



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 249**

51 Int. Cl.:
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08717515 .4**
96 Fecha de presentación : **07.03.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2134708**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.12.2009**

54 Título: **Derivados de 3-ciano-4-(4-tetrahidropiran-fenil)-piridin-2-ona.**

30 Prioridad: **07.03.2007 EP 07103654**
15.03.2007 PCT/EP2007/052442
14.09.2007 EP 07116403

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.06.2011

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-Núñez, José, María;**
Trabanco-Suárez, Andrés, Avelino;
MacDonald, Gregor, James y
Duvey, Guillaume, Albert, Jacques

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 362 249 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

Derivados de 3-ciano-4-(4-tetrahidropiran-fenil)-piridin-2-ona.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de la piridin-2-ona que son moduladores alostéricos positivos del receptor de glutamato metabotrópico de subtipo 2 ("mGluR2") que son útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato y enfermedades en las que está implicado el subtipo mGluR2 de receptores metabotrópicos. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, a los procedimientos para preparar dichos compuestos y dichas composiciones y al uso de dichos compuestos para la prevención o el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos y enfermedades en los que está implicado el mGluR2.

Antecedentes de la invención

15 El glutamato es el aminoácido neurotransmisor principal en el sistema nervioso central de los mamíferos. El glutamato tiene un papel principal en numerosas funciones fisiológicas, tales como el aprendizaje y la memoria, pero también en la percepción sensorial, el desarrollo de la plasticidad sináptica, el control motor, la respiración y la regulación de la función cardiovascular. Además, el glutamato es el centro de varias enfermedades neurológicas y psiquiátricas en las que hay un desequilibrio en la neurotransmisión glutamatérgica.

El glutamato media en la neurotransmisión sináptica mediante la activación de los canales receptores ionotrópicos del glutamato (iGluRs) y los receptores para NMDA, AMPA y kainato que son los responsables de la transmisión excitadora rápida.

20 Además, el glutamato activa los receptores del glutamato metabotrópico (mGluRs) que tienen un papel más modulador que contribuye al ajuste fino de la eficacia sináptica.

El glutamato activa los mGluRs mediante el enlace al dominio extracelular grande amino-terminal del receptor, denominado en la presente memoria sitio de enlace ortostérico. Este enlace induce un cambio de conformación en el receptor lo que produce la activación de la proteína G y en las vías de señalización intracelular.

25 El subtipo mGluR2 está acoplado negativamente con la adenilato ciclasa mediante la activación de la proteína $G_{\alpha i}$ y su activación lleva a la inhibición de la liberación del glutamato en la sinapsis. En el sistema nervioso central (abreviado generalmente como CNS por sus iniciales en inglés: central nervous system), los receptores mGluR2 son abundantes, principalmente en el córtex, las regiones talámicas, el bulbo olfativo accesorio, el hipocampo, la amígdala, el caudado-putamen y el núcleo accumbens.

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

35 Hasta la fecha, la mayoría de las herramientas farmacológicas disponibles que se dirigen a los mGluRs son ligandos ortostéricos que activan varios miembros de la familia ya que son análogos estructurales del glutamato.

Una nueva vía para desarrollar compuestos selectivos que actúan como mGluRs es la identificación de compuestos que actúan a través de mecanismos alostéricos, modulando el receptor enlazándose a un sitio diferente del sitio de enlace ortostérico altamente conservado.

40 Los moduladores alostéricos positivos de los mGluRs han surgido recientemente como nuevas entidades farmacológicas que ofrecen esta atractiva alternativa. Varios compuestos han sido descritos como moduladores alostéricos positivos del mGluR2.

45 Los documentos 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 derivados de la fenil-sulfonamida, acetofenona, indanona, piridilmetil-sulfonamida y piridinona como moduladores alostéricos positivos del mGluR2. Ninguno de los compuestos descritos específicamente se relaciona estructuralmente con los compuestos de la invención.

50 El documento WO2007/104783 describe derivados de la 3-ciano-piridona 1,4-disustituidos que son moduladores alostéricos positivos de los receptores metabotrópicos del subtipo 2 ("mGluR2"). Los derivados de la 3-ciano-piridin-2-ona y su uso como antagonistas del mGluR2 también se describen en los documentos WO2006/030032 y WO2007/104783.

Se ha demostrado que dichos compuestos no activan ellos mismos el receptor. Más bien, permiten que el receptor produzca una respuesta máxima a una concentración de glutamato que por sí misma induce una respuesta mínima. El análisis mutacional ha demostrado inequívocamente que el enlace de los moduladores alostéricos positivos del

mGluR2 no se produce en el sitio ortostérico sino en un sitio alostérico situado entre la región transmembrana siete del receptor.

5 Los datos en animales sugieren que los moduladores alostéricos positivos del mGluR2 tienen efectos en modelos de ansiedad y psicosis similares a los obtenidos con los agonistas ortostéricos. Se ha demostrado que los moduladores alostéricos del mGluR2 son activos en el sobresalto potenciado por el miedo y en la hipertermia inducida por estrés en modelos de ansiedad. Además, se ha demostrado que dichos compuestos son activos en la inversión del trastorno inducido por anfetaminas de la inhibición por prepulso del efecto de sobresalto acústico en modelos de esquizofrenia (*J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, 318, 173-185; *Psychopharmacology* **2005**, 179, 271-283).

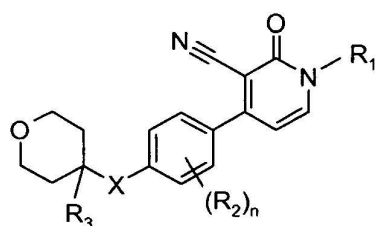
10 Recientes estudios en animales han revelado además que el modulador alostérico positivo selectivo del receptor de glutamato metabotrópico del subtipo 2 bifenil-indanona (BINA) bloquea un modelo de fármaco alucinógeno de psicosis, apoyando la estrategia de focalización en los receptores del mGluR2 para tratar la disfunción glutamatérgica en la esquizofrenia (*Mol. Pharmacol.* **2007**, 72, 447-484).

15 Los moduladores alostéricos positivos permiten la potenciación de la respuesta del glutamato, pero también se ha demostrado que potencian la respuesta a los agonistas ortostéricos del mGluR2, tales como LY379268 o DCG-IV. Estos datos proporcionan la evidencia para todavía otro enfoque terapéutico nuevo para tratar las enfermedades neurológicas y psiquiátricas mencionadas anteriormente que implican el mGluR2, que usaría una combinación de un modulador alostérico positivo del mGluR2 junto con un agonista ortostérico del mGluR2.

20 Los compuestos presentes se caracterizan por un resto central de piridina-2-ona sustituida en la posición 3 con ciano y en la posición 4 opcionalmente sustituida con un fenilo que a su vez está sustituido, en la posición 4, mediante un grupo de enlace con tetrahidropirano opcionalmente sustituido. Los compuestos presentes son potentes moduladores alostéricos positivos del mGluR2.

Descripción de la invención.

La invención se refiere a compuestos que tienen actividad moduladora del receptor 2 de glutamato metabotrópico. La presente invención proporciona un compuesto según la fórmula (I):

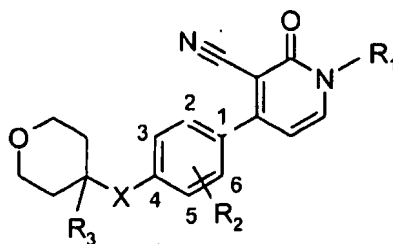






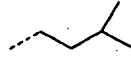

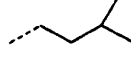

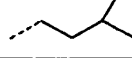

(I)

Incluyendo cualquiera de sus formas esteroquímicamente isoméricas, en la que:

- R₁ es un alquilo C₄₋₆ o alquilo C₁₋₃ sustituido con cicloalquilo C₃₋₇;
- R₂ es hidrógeno, halógeno o trifluorometilo;
- R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo;
- 30 - Z es O o NH;
- n es un número entero de valor 1 ó 2;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; con la condición de que el compuesto sea distinto de:



| --R₁ | R₂ | --R₃ | --X-- |
|---|----------------------|------------------------|---|
|  | H | --H |  |
|  | 2-F | --H |  |
|  | 2-F | --H |  |
|  | 3-F | --H |  |
|  | 3-Cl | --H |  |

5 La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de sus subgrupos para usarlo en el tratamiento o la prevención, en particular para el tratamiento, de un estado en un mamífero, incluyendo un humano, cuyo tratamiento o prevención está afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de un modulador alostérico del mGluR2, en particular un modulador alostérico positivo.

Un modo de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en la que R₁ es un alquilo C₄₋₆, en particular alquilo C₄₋₅, tal como por ejemplo 1-butilo, 2-metil-1-propilo o 3-metil-1-butilo; en particular 1-butilo o 3-metil-1-butilo.

10 Un modo de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en la que R₁ es un alquilo C₁₋₃ sustituido con cicoalquilo C₃₋₇, en particular ciclopropilmetilo o 2-(ciclopropil)-1-etilo, más particularmente ciclopropilmetilo.

Un modo de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquiera de sus subgrupos como se ha mencionado anteriormente en la presente memoria como modo realización, en la que R₂ es hidrógeno.

15 Un modo de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquiera de sus subgrupos como se ha mencionado anteriormente en la presente memoria como modo realización, en la que R₂ es un halógeno, en particular flúor o cloro.

20 Un modo de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquiera de sus subgrupos como se ha mencionado anteriormente en la presente memoria como modo realización, en la que R₂ es un trifluorometilo.

Un modo de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquiera de sus subgrupos como se ha mencionado anteriormente en la presente memoria como modo realización, en la que R₃ es hidrógeno.

25 Un modo de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquiera de sus subgrupos como se ha mencionado anteriormente en la presente memoria como modo realización, en la que R₃ es un alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo; en particular en la que R₃ es CH₂OH.

Un modo de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquiera de sus subgrupos como se ha mencionado anteriormente en la presente memoria como modo realización, en la que X es O.

30 Un modo de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquiera de sus subgrupos como se ha mencionado anteriormente en la presente memoria como modo realización, en la que X es NH.

35 Un modo de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquiera de sus subgrupos como se ha mencionado anteriormente en la presente memoria como modo realización, en la que n es 1.

Un modo de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquiera de sus subgrupos como se ha mencionado anteriormente en la presente memoria como modo realización, en la que n es 2.

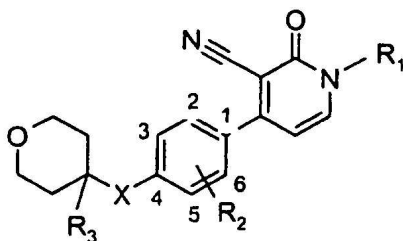
Un modo de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquiera de sus subgrupos como se ha mencionado anteriormente en la presente memoria como modo realización, en la que n es 1 y R₂ es distinto de hidrógeno y dicho R₂ está situado en posición meta- con respecto al resto de piridinona.

5 Un modo de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquiera de sus subgrupos como se ha mencionado anteriormente en la presente memoria como modo realización, en la que n es 1 y R₂ es distinto de hidrógeno y dicho R₂ está situado en posición orto- con respecto al resto de piridinona.

10 Un modo de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en la que R₁ es alquilo C₄₋₆, en particular 1-butilo o 3-metil-1-butilo; o alquilo C₁₋₃ sustituido con cicloalquilo C₃₋₇, en particular ciclopropilmetilo o 2-(ciclopropil)-1-etilo;

- R₂ es hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo;
- R₃ es hidrógeno;
- n es 1.

15 Un modo de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) elegidos entre,



| --R ₁ | R ₂ | --R ₃ | --X-- |
|------------------|-------------------|------------------|-------|
| | 3-F | --H | |
| | 3-Cl | --H | |
| | 3-CF ₃ | --H | |
| | 3-Cl | --H | |
| | 3-Cl | --H | |
| | 3-Cl | --H | |
| | 3-CF ₃ | --H | |

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

20 Como se usa en la parte anterior o en la parte posterior de la presente memoria, la notación alquilo C₁₋₃ como un grupo o un parte de un grupo define un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, 1-propilo y 1-metilo-1-etilo. Preferiblemente el alquilo C₁₋₃ representa metilo.

Como se usa en la parte anterior o en la parte posterior de la presente memoria, la notación alquilo C₁₋₄ como un grupo o un parte de un grupo define un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, 1-propilo, 1-metil-1-etilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo. Preferiblemente el alquilo C₁₋₄ representa metilo.

- 5 Como se usa en la parte anterior o en la parte posterior de la presente memoria, la notación alquilo C₄₋₆ como un grupo o un parte de un grupo define un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene de 4 a 6 átomos de carbono, tal como 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 1-pentilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 1-hexilo y similares. Preferiblemente el alquilo C₄₋₆ representa 1-butilo.

- 10 Como se usa en la parte anterior o en la parte posterior de la presente memoria, la notación alquilo C₄₋₅ como un grupo o un parte de un grupo define un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene 4 ó 5 átomos de carbono, tal como 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 1-pentilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo y similares.

Como se usa en la parte anterior o en la parte posterior de la presente memoria, la notación cicloalquilo C₃₋₇ define un radical hidrocarbonado cíclico saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Preferiblemente el cicloalquilo C₃₋₇ representa ciclopropilo.

- 15 Como se usa en la parte anterior o en la parte posterior de la presente memoria, la notación halo (o halógeno) es genérica para flúor, cloro, bromo y yodo.

- 20 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden usarse, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto aceptable farmacéuticamente. Todas las sales, sean farmacéuticamente aceptables o no, se incluyen en el ámbito de la presente invención.

- 25 Las sales farmacéuticamente aceptables se definen para comprender las formas salinas de adición de ácidos no tóxicos activos que los compuestos según la fórmula (I) son capaces de formar. Dichas sales se pueden obtener tratando la forma de base de los compuestos según la fórmula (I) con ácidos apropiados, por ejemplo ácidos inorgánicos, por ejemplo ácidos hidrácidos, en particular ácido clorhídrico o 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 masónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico y ácido pamóico.

- 30 Inversamente, dichas formas salinas ácidas se pueden convertir en la forma de base libre por tratamiento con la base adecuada.

- 35 Los compuestos según la fórmula (I) que contienen protones ácidos también se pueden convertir en su formas salinas básicas no tóxicas terapéuticamente activas por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas. Las formas salinas básicas apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, en particular sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, sales con bases orgánicas, por ejemplo las sales de benzatina, N-metil-D-glucamina e hibramiana y sales con aminoácidos, por ejemplo arginina y lisina.

Inversamente, dichas formas de sal básica se pueden convertir en sus formas de ácido libre por tratamiento con un ácido apropiado.

- 40 La formas de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) son las formas salinas farmacéuticamente preferidas de los compuestos de fórmula (I).

El termino solvato comprende las formas de adición de disolvente así como sus sales farmacéuticamente aceptables que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Ejemplos de dichas formas de adición de disolvente son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

- 45 Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoquímicamente isoméricas.

- 50 El término "formas estereoquímicamente isoméricas" como se usa en la parte anterior de la presente memoria define todas las formas isoméricas posibles que los compuestos de fórmula (I) pueden poseer. A menos que se indique o se mencione de otra forma, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastéromeros y enantiómeros de la estructura molecular base. Pero la invención también incluye cada una de las formas isoméricas individuales de la fórmula (I) y sus sales o solvatos, esencialmente libres, es decir asociadas con menos de 10%, preferiblemente menos de 5%, en particular menos de 2% y lo más preferiblemente menos que 1% de los otros isómeros. Por lo tanto, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica por ejemplo como (R), esto significa que el compuesto está esencialmente libre del isómero (S).

En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R- o S-; los sustituyentes sobre los radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener bien la configuración cis- o trans-.

Según las convenciones de la nomenclatura CAS, cuando dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida están presentes en un compuesto, se asigna un descriptor *R* o *S* (basándose en la regla de la secuencia Cahn-Ingold-Prelog) para el centro quiral con menor numeración, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica usando los descriptores relativos [*R**,*R**], donde *R** siempre se especifica como el centro de referencia y [*R**,*R**] indica los centros con la misma quiralidad y [*R**,*S**] indican los centros con quiralidad diferente. Por ejemplo, si el centro quiral con menor numeración en el compuesto tiene una configuración *S* y el segundo centro es *R*, el descriptor estereo sería especificado como *S*-[*R**, *S**]. Si se usan "α" y "β": la posición del sustituyente de mayor prioridad en el átomo de carbono asimétrico en el sistema del anillo que tiene el número menor en el anillo, está siempre arbitrariamente en la posición "α" del plano medio determinado por el sistema del anillo. La posición del sustituyente de mayor prioridad en los otros átomos de carbono asimétricos en el sistema del anillo (átomo del hidrógeno en los compuestos según la fórmula (I)) con respecto a la posición del sustituyente de mayor prioridad sobre el átomo de referencia se denomina "α", si está en el mismo lado del plano medio determinado por el sistema del anillo, o "β" si está en el otro lado del plano medio determinado por el sistema del anillo.

Siempre que se usa en la parte siguiente de la presente memoria el término "compuestos de fórmula (I)" o cualquiera de sus subgrupos, se considera que también incluye sus formas estereoquímicamente isoméricas, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos. De especial interés son aquellos compuestos de fórmula (I) que son estereoquímicamente puros.

En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se menciona con relación a un compuesto según la fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, bien naturalmente presentes o bien procedidos sintéticamente, bien con abundancia natural o bien en una forma enriquecida isotópicamente. En particular cuando se menciona el hidrógeno, se entiende que se refiere al ¹H, ²H, ³H o sus mezclas; cuando se menciona el carbono, se entiende que se refiere al ¹¹C, ¹²C, ¹³C, ¹⁴C o sus mezclas; cuando se menciona el nitrógeno, se entiende que se refiere al ¹³N, ¹⁴N, ¹⁵N o sus mezclas; cuando se menciona el oxígeno, se comprende que se refiere al ¹⁴O, ¹⁵O, ¹⁶O, ¹⁷O, ¹⁸O o sus mezclas; y cuando se menciona el flúor se comprende que se refiere al ¹⁸F, ¹⁹F o sus mezclas. Los compuestos según la invención también comprenden por lo tanto los compuestos con uno o más isótopos de uno o más elementos, y sus mezclas, incluyendo los compuestos radiactivos, también denominados compuestos radiomarcados, en los que uno o más átomos no radiactivos han sido reemplazados por uno de sus isótopos radiactivos. En particular, el átomo radiactivo se elige entre el grupo de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno y halógeno. Preferiblemente, el átomo radiactivo se elige entre el grupo de hidrógeno, carbono y halógeno. En particular, el isótopo radiactivo se elige entre el grupo de ³H, ¹¹C, ¹⁸F, ¹²²I, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br y ⁸²Br. Preferiblemente el isótopo radiactivo se elige entre el grupo de ³H, ¹¹C y ¹⁸F.

Siempre que se usa en la parte anterior o en la parte siguiente de la presente memoria que los sustituyentes se pueden elegir cada uno de ellos independientemente de una lista de definiciones, se entiende que todas las combinaciones posibles son químicamente posibles.

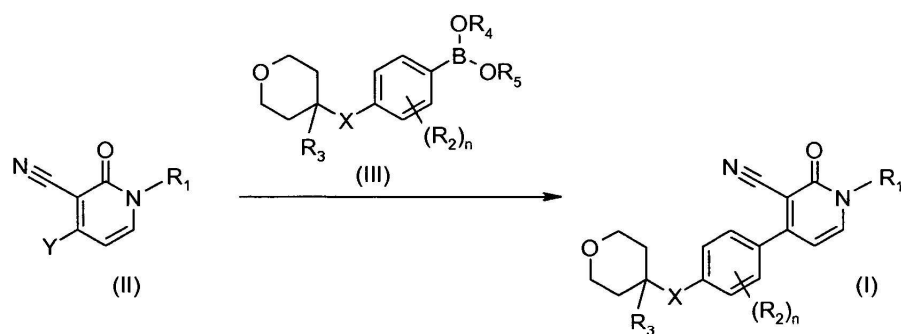
Las líneas dibujadas en los sustituyentes en los sistemas de anillo indican que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos adecuados del anillo.

En general, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según el siguiente procedimiento experimental 1.

Procedimiento experimental 1

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (II) en el que Y representa un grupo adecuado para el acoplamiento mediado por Pd con ácidos borónicos o ésteres borónicos, tales como, por ejemplo, un halógeno o triflato, con un intermedio de fórmula (III) en el que R₄ y R₅ representan hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o en el que R₄ y R₅ se pueden tomar juntos para formar por ejemplo el radical bivalente de fórmula -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-, según el esquema de reacción (1). La reacción se puede realizar en un disolvente adecuado inerte con respecto a la reacción, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, o mezclas de disolventes inertes, tales como, por ejemplo, 1,4-dioxano/DMF, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, NaHCO₃ o Na₂CO₃ acuosos, un catalizador adecuado, tal como por ejemplo un catalizador con complejo de Pd tal como, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentar la mezcla de reacción a 150°C con irradiación de microondas, durante por ejemplo 10 minutos. En el Esquema de Reacción (1), todas las variables se definen como en la fórmula (I) o como se han definido anteriormente.

Esquema de Reacción (1)



Los compuestos de fórmula (I) y algunos de los intermedios en la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico. Las formas isoméricas estereoquímicamente puras de dichos compuestos y dichos intermedios se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los diastereoisómeros se pueden separar por métodos físicos, tales como recrystalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo distribución en contracorriente, cromatografía líquida quiral y métodos similares. Los enantiómeros se pueden obtener a partir de mezclas racémicas primero convirtiendo dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados, tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereoméricos; separando a continuación dichas mezclas de sales o compuestos diastereoméricos mediante, por ejemplo, cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo cromatografía líquida y métodos similares; y finalmente, convirtiendo dichas sales o compuestos diastereoméricos separados en los correspondientes enantiómeros. Las formas isoméricas estereoquímicamente puras también se pueden obtener a partir de formas isoméricas estereoquímicamente puras de los intermedios y materiales iniciales apropiados, con tal de que las reacciones intervinientes transcurran de forma estereoespecífica.

Una forma alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) y de los intermedios implica cromatografía líquida o cromatografía de SCF (fluidos supercríticos, por sus iniciales en inglés: supercritical fluid), en particular usando una fase quiral estacionaria.

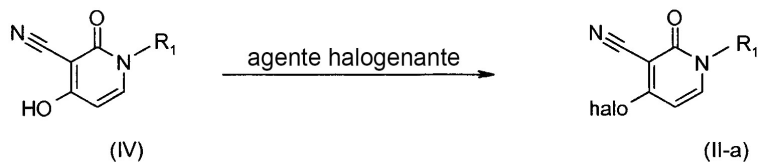
Algunos de los intermedios y de los materiales iniciales son compuestos conocidos y se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar según procedimientos conocidos en la técnica.

Los intermedios también se pueden preparar mediante los procedimientos experimentales 2 a 11 siguientes.

Procedimiento experimental 2

Los intermedios de fórmula (II) en los que Y representa halógeno, estando representados dichos intermedios por la fórmula (II-a), se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (IV) con un agente halogenante adecuado, tal como, por ejemplo, P(=O)Br₃. La reacción se puede realizar en un disolvente adecuado inerte para la reacción, tal como, por ejemplo, DMF, a una temperatura moderadamente elevada, tal como, por ejemplo, 110°C. En el Esquema de Reacción (3) todas las variables se definen como en la fórmula (I).

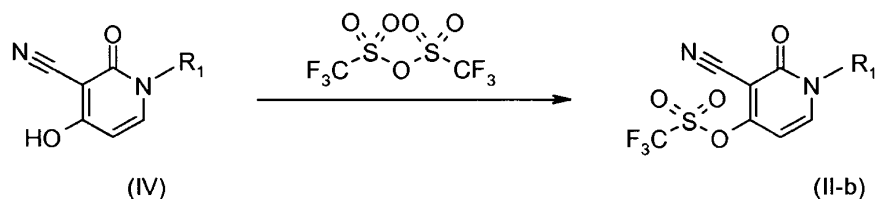
Esquema de Reacción (2)



Procedimiento experimental 3

Los intermedios de fórmula (II) en los que Y representa triflato, estando representados dichos intermedios por la fórmula (II-b), se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (IV) con anhídrido triflico (también denominado anhídrido trifluorometanosulfónico) según el esquema de reacción (4). La reacción se puede realizar en un disolvente adecuado inerte para la reacción, tal como, por ejemplo, diclorometano, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, piridina, a una temperatura baja, tal como, por ejemplo, -78°C. En el esquema de reacción (2) todas las variables son como se han definido en la fórmula (I).

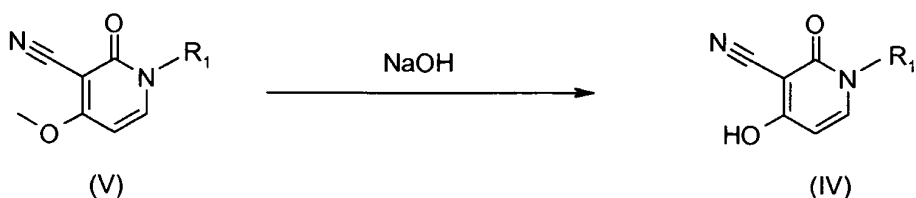
Esquema de reacción (3)



Procedimiento experimental 4

- 5 Los intermedios de la fórmula (IV) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (V) con un reactivo adecuado para la escisión del metil éter, tal como, por ejemplo, NaOH, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, agua, a una temperatura moderadamente alta, tal como, por ejemplo, 100°C. En el esquema de reacción (4), todas las variables se definen como en la fórmula (I).

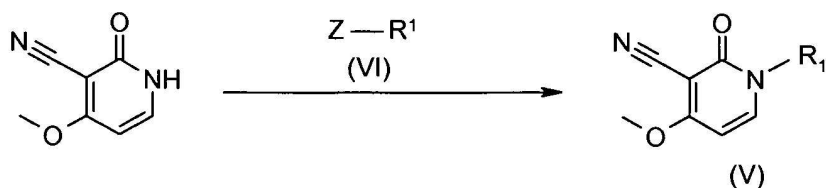
Esquema de reacción (4)



Procedimiento experimental 5

- 10 Los intermedios de fórmula (V) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica haciendo reaccionar el 4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo disponible comercialmente con un agente alquilante de fórmula (VI), tal como, por ejemplo, el bromuro de ciclopropilmetilo, según el esquema de reacción (5). La reacción se puede realizar en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, acetonitrilo, usando una base adecuada, tal como, por ejemplo, K₂CO₃, y, opcionalmente, una sal de yoduro, tal como, por ejemplo KI, a una temperatura moderadamente elevada, tal como, por ejemplo, 120°C. En el esquema de reacción (5), todas las variables son como se han definido en la fórmula (I) y Z es un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, halógeno, por ejemplo, bromo.
- 15

Esquema de reacción (5)

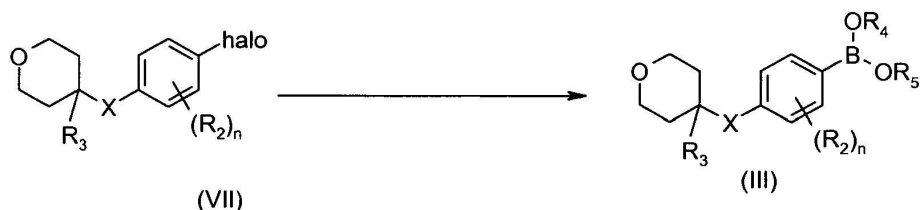


20 Procedimiento experimental 6

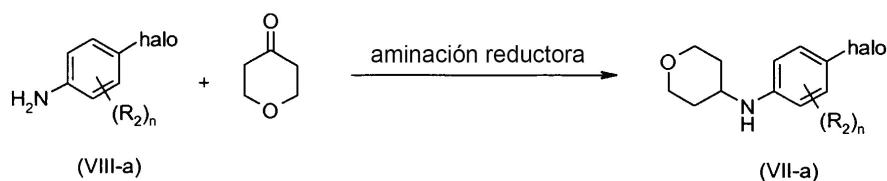
- Los intermedios de la fórmula (III) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (VII) en el que halo representa cloro, bromo o yodo, con una fuente de boro adecuada, tal como, por ejemplo, bis(pinacolato)diboro, en presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de paladio, tal como, por ejemplo, dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), según el esquema de reacción (6). La reacción se puede realizar en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, diclorometano, en presencia de una sal adecuada, tal como, por ejemplo, acetato de potasio, a una temperatura moderadamente elevada, tal como, por ejemplo, 110°C, durante por ejemplo 16 horas.
- 25

- Alternativamente, los intermedios de fórmula (III) también se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica de intercambio de metal-halógeno y subsiguiente reacción con una fuente de boro adecuada a partir de los intermedios de fórmula (VII) con un compuesto organolítico, tal como, por ejemplo, n-butil-litio, a una temperatura moderadamente baja, tal como, por ejemplo, -40°C, en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, THF, seguido por reacción subsiguiente con una fuente de boro adecuada, tal como, por ejemplo, trimetoxiborano.
- 30

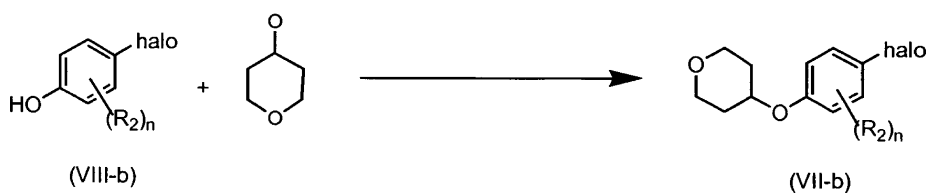
En el esquema de reacción (6), todas las variables se definen como en la fórmula (I), y R₄ y R₅ son como se han definido anteriormente en la presente memoria.

Esquema de reacción (6)Procedimiento experimental 7

5 Los intermedios de fórmula (VII) en los que X representa NH y R₃ representa hidrógeno, estando representados dichos intermedios por la fórmula (VII-a), se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica haciendo reaccionar un intermedio de anilina de fórmula (VIII-a) con tetrahidro-4h-piran-4-ona según el esquema de reacción (7). La reacción se puede realizar en presencia de un agente de reducción adecuado, tal como por ejemplo, hidruro de sodio, en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, 1,2-dicloroetano, a temperatura moderadamente baja, tal como, por ejemplo 25°C durante por ejemplo 3 días. En el esquema de reacción (7) todas las variables se definen como en la fórmula (I) y halo puede ser cloro, bromo o yodo.

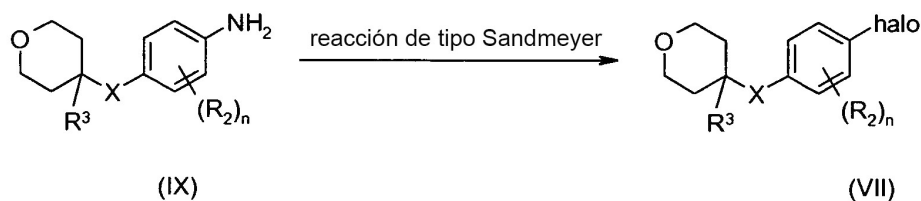
Esquema de reacción (7)Procedimiento experimental 8

15 Los intermedios de fórmula (VII) en los que X representa O y R₃ representa hidrógeno, estando representados dichos intermedios por la fórmula (VII-b), se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica haciendo reaccionar un intermedio de fenol de fórmula (VIII-b) con tetrahidro-4-piranol según el esquema de reacción (8). La reacción se puede realizar en presencia de una fosfina, tal como por ejemplo trifenilfosfina, y un agente de acoplamiento adecuado para acoplamientos del tipo Mitsunobu, tal como por ejemplo, azodicarboxilato de di-terc-butilo, en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, diclorometano, a temperatura moderadamente baja, tal como, por ejemplo 25°C durante por ejemplo 2 horas. En el esquema de reacción (8) todas las variables se definen como en la fórmula (I) y halo puede ser cloro, bromo o yodo.

Esquema de reacción (8)Procedimiento experimental 9

25 Los intermedios de fórmula (VII) también se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica a partir de un intermedio similar a la anilina de fórmula (IX) mediante una reacción del tipo Sandmeyer según el esquema de reacción (9). En el esquema de reacción (9) todas las variables se definen como en la fórmula (I) y halo puede ser cloro, bromo o yodo.

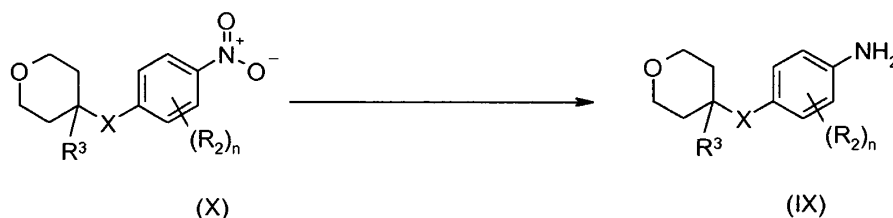
Esquema de reacción (9)



Procedimiento experimental 10

Los intermedios de fórmula (IX) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica a partir de una intermedio nitro de fórmula (X) por reducción del grupo nitro a la función amina por procedimientos conocidos en la técnica, tal como hidrogenación catalítica o el uso de cloruro de zinc (II) dihidrato como agente reductor, según el esquema de reacción (10). En el esquema de reacción (10) todas las variables son como se han definido en la fórmula (I) y halo puede ser cloro, bromo o yodo.

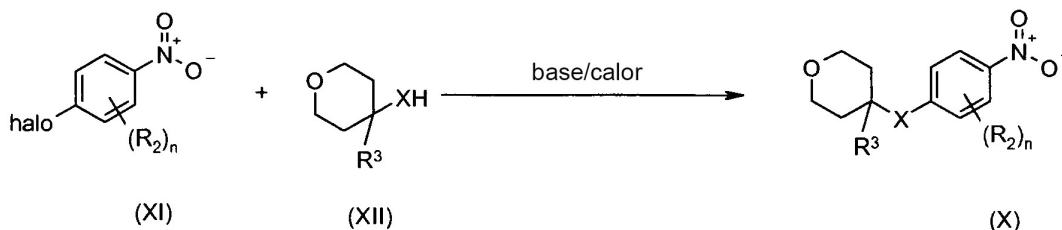
Esquema de reacción (10)



Procedimiento experimental (11)

Los intermedios de fórmula (X) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XI) con un intermedio de tetrahidropiraniolo adecuado de fórmula (XII), tal como, por ejemplo, tetrahidro-4-piranol, según el esquema de reacción (11). La reacción se puede realizar en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a temperatura moderadamente elevada, tal como, por ejemplo, 140°C, durante por ejemplo 16 horas. En el esquema de reacción (11) todas las variables se definen como en la fórmula (I) y halo puede ser cloro, bromo o yodo.

Esquema de reacción (11)



20 Farmacología

Los compuestos proporcionados por esta invención son moduladores alostéricos positivos de los receptores de glutamato metabotrópico, en particular son moduladores alostéricos positivos del mGluR2. Los compuestos de la presente invención no parecen enlazarse al sitio de reconocimiento del glutamato, el sitio del ligando ortostérico, sino a un sitio alostérico en la región transmembrana siete del receptor. En presencia de glutamato o un antagonista del mGluR2, los compuestos de esta invención aumentan la respuesta del mGluR2. Se espera que los compuestos proporcionados en esta invención tengan su efecto en el mGluR2 en virtud de su capacidad para aumentar la respuesta de dichos receptores a los agonistas del glutamato o del mGluR2, aumentando la respuesta del receptor. Por lo tanto, la presente invención se refiere a un compuesto según la presente invención para usarlo como medicina, así como a la utilización de un compuesto según la invención o una composición farmacéutica según la invención para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de un estado en un mamífero, incluyendo un humano, cuyo tratamiento o prevención cual está afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos del mGluR2, en particular sus moduladores alostéricos positivos. La presente invención también se refiere a un compuesto según la presente invención o una composición farmacéutica según la invención para usarlo en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento, de un estado en un mamífero, incluyendo un humano, cuyo tratamiento o

prevención está afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores del mGluR2, en particular sus moduladores alostéricos positivos. La presente invención también se refiere a un compuesto según la presente invención o una composición farmacéutica según la invención para el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de un estado en un mamífero, incluyendo un humano, cuyo tratamiento o prevención está afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos del mGluR2, en particular sus moduladores alostéricos positivos.

Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto según la invención o una composición farmacéutica según la invención para la elaboración de un medicamento para el tratamiento, la prevención, la mejora, el control o la reducción del riesgo de varios trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato en un mamífero, incluyendo un humano, cuyo tratamiento o prevención está afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos positivos del mGluR2.

Cuando se dice que la invención se refiere al uso de un compuesto o composición según la invención para la elaboración de un medicamento, por ejemplo para el tratamiento de un mamífero, se entiende que dicho uso debe ser interpretado en algunas jurisdicciones como un método para, por ejemplo, el tratamiento de un mamífero que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad de un compuesto o una composición según la invención.

En particular, los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato incluyen uno o más de los siguientes estados o enfermedades: trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como, por ejemplo, déficits cerebrales subsiguientes a injerto y cirugía de revascularización coronaria, ataque, isquemia cerebral, trauma de la médula espinal, trauma craneal, hipoxia perinatal, paro cardíaco, daño neuronal hipoglucémico, demencia (incluyendo demencia inducida por SIDA), enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, daño ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos, espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad muscular, incluyendo temblores, epilepsia, convulsiones, migraña (incluyendo el dolor de cabeza tipo migraña), incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, abandono de sustancias (incluyendo sustancias tales como, por ejemplo, opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno obsesivo-compulsivo), trastornos del estado de ánimo (incluyendo depresión, manía, trastornos bipolares), neuralgia trigeminal, pérdida de audición, tinnitus, degeneración macular del ojo, émesis, edema pulmonar, dolor (incluyendo estados agudos y crónicos, pánico severo, pánico intratable, pánico neuropático y pánico post-traumático), disquinesia tardía, trastornos del sueño (incluyendo narcolepsia), déficit de atención/trastorno de hiperactividad y trastornos de la conducta.

En particular, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención, en particular para el tratamiento, de un trastorno del sistema nervioso central elegido entre el grupo de los trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, trastornos de personalidad, trastornos relacionados con sustancias, trastornos de la alimentación, trastornos del estado de ánimo, migraña, epilepsia o trastornos convulsivos, trastornos de la infancia, trastornos cognitivos, neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia.

Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de ansiedad elegido entre el grupo de la agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (abreviado generalmente como GAD por sus iniciales en inglés: generalizad anxiety disorder), trastorno obsesivo-compulsivo (abreviado generalmente como OCD por sus iniciales en inglés: obsessive-compulsive disorder), trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático (abreviado generalmente como PTSD por sus iniciales en inglés: posttraumatic stress disorder), fobia social y otras fobias.

Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno psicótico elegido entre el grupo de la esquizofrenia, el trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico inducido por sustancias.

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

Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con una sustancia elegido entre el grupo de abuso del alcohol, dependencia del alcohol, retirada del alcohol, delirio por retirada del alcohol, trastorno psicótico inducido por el alcohol, dependencia de las anfetaminas, retirada de las anfetaminas, dependencia de la cocaína, retirada de la cocaína, dependencia de la nicotina, retirada de la nicotina, dependencia de los opioides y retirada de los opioides.

Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la alimentación elegido entre el grupo de la anorexia nerviosa y la bulimia nerviosa.

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

Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es la migraña.

5 Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es la epilepsia o un trastorno convulsivo elegido entre el grupo de la epilepsia no convulsiva generalizada, epilepsia convulsiva generalizada, estado epiléptico pequeño mal, estado epiléptico gran mal, epilepsia parcial con o sin alteraciones de conciencia, espasmos infantiles, epilepsia parcial continua y otras formas de epilepsia.

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

10 Preferiblemente, 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 del VIH, demencia debida a la enfermedad de Huntington, demencia debida a la enfermedad de Parkinson, demencia debida a la enfermedad de Alzheimer, demencia persistente inducida por una sustancia y deficiencia cognitiva leve.

De los trastornos mencionados anteriormente, el tratamiento de la ansiedad, esquizofrenia, migraña, depresión y epilepsia son de particular importancia.

15 Hasta el día de hoy, la cuarta edición del documento *Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) de la American Psychiatric Association proporciona una herramienta de diagnóstico para la identificación de los trastornos descritos en la presente memoria. Los expertos en la técnica reconocerán que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos descritos en la presente memoria y que estos evolucionan con los progresos médicos y científicos.

20 Debido a que dichos moduladores alostéricos positivos del mGluR2, incluyendo los compuestos de fórmula (I), aumentan la respuesta del mGluR2 al glutamato, es una ventaja que los métodos de la presente memoria usen glutamato endógeno.

25 Debido a que dichos moduladores alostéricos positivos del mGluR2, incluyendo los compuestos de fórmula (I), aumentan la respuesta del mGluR2 a los agonistas, se entiende que la presente invención se extiende al tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato mediante la administración de una cantidad eficaz de un modulador alostérico positivo del mGluR2, incluyendo los compuestos de fórmula (I), en combinación con un agonista del mGluR2.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más fármacos distintos en el tratamiento, la prevención, el control, la mejora o la reducción del riesgo de enfermedades o estados para los que los compuestos de fórmula (I) o los otros fármacos pueden tener utilidad, cuando la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cada uno de los fármacos solo.

30 **Composiciones farmacéuticas**

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad eficaz de un compuesto según la invención, en particular un compuesto según la fórmula (I), incluyendo una de sus formas estereoquímicamente isoméricas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

35 Los compuestos según la invención, en particular los compuestos según la fórmula (I), incluyendo una de sus formas estereoquímicamente isoméricas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, o cualquiera de sus subgrupos o combinaciones, se puede formular en varias formas farmacéuticas con propósitos de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones empleadas habitualmente para la administración sistemática de fármacos.

40 Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, una cantidad eficaz de un compuesto particular, opcionalmente en forma de sal, como ingrediente activo se combina mezclado íntimamente con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, cuyo vehículo o diluyente puede tomar una gran variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son adecuadas en formas de dosificación unitarias, en particular para administración por vía oral, 45 rectal, percutánea, inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, en la preparación de composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico habitual tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tal como, por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o vehículos sólidos tal como, por ejemplo, almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglomerantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad de administración, se prefiere la administración oral, y los comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas en cuyo caso se usan obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo comprenderá generalmente agua estéril, al menos en una gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo para ayudar a la solubilidad. Se pueden preparar disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprenda disolución salina, 50 disolución de glucosa o una mezcla de disolución salina y glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. 55

También se incluyen preparaciones en forma sólida que están previstas para convertirlas, inmediatamente antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, cuyos aditivos no introducen un efecto perjudicial 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 se pueden administrar de varias formas, por ejemplo como parches transdérmicos, como una pipeta *spot-on* o como un ungüento.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en una forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria, como se usa en la presente memoria, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas para la dosificación unitaria, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de dichas formas de dosificación unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o revestidos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y sus múltiples segregados.

La dosis exacta y la frecuencia de administración depende del compuesto de fórmula (I) particular usado, el estado particular que está siendo tratado, la gravedad del estado que está siendo tratado, la edad, el peso, el sexo, la extensión del trastorno y el estado físico general del paciente particular así como otra medicación que el individuo puede estar tomando, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede ser disminuida o aumentada dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá de 0,05 a 99% en peso, preferiblemente de 0,1 a 70% en peso, más preferiblemente de 0,1 a 50% en peso del ingrediente activo y, de 1 a 99,95% en peso, preferiblemente de 30 a 99,9% en peso, más preferiblemente de 50 a 99,9% en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en el peso total de la composición.

Como ya se ha mencionado, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos según la invención y otro u otros fármacos en el tratamiento, la prevención, el control, la mejora o la reducción del riesgo de enfermedades o estados para los que los compuestos de la fórmula (I) o los otros fármacos pueden tener utilidad, así como el uso de dicha composición en la elaboración de un medicamento. La presente invención también se refiere a una combinación de un compuesto según la presente invención y un agonista ortostérico del mGluR2. La presente invención también se refiere a un producto que comprende (a) un compuesto según la presente invención, una de sus sales farmacéuticamente aceptable o uno de sus solvatos, y (b) un agonista ortostérico del mGluR2, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de un estado en un mamífero, incluyendo un humano, cuyo tratamiento o prevención está afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos del mGluR2, en particular los moduladores alostéricos del mGluR2 positivos. Los fármacos diferentes de dicha combinación o producto se pueden combinar en una única preparación junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar pero sin limitar el alcance de la presente invención.

Parte experimental

En los siguientes ejemplos se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de esta invención. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales iniciales se obtienen a partir de suministradores comerciales y se usan sin purificación adicional. Específicamente, se pueden usar las siguientes abreviaturas en los ejemplos y a través de la memoria descriptiva.

| | |
|-------------------|---|
| DMC | diclorometano |
| DMF | dimetilformamida |
| Et ₂ O | dielil éter |
| EtOAc | acetato de etilo |
| g | gramos |
| HPLC | Cromatografía Líquida de Alta Resolución |
| LCMS | Cromatografía Líquida-Espectrometría de Masas |
| MeOH | metanol |

| | |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| MHz | megahercios |
| ml | mililitros |
| min | minutos |
| mmol | milimoles |
| Pd(PPh ₃) ₄ | tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) |
| THF | tetrahidrofurano |

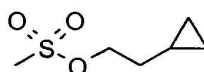
Todas las referencias a la salmuera se refieren a una disolución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados Celsius). Todas las reacciones se realizaron en atmósfera inerte a temperatura ambiente, a menos que se indique lo contrario.

5 Las reacciones asistidas por microondas se realizaron en un reactor monomodo: reactor de microondas Emrys™ Optimizer (Personal Chemistry A. B., actualmente Biotage) o en un reactor multimodo: MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.).

A.- Preparación de los intermedios

Ejemplo A.1

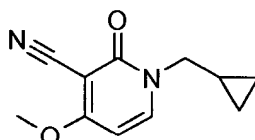
2-ciclopropil-etil éster del ácido metanosulfónico (intermedio 1)



10 A una disolución de 2-ciclopropil-etanol (15,1 g, 175,3 mmoles) y trietilamina (48,6 ml, 350,6 mmoles) en diclorometano (300 ml) a 0°C, se le añadió cloruro de metanosulfonilo (20,35 ml, 262,9 mmoles) gota a gota y la mezcla se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y se separaron las fases. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío para dar el **intermedio 1** bruto (100%) usado sin purificación adicional.

Ejemplo A.2

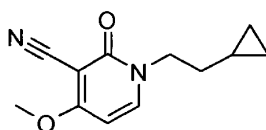
1-Ciclopropilmetil-4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo (intermedio 2)



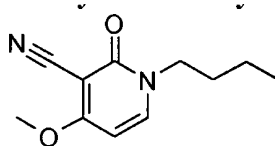
20 A una disolución de 4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo (12,2 g, 81,48 mmoles) en acetonitrilo (250 ml) se le añadió bromometil-ciclopropano (11 g, 81,48 mmoles) y carbonato de potasio (22,48 g, 162,9 mmoles) y la mezcla se calentó a 110°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró el sólido. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo bruto resultante se trituró a continuación con dietil éter para dar el **intermedio 2** puro (15,72 g, 94%) como un sólido blanco.

Ejemplo A.3

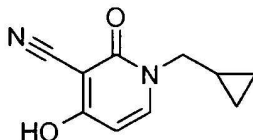
25 1-(2-Ciclopropil-etil)-4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo (intermedio 3)



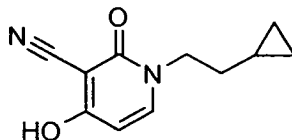
30 A una disolución de 4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo (19,81 g, 131,98 mmoles) en acetonitrilo (520 ml) se le añadió el **intermedio 1** (34,36 g, 171,57 mmoles) y carbonato de potasio (56,73 g, 410,3 mmoles) y la mezcla se calentó a 105°C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró el sólido. El filtrado se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM a DCM/EtOAc hasta 20% como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a vacío para dar el **intermedio 3** puro (13,18 g, 46%).

Ejemplo A.4**1-Butil-4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo (intermedio 4)**

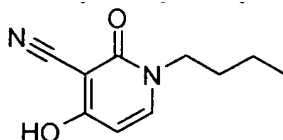
5 A una disolución de 4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo (20 g, 133 mmoles) en acetonitrilo (800 ml) se le añadió 1-bromobutano (15,8 g, 146 mmoles) y carbonato de potasio (36,7 g, 266 mmoles) y la mezcla se calentó a 110°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró el sólido. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo bruto resultante se trituró a continuación con dietil éter para dar el **intermedio 4** puro (27.39 g, >99%) como un sólido blanco.

Ejemplo A.5**10 1-Ciclopropilmetil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo (intermedio 5)**

15 Se añadió el **intermedio 2** (15,7 g, 76,8 mmoles) a temperatura ambiente a una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (300 ml) y THF (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 140°C (temperatura del baño de aceite) durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el THF se evaporó casi por completo a vacío. La fase acuosa se enfrió a 0°C y se acidificó por adición de HCl 2N, ajustando el pH a aproximadamente 3, momento en el que precipitó un sólido blanco. El sólido se filtró, se lavó con Et₂O y se secó a vacío para dar el **intermedio 5** como un sólido blanco (10,44 g, 71%) que se usó sin purificación adicional.

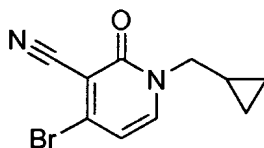
Ejemplo A.6**1-(2-Ciclopropil-etil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo (intermedio 6)**

20 Se añadió el **intermedio 3** (13,18 g, 60,4 mmoles) a temperatura ambiente a una disolución acuosa 0,5N de hidróxido de sodio (221 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110°C (temperatura del baño de aceite) durante 12 horas. La mezcla se enfrió a 0°C y se acidificó por adición de HCl 2N, ajustando el pH a aproximadamente 3, momento en el que precipitó un sólido blanco. El sólido se filtró, se lavó con Et₂O y se secó a vacío para dar el **intermedio 6** como un sólido blanco (11,24 g, 91%) que se usó sin purificación adicional.

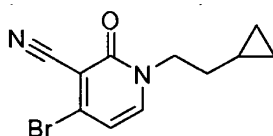
Ejemplo A.7**1-Butil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo (intermedio 7)**

30 Se añadió el **intermedio 4** (27,39 g, 133 mmoles) a temperatura ambiente a una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (500 ml) y THF (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110°C (temperatura del baño de aceite) durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a vacío hasta que el volumen se redujo a aproximadamente 250 ml. La fase acuosa se enfrió entonces a 0°C y se acidificó por adición de HCl 2N, ajustando el pH a aproximadamente 3, momento en el que precipitó un sólido blanco. El sólido se filtró, se lavó con Et₂O y se secó a vacío para dar el **intermedio 7** como un sólido blanco (25 g, 98%) que se usó sin purificación adicional.

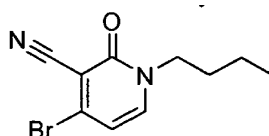
35

Ejemplo A.8**4-Bromo-1-ciclopropilmetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-carbonitrilo (intermedio 8)**

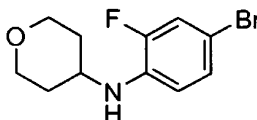
5 A una disolución del **intermedio 5** (10,4 g, 54,67 mmoles) en DMF (250 ml) se le añadió oxibromuro de fósforo (III) (31,3 g, 109,3 mmoles) y la mezcla se calentó a 110°C durante 1,5 horas. Después de enfriar en un baño de hielo, la disolución se repartió entre agua y EtOAc. Después de tres extracciones con EtOAc, las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a vacío para dar el **intermedio 8** (8,83 g, 64%).

10 Ejemplo A.9**4-Bromo-1-(2-ciclopropil-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo (intermedio 9)**

15 A una disolución del **intermedio 6** (6,0 g, 29,37 mmoles) en DMF (150 ml) se le añadió oxibromuro de fósforo (III) (16,84 g, 58,75 mmoles) y la mezcla se calentó a 110°C durante 3 horas. Después de enfriar en un baño de hielo, la disolución se repartió entre agua y EtOAc. Después de tres extracciones con EtOAc, las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a vacío para dar el **intermedio 9** (7,0 g, 89%).

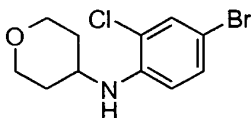
Ejemplo A.10**20 4-Bromo-1-butil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo (intermedio 10)**

25 A una disolución del **intermedio 7** (39 g, 203 mmoles) en DMF (600 ml) se le añadió oxibromuro de fósforo (III) (116 g, 406 mmoles) y la mezcla se calentó a 110°C durante 1,5 horas. Después de enfriar en un baño de hielo, la disolución se repartió entre agua y EtOAc. Después de tres extracciones con EtOAc, las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a vacío para dar el **intermedio 10** (36,7 g, 72%).

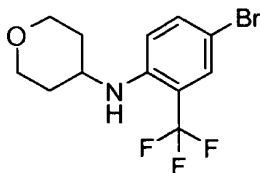
Ejemplo A.11**(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina (intermedio 11)**

30 Una mezcla de 4-bromo-2-fluoro-fenilamina (1 g, 5,26 mmoles), tetrahidro-4H-piran-4-ona (0,73 ml, 7,89 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,66 g, 7,89 mmoles) en 1,2-dicloroetano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. La almohadilla de tierra de diatomeas se lavó con diclorometano. Los filtrados combinados se lavaron con NaHCO₃ (disolución acuosa saturada), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto así obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM a DCM/MeOH (NH₃) hasta 5%). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el **intermedio 11** como un aceite amarillo (1,44 g, 100%).

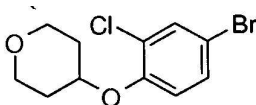
35

Ejemplo A.12**(4-Bromo-2-cloro-fenil)-(tetrahidro-piran-4-il)amina (intermedio 12)**

5 Una mezcla de 4-bromo-2-cloro-fenilamina (4 g, 19,37 mmoles), tetrahidro-4*H*-piran-4-ona (2,69 ml, 29,05 mmoles), tamices moleculares de 4Å secados en horno (2 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (6,12 g, 29,05 mmoles) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. La almohadilla de tierra de diatomeas se lavó con diclorometano. Los filtrados combinados se lavaron con NaHCO₃ (disolución acuosa saturada), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto así obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM a DCM/MeOH (NH₃) hasta 5%). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el **intermedio 12** como un aceite marrón (4,83 g, 86%).

Ejemplo A.13**(4-Bromo-2-trifluorometil-fenil)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina (intermedio 13)**

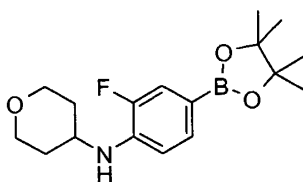
15 Una mezcla de 4-bromo-2-trifluorometil-fenilamina (0,88 g, 3,66 mmoles), tetrahidro-4*H*-piran-4-ona (0,5 ml, 5,49 mmoles), tamices moleculares de 4Å secados en horno (1 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,15 g, 5,49 mmoles) en 1,2-dicloroetano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. La almohadilla de tierra de diatomeas se lavó con diclorometano. Los filtrados combinados se lavaron con NaHCO₃ (disolución acuosa saturada), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto así obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM a DCM/MeOH (NH₃) hasta 5%). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el **intermedio 13** como un aceite amarillo (1,11 g, 99%).

Ejemplo A.14**4-(4-Bromo-2-cloro-fenoxi)-tetrahidro-pirano (intermedio 14).**

25 Una mezcla de 4-bromo-2-cloro-fenol (4 g, 19,28 mmoles), tetrahidro-4piranol (2,20 ml, 23,13 mmoles) y trifenilfosfina sobre soporte polimérico (17,29 g, 39,29 mmoles; comprado en Argonaut, con una carga de 2,23 mmoles/g) se puso en suspensión en diclorometano (230 ml) y luego se enfriaron a 0°C. Se añadió azadicarboxilato de di-terc-butilo (6,65 g, 28,92 mmoles) en porciones y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La resina se filtró y se lavó con diclorometano. Los filtrados combinados se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto así obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM a DCM/MeOH (NH₃) hasta 2%). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el **intermedio 14** como un aceite incoloro (5,38 g, 95%).

Ejemplo A.15

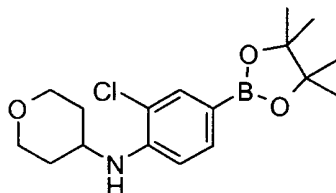
35 **[2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-(tetrahidro-piran-4-il)amina (intermedio 15)**



- 5 A una disolución del **intermedio 11** (0,7 g, 2,55 mmoles) en 1,4-dioxano (4,5 ml) y DMF (0,5 ml) se le añadió bis(pinacolato)diboro (0,77 g, 3,06 mmoles) y acetato de potasio (0,75 g, 7,65 mmoles). La mezcla se desgasificó y a continuación se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II) con DCM (1:1) (0,062 g, 0,07 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 10 minutos con irradiación de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierras diatomeas. La almohadilla de tierra de diatomeas se lavó con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a vacío para dar el **intermedio 15** boronato (100%) como un producto bruto que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo A.16

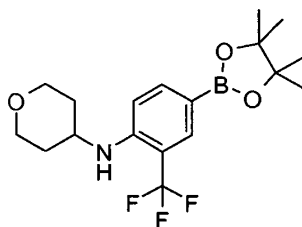
- 10 **[2-Cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-(tetrahidropiran-4-il)-amina (intermedio 16)**



- 15 A una disolución del **intermedio 12** (2 g, 6,88 mmoles) en 1,4-dioxano (10,8 ml) y DMF (1,2 ml) se le añadió bis(pinacolato)diboro (2,09 g, 8,25 mmoles) y acetato de potasio (2,02 g, 20,64 mmoles). La mezcla se desgasificó y a continuación se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II) con DCM (1:1) (0,16 g, 0,2 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 10 minutos con irradiación de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierras diatomeas. La almohadilla de tierra de diatomeas se lavó con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a vacío para dar el **intermedio 16** boronato (100%) como un producto bruto que se usó sin purificación adicional.

20 Ejemplo A.17

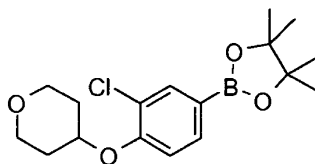
- (Tetrahidropiran-4-il)-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2-trifluorometil-fenil]-amina (intermedio 17)**



- 25 A una disolución del **intermedio 13** (1,11 g, 3,42 mmoles) en 1,4-dioxano (4,5 ml) y DMF (0,5 ml) se le añadió bis(pinacolato)diboro (1,04 g, 4,1 mmoles) y acetato de potasio (1,00 g, 10,26 mmoles). La mezcla se desgasificó y a continuación se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II) con DCM (1:1) (0,083 g, 0,1 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 10 minutos con irradiación de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierras diatomeas. La almohadilla de tierra de diatomeas se lavó con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a vacío para dar el **intermedio 17** boronato (100%) como un producto bruto que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo A.18

- 4-[2-Cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenoxi]-tetrahidro-pirano (intermedio 18)**



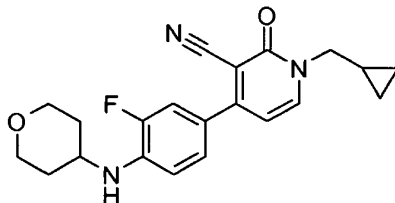
- 35 A una disolución del **intermedio 14** (2 g, 6,85 mmoles) en 1,4-dioxano (10,8 ml) y DMF (1,2 ml) se le añadió bis(pinacolato)diboro (2,01 g, 8,23 mmoles) y acetato de potasio (2,01 g, 20,55 mmoles). La mezcla se desgasificó y a continuación se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II) con DCM (1:1) (0,16 g, 0,2

5 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 10 minutos con irradiación de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierras diatomeas. La almohadilla de tierra de diatomeas se lavó con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a vacío para dar el **intermedio 18** boronato (100%) como un producto bruto que se usó sin purificación adicional.

B.- Preparación de los compuestos finales.

Ejemplo B.1

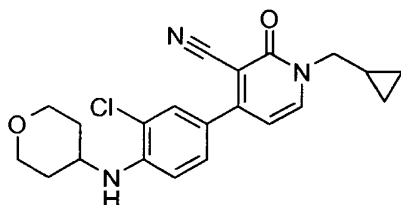
1-Ciclopropilmetil-4-[3-fluoro-4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil]-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo (compuesto 1)



10 A una disolución del **intermedio 15** (0,8 g, 2,55 mmoles) en 1,4-dioxano (3 ml) y una disolución saturada de Na₂CO₃ (3 ml) se le añadió el **intermedio 8** (0,58 g, 2,31 mmoles). La disolución resultante se desgasificó usando una corriente de nitrógeno y a esto se le añadió Pd(PPh₃)₄ (0,26 mg, 0,23 mmoles). La mezcla de reacción se irradió a continuación con microondas en un tubo sellado a 150°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción resultante
15 enfriada se diluyó a continuación con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de tierras diatomeas. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó a continuación por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM a DCM/EtOAc hasta 30% como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el **compuesto 1** (0,241 g, 30%).

Ejemplo B.2

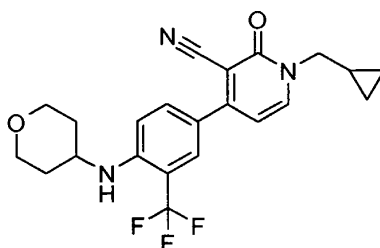
20 **1-Ciclopropilmetil-4-[3-cloro-4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil]-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo (compuesto 2)**



25 A una disolución del **intermedio 16** (0,57 g, 1,7 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml) y una disolución saturada de Na₂CO₃ (2 ml) se le añadió el **intermedio 8** (0,43 g, 1,7 mmoles). La disolución resultante se desgasificó usando una corriente de nitrógeno y a esto se le añadió Pd(PPh₃)₄ (0,19 mg, 0,17 mmoles). La mezcla de reacción se irradió a continuación con microondas en un tubo sellado a 150°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción resultante enfriada se diluyó a continuación con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de tierras diatomeas. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó a continuación por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM a DCM/EtOAc hasta 30% como eluyente). Las
30 fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el **compuesto 2** (0,103 g, 16%).

Ejemplo B.3

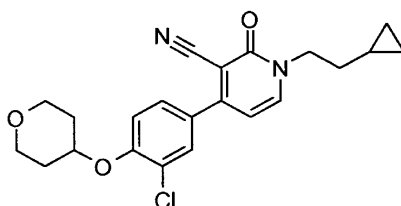
1-Ciclopropilmetil-2-oxo-4-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-3-trifluorometil-fenil]-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo (compuesto 3)



5 A una disolución del **intermedio 17** (0,63 g, 1,69 mmoles) en 1,4-dioxano (3 ml) y una disolución saturada de Na₂CO₃ (3 ml) se le añadió el **intermedio 8** (0,42 g, 1,69 mmoles). La disolución resultante se desgasificó usando una corriente de nitrógeno y a esto se le añadió Pd(PPh₃)₄ (0,19 mg, 0,17 mmoles). La mezcla de reacción se irradió a continuación con microondas en un tubo sellado a 150°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción resultante enfriada se diluyó a continuación con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de tierras diatómicas. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó a continuación por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM a DCM/EtOAc hasta 30% como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el **compuesto 3** (0,59 g, 9%).

Ejemplo B.4

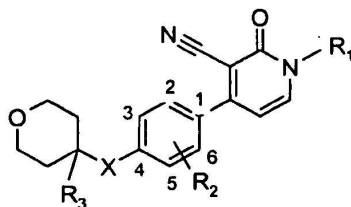
10 **4-[3-cloro-4-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-fenil]-1-(2-ciclopropil-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo (compuesto 4)**



15 A una disolución del **intermedio 18** (0,57 g, 1,7 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml) y una disolución saturada de Na₂CO₃ (2 ml) se le añadió el **intermedio 9** (0,45 g, 1,7 mmoles). La disolución resultante se desgasificó usando una corriente de nitrógeno y a esto se le añadió Pd(PPh₃)₄ (0,19 mg, 0,17 mmoles). La mezcla de reacción se irradió a continuación con microondas en un tubo sellado a 150°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción resultante enfriada se diluyó a continuación con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de tierras diatómicas. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó a continuación por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM a DCM/EtOAc hasta 30% como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el **compuesto 4** (0,108 g, 17%).

20 En la tabla 1 se recogen los compuestos de fórmula (I) que se prepararon según uno de los ejemplos anteriores (ejemplo N^o).

Tabla 1



| Co.n o. | Exp . no. | --R ₁ -- | R ₂ | --R ₃ -- | --X-- |
|------------|--------------|---------------------|-------------------|---------------------|-------|
| 1 | B1 | | 3-F | --H | |
| 2 | B2 | | 3-Cl | --H | |
| 3 | B3 | | 3-CF ₃ | --H | |
| 4 | B4 | | 3-Cl | --H | |
| 5 | B4 | | 3-Cl | --H | |
| 6 | B1 | | 3-Cl | --H | |
| 7 | B3 | | 3-CF ₃ | --H | |

C.- Parte analítica

Las medidas por HPLC se realizaron usando un HP 1100 de Agilent Technologies que comprende una bomba (cuaternaria o binaria) con un desgasificador, un automuestreador, un horno en columna, un detector con red de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los respectivos métodos a continuación. El flujo de la columna se dividió a un detector de EM. El detector de EM estaba configurado con una fuente de ionización por electropulverización. Se uso nitrógeno como gas nebulizador. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. La adquisición de los datos se realizó con el programa MassLynx-Openlynx.

Método 1

Además del procedimiento general: se realizó el análisis por HPLC en fase inversa con un cartucho XDB-C18 (1,8 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilen, con un caudal de 1 ml/min a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas fueron: 90% de A (0,5 g/l de disolución de acetato de amonio), 5% de B (acetonitrilo), 5% de C (metanol) a 50% de B y 50% de C en 6,5 minutos. El volumen de la inyección fue de 2 µl. Se recogieron espectros de masas de alta resolución (tiempo de vuelo, TOF) solo en modo de ionización positiva barriendo de 100 a 750 en 0,5 segundos usando un tiempo de retención de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue de 2,5 kV y el voltaje del cono fue de 20 V. La sustancia patrón para la calibración de masa fija fue leucina-encefalina.

Método 2

Además del procedimiento general: se realizó el análisis por HPLC en fase inversa con una columna ACE-C18 (3,0 µm, 4,6 x 30 mm) de Advanced Chromatography Technologies, con un caudal de 1,5 ml/min a 40°C. Las condiciones de gradiente usadas fueron: 80% de A (0,5 g/l de disolución de acetato de amonio), 10% de B (acetonitrilo), 10% de C (metanol) a 50% de B y 50% de C en 6,5 minutos, a 100% de B a 7 minutos y equilibrado a las condiciones iniciales a 7,5 minutos hasta 9.0 minutos. El volumen de la inyección fue de 5 µl. Se recogieron espectros de masas de alta resolución (tiempo de vuelo, TOF) solo en modo de ionización positiva barriendo de 100 a 750 en 0,5 segundos usando un tiempo de retención de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue de 2,5 kV para el modo de ionización positiva y el voltaje del cono fue de 20 V. La sustancia patrón para la calibración de masa fija fue leucina-encefalina.

Determinación del punto de fusión

Las determinaciones del punto de fusión se realizaron con un aparato Mettler FP62.

Tabla 2: Datos analíticos (R_t significa el tiempo de retención en minutos; (MH)⁺ significa la masa protonada del compuesto (base libre).

| Comp. N° | Punto de fusión (°C) | (MH) ⁺ | R _t (min) | Método LCMS |
|----------|----------------------|-------------------|----------------------|-------------|
| 1 | 249,5 | 368 | 3,56 | 1 |
| 2 | se descompone | 384 | 3,81 | 1 |
| 3 | se descompone | 418 | 4,17 | 1 |
| 4 | se descompone | 399 | 4,26 | 1 |
| 5 | nd | 401 | 4,58 | 1 |
| 6 | > 300 | 398 | 4,20 | 1 |
| 7 | Nd | 432 | 4,44 | 1 |

30 nd = no determinado

D. Ejemplos farmacológicos

Los compuestos proporcionados en la presente invención son moduladores alostéricos positivos del mGluR2. Estos compuestos parecen potenciar las respuestas del glutamato enlazándose a un sitio alostérico distinto del sitio de enlace del glutamato. La respuesta del mGluR2 a una concentración de glutamato aumenta cuando los compuestos de la fórmula (I) están presentes. Se espera que los compuestos de fórmula (I) tengan su efecto esencialmente al mGluR2 en virtud de su capacidad para aumentar la función del receptor. El comportamiento de los moduladores alostéricos positivos analizados en el mGluR2 usando el método de ensayo de enlace al [³⁵S]GTPγS descrito a continuación y que es adecuado para la identificación de dichos compuestos y más particularmente los compuestos según la fórmula (I) se muestran en la tabla 3.

40 Ensayo de enlace al [³⁵S]GTPγS

El ensayo de enlace al [³⁵S]GTPγS es un ensayo basado en la membrana funcional usado para estudiar la función del receptor acoplado a la proteína G (GPCR) mediante el que se mide la incorporación de una forma no hidrolizable del GTP, [³⁵S]GTPγS (guanosina 5'-trifosfato, marcado con el emisor gamma ³⁵S). La subunidad γ de la proteína G cataliza el intercambio de guanosina 5'-difosfato (GDP) por guanosina trifosfato (GTP) y por activación del GPCR por un antagonista, [³⁵S]GTPγS, se incorpora y no puede ser escindido para continuar el ciclo de intercambio (Harper (1998) *Current Protocols in Pharmacology* 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.). La cantidad de incorporación de [³⁵S]GTPγS radiactivo es una medida directa de la actividad de la proteína G y, por lo tanto, se puede determinar la actividad del agonista. Los receptores del mGluR2 se acoplan preferentemente a la proteína Gγi, un acoplamiento preferencial para este método, y por lo tanto se usa ampliamente para estudiar la activación de los receptores del mGluR2, tanto en líneas celulares recombinantes como 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). En la presente memoria se describe el uso del ensayo al [³⁵S]GTPγS usando membranas de células transfectadas con el receptor del mGluR2 humano y adaptado de Schaffhauser *et al.* ((2003) *Molecular Pharmacology* 4: 798-810) para la detección de las propiedades de modulación alostérica positiva (PAM, por sus iniciales en inglés: positive allosteric modulation) de los compuestos de esta invención.

Preparación de la membrana

Se cultivaron células CHO hasta preconfluencia y se estimularon con butirato 5mM durante 24 horas antes de lavarlas en PBS y, a continuación, se recogieron por raspado en tampón de homogenización (tampón de Tris-HCl 50mM, pH 7,4, 4°C). Los lisados celulares se homogenizaron brevemente (15 s) usando un homogenizador Ultraturax. El homogenizado se centrifugó a 23.500 xg durante 10 minutos y se retiró el sobrenadante. El precipitado se volvió a poner en suspensión en Tris-HCl 5mM, pH 7,4 y se centrifugó de nuevo (30.000 xg, 20 minutos, 4°C). El precipitado final se volvió a poner en suspensión en HEPES 50mM, pH 7,4 y se almacenó a -80°C en alícuotas apropiadas antes de su uso. La concentración de proteína se determinó por el método de Bradford (Bio-Rad, Estados Unidos) con albúmina de suero bovino como patrón.

Ensayo de enlace al [³⁵S]GTPγS

La medida de la actividad moduladora alostérica positiva del mGluR2 de los compuestos de ensayo en membranas que contienen mGluR2 humano se realizó usando membranas congeladas que se descongelaron y se homogenizaron brevemente antes de la pre-incubación en microplacas de 96 pozos (15 μg/pozo de ensayo, 30 minutos, 30°C) en disolución tampón de ensayo (HEPES 50mM, pH 7,4, NaCl 100mM, MgCl₂ 3mM, GDP 50μM y saponina 10 μg/ml), aumentando las concentraciones de modulador alostérico positivo (de 0,3nM a 50μM) y bien con una concentración mínima predeterminada de glutamato (ensayo PAM) o bien sin glutamato añadido. Para el ensayo PAM, las membranas se pre-incubaron con glutamato a la concentración EC₂₅, es decir la concentración que da 25% de la respuesta máxima del glutamato, según los datos publicados (Pin *et al.* (1999) *Eur. J. Pharmacol.* 375: 277-294. Después de adición de [³⁵S]GTPγS (0,1 nM, f. c.) para obtener un volumen de reacción total de 200 μl, las microplacas se agitaron brevemente y a continuación se incubaron para permitir la incorporación del [³⁵S]GTPγS durante la activación (30 minutos, 30°C). La reacción se detuvo mediante filtración a vacío rápida sobre placas filtrantes de fibra de vidrio (placas filtrantes Unifilter de 96 pozos GF/B, Perkin-Elmer, Downers Grove, Estados Unidos) usando una cosechadora de cultivo celular en placa de 96 pozos (Filtermate, Perkin-Elmer, Estados Unidos), y a continuación lavándolo tres veces con 300 μl de disolución tampón (Na₂PO₄·2H₂O 10mM, NaH₂PO₄·H₂O 10mM, pH = 7,4) enfriada en hielo. A continuación, los filtros se secaron al aire y se añadieron en cada pozo 40 μl de cóctel para medidas por centelleo líquido (Microscint-O), y se midió el [³⁵S]GTPγS enlazado a la membrana en un lector de centelleo en placa de 96 pozos (Top-Count, Perkin-Elmer, Estados Unidos). El enlace no específico del [³⁵S]GTPγS se determinó en presencia de GTP 10μM frío. Cada curva se realizó al menos una vez usando una muestra duplicada por cada punto y a 11 concentraciones.

Análisis de los datos

Las curvas de concentración-respuesta de compuestos representativos de la presente invención en presencia de EC₂₅ de glutamato agonista del mGluR2 para determinar la modulación alostérica positiva (PAM) se generaron usando el programa Prism GraphPad (Graph Pad Inc., San Diego, Estados Unidos). Las curvas se ajustaron a una ecuación lógica de cuatro parámetros ($Y = \text{Valor Inferior} + (\text{Valor Superior} - \text{Valor Inferior}) / (1 + 10^{-(\text{Log EC}_{50} - X) * \text{Pendiente}})$) que permite la determinación de los valores de EC₅₀. La EC₅₀ es la concentración de un compuesto que produce una potenciación semi-máxima de la respuesta del glutamato. Esta se calcula restando las respuestas máximas del glutamato en presencia de una concentración totalmente saturante de un modulador alostérico positivo de la respuesta del glutamato en ausencia del modulador alostérico positivo. La concentración que produce efectos semimáximos se calcula entonces como la EC₅₀.

Tabla 3: Datos farmacológicos para los compuestos según la invención

Los compuestos se ensayaron en presencia de agonista del mGluR2, glutamato a una concentración EC₂₅ predeterminada, para determinar la modulación alostérica positiva (GTPγS-PAM). Los valores mostrados son la media de valores duplicados de 11 curvas de respuesta-concentración, para al menos un experimento. Todos los

compuestos de ensayo presentaban un valor de pEC_{50} ($-\log EC_{50}$) de más de 5,0. Se calcula que el error de la determinación de un valor de pEC_{50} para un único experimento es de aproximadamente 0,3 unidades logarítmicas.

| Compuesto Nº | pEC_{50} (GTP γ S-hR2 PAM) |
|--------------|-------------------------------------|
| 1 | Aproximadamente 6 |
| 2 | 6,17 |
| 3 | 5,91 |
| 4 | 6,55 |
| 5 | 6,79 |
| 6 | 6,66 |
| 7 | 6,36 |

E.- Ejemplos de composición

5 El "ingrediente activo" tal y como se usa en estos ejemplos se refiere a un compuesto final de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, los solvatos y sus formas estereoquímicamente isoméricas.

Los ejemplos típicos de formulaciones de la invención son:

1.- Comprimidos

| | | |
|----|-----------------------|-----------|
| | Ingrediente activo | 5 a 50 mg |
| | Fosfato dicálcico | 20 mg |
| 10 | Lactosa | 30 mg |
| | Talco | 10 mg |
| | Estearato de magnesio | 5 mg |
| | Almidón de patata | 200 mg |

15 En este ejemplo, el ingrediente activo puede ser sustituido por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de los ejemplos.

2.- Suspensión

Una suspensión acuosa para administración oral se prepara de forma que cada ml contiene de 1 a 5 mg de uno de los compuestos activos, 50 mg de carboximetilcelulosa sódica, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

20 3.- Inyectable

Una composición parenteral se prepara agitando 1,5% en peso del ingrediente activo de la invención en 10% en volumen de propilenglicol en agua.

4.- Ungüento

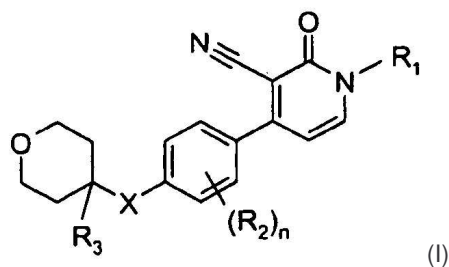
| | | |
|----|---------------------|--------------|
| | Ingrediente activo | 5 a 1.000 mg |
| 25 | Alcohol estearílico | 3 g |
| | Lanolina | 5 g |
| | Petróleo blanco | 15 g |
| | Agua hasta | 100 g |

30 En este ejemplo, el ingrediente activo puede ser sustituido por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de los ejemplos.

Las variaciones razonables no deben considerarse como fuera del alcance de la invención. Es evidente que la invención descrita en la presente memoria puede ser variada de muchas formas por los expertos en la técnica.

REIVINDICACIONES

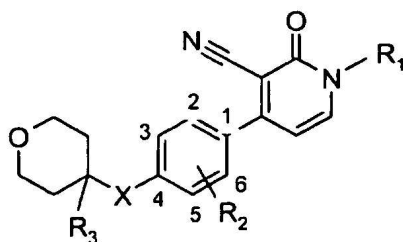
1.- Un compuesto de fórmula:



incluyendo cualquiera de sus formas estereoquímicamente isoméricas, en la que:

- 5
- R₁ es alquilo C₄₋₆ o alquilo C₁₋₃ sustituido con cicloalquilo C₃₋₇;
 - R₂ es hidrógeno, halógeno o trifluorometilo;
 - R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo;
 - X es O o NH;
 - n es un número entero con valor 1 ó 2;

10 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, siendo dicho compuesto distinto de:



| --R ₁ | R ₂ | --R ₃ | --X-- |
|------------------|----------------|------------------|-------|
| | H | --H | |
| | 2-F | --H | |
| | 2-F | --H | |
| | 3-F | --H | |
| | 3-Cl | --H | |

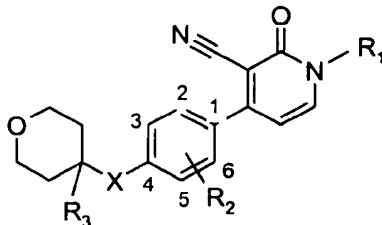
15 2.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ es 1-butilo o 3-metil-1-butilo; o en el que R₁ es ciclopropilmetilo o 2-(ciclopropil)-1-etilo.

3.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R₃ es CH₂OH.

4.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que n es 1 y R₂ es distinto de hidrógeno, y dicho R₂ está situado en posición meta- con respecto al resto piridinona.

5.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ es 1-butilo, 3-metil-1-butilo, ciclopropilmetilo o 2-(ciclopropil)-1-etilo; R₂ es hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo; R₃ es hidrógeno; y n es 1.

6.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se elige entre:



| --R ₁ | R ₂ | --R ₃ | --X-- |
|------------------|-------------------|------------------|-------|
| | 3-F | --H | |
| | 3-Cl | --H | |
| | 3-CF ₃ | --H | |
| | 3-Cl | --H | |
| | 3-Cl | --H | |
| | 3-Cl | --H | |
| | 3-CF ₃ | --H | |

5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

7.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso como medicina.

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

10 9.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición farmacéutica según la reivindicación 8 para el tratamiento o la prevención de un estado en un mamífero, incluyendo un humano, cuyo tratamiento o prevención está afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de un modulador alostérico positivo del mGluR2.

15 10.- El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición farmacéutica según la reivindicación 8 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un estado en un mamífero, incluyendo un humano, cuyo tratamiento o prevención está afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de un modulador alostérico positivo del mGluR2.

20 11.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición farmacéutica según la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central elegido entre el grupo de los trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, trastornos de personalidad, trastornos relacionados con sustancias, trastornos de la alimentación, trastornos del estado de ánimo, migraña, epilepsia o trastornos convulsivos, trastornos de la infancia, trastornos cognitivos, neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia.

25 12.- Un compuesto según la reivindicación 11, en el que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de ansiedad, elegido entre el grupo de la agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (GAD), trastorno obsesivo-compulsivo (OCD), trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático (PTSD), fobia social y otras fobias; o

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

5 en el que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de personalidad elegido entre el grupo de trastorno de personalidad obsesivo-compulsivo y trastorno esquizoide y esquizotípico; o

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

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

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

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

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

en el que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la infancia, por ejemplo déficit de atención/trastorno de hiperactividad; o

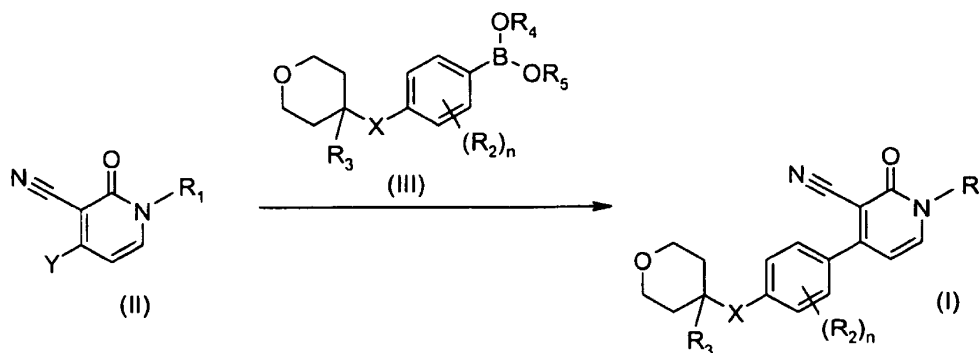
25 en el que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo elegido entre el grupo del delirio, delirio persistente inducido por una sustancia, demencia, demencia debida a la enfermedad del VIH, demencia debida a la enfermedad de Huntington, demencia debida a la enfermedad de Parkinson,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

en el que el trastorno del sistema nervioso central se elige entre el grupo de la ansiedad, la esquizofrenia, la migraña, la depresión y la epilepsia.

30 13.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en combinación con un agonista ortostérico del mGluR2 para su uso en el tratamiento o la prevención de un estado según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 en un mamífero, incluyendo un humano.

14.- Un procedimiento para preparar un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por:

35 a) hacer reaccionar un intermedio de fórmula (II) en el que Y representa un grupo adecuado para el acoplamiento mediado por Pd con ácidos borónicos o ésteres borónicos, con un intermedio de fórmula (III) en el que R₄ y R₅ representan hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o en el que R₄ y R₅ se pueden tomar juntos para formar el radical bivalente de fórmula -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-, en un disolvente adecuado inerte con respecto a la reacción, en presencia de una base adecuada y un catalizador adecuado en condiciones térmicas



siendo R₁, R₂, R₃, X y n como se han definido en la reivindicación 1;

40 o, si se desea, convertir además los compuestos de fórmula (I) entre ellos según transformaciones conocidas en las técnicas; o además, si se desea, convertir los compuestos de fórmula (I) en una sal de adición ácida no tóxica

terapéuticamente activa por tratamiento con un ácido o, inversamente, convertir la forma de sal de adición ácida en la base libre por tratamiento con álcali; o, si se desea, preparar sus formas estereoquímicamente isoméricas.