butilo, 3-metil-1-butilo, (ciclopropil)metilo o 2-(ciclopropil)-1-etilo;
- R² es cloro;
- 30 R³ es hidrógeno o fluoro; y
- Ar es fenilo no sustituido; o fenilo sustituido con hidroxialquilo C₁₋₃;

o una sal aceptable farmacéuticamente o un solvato del mismo.

4ª. El compuesto según la reivindicación 1ª, en el que dicho compuesto se elige entre:

- 35 - 3'-cloro-1'-ciclopropilmetil-4-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1'H-[1,4']bipiridinil-2'-ona;
- 1'-butil-3'-cloro-4-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1'H-[1,4']bipiridinil-2'-ona;

o una sal aceptable farmacéuticamente o un solvato del mismo.

5ª. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª y un vehículo o excipiente aceptable farmacéuticamente.

5 6ª. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª para ser usado como medicamento.

10 7ª. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª o una composición farmacéutica según la reivindicación 5ª para su uso en el tratamiento o la prevención de una condición en un mamífero, incluyendo una persona, en el que el tratamiento o la prevención están afectados o facilitados por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos positivos de mGluR2.

15 8ª. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª o una composición farmacéutica según la reivindicación 5ª, para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central elegido entre el grupo de trastornos de ansiedad, trastornos sicóticos, trastornos de personalidad, trastornos relacionados con una sustancia, trastornos alimentarios, trastornos del humor, migraña, epilepsia o trastornos convulsivos, trastornos de la infancia, trastornos cognitivos, neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia.

20 9ª. Un compuesto o composición según la reivindicación 8ª, en la que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de ansiedad, elegido entre el grupo de la agorafobia, trastorno de ansiedad generalizado (GAD), trastorno obsesivo-compulsivo (OCD), trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático (PSTD), fobia social y otras fobias; o

en el que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno sicótico elegido entre el grupo de esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno sicótico inducido por una sustancia; o

25 en el que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la personalidad elegido entre el grupo de trastorno de la personalidad obsesivo compulsivo, y trastorno esquizoide esquizotípico, o

30 en el que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con una sustancia elegido entre el grupo de alcoholismo, dependencia del alcohol, abstinencia del alcohol, delirio de la abstinencia del alcohol, trastorno sicótico inducido por el alcohol, dependencia de las anfetaminas, abstinencia de las anfetaminas, dependencia de la cocaína, abstinencia de la cocaína, dependencia de la nicotina, abstinencia de la nicotina, dependencia de los opioides y abstinencia de los opioides; o

en el que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la alimentación elegido entre el grupo de anorexia nerviosa y bulimia nerviosa; o

35 en el que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno del humor elegido entre el grupo de los trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor y trastorno de humor inducido por una sustancia; o

en el que el trastorno del sistema nervioso central es una migraña; o

40 en el que el trastorno del sistema nervioso central es epilepsia o un trastorno convulsivo elegido entre el grupo de la epilepsia no convulsiva generalizada, epilepsia convulsiva generalizada, estatus epilepticus de pequeño mal, estatus epilepticus de gran mal, epilepsia parcial con o sin alteración de la conciencia, espasmos infantiles, epilepsia parcial continua, y otras formas de epilepsia; o

en el que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo elegido entre el grupo del delirio, delirio persistente inducido por una sustancia, demencia, demencia debida a la enfermedad por el VIH, demencia debida a la enfermedad de Huntington, demencia debida a la enfermedad de Parkinson, demencia del tipo de Alzheimer, demencia persistente inducida por una sustancia y alteración cognitiva leve.

45 10ª. Un compuesto o composición según la reivindicación 8ª, en los que el trastorno infantil es un trastorno de falta de atención/hiperactividad.

11ª. Un compuesto o composición según la reivindicación 8ª, en los que el trastorno del sistema nervioso central se elige entre el grupo de ansiedad, esquizofrenia, migraña, depresión y epilepsia.

50 12ª. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª en combinación con un agonista ortostérico de mGluR2, para su uso en el tratamiento o la prevención de una condición como las que se citan en una cualquiera de las reivindicaciones 7ª a 11ª.