



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 966**

51 Int. Cl.:
C07D 213/64 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08802103 .5**
96 Fecha de presentación : **12.09.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2200985**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.06.2010**

54 Título: **4-(Aрил-x-fenil)-1H-piridin-2-onas 1,3-disustituidas.**

30 Prioridad: **14.09.2007 EP 07116388**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.10.2011

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;
Duvey, Guillaume, Albert, Jacques;
Lutjens, Robert, Johannes y
Finn, Terry, Patrick**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 365 966 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

4-(Aрил-x-fenil)-1H-piridin-2-onas 1,3-disustituidas.

Campo del Invento

5 El presente invento se refiere a nuevos derivados de piridinona que son moduladores alostéricos positivos del subtipo 2 de receptores metabotrópicos de glutamato ("mGluR2") y que son útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con una disfunción por glutamato y de enfermedades en que está implicado el subtipo mGluR2 de receptores metabotrópicos. El invento también se dirige a composiciones farmacéu-
10 ticas que comprenden dichos compuestos, a procedimientos para preparar dichos compuestos y composiciones, y a dichos compuestos para uso en la prevención o tratamiento de enfermedades y trastornos neurológicos y psiquiátricos en que está implicado mGluR2.

Fundamento del invento

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

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

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

El glutamato activa los mGluRs a través de la unión al gran dominio extracelular amino-terminal del receptor, aquí llamado el sitio de unión ortostérico. Esta unión provoca en el receptor un cambio conformacional que da lugar a la activación de la proteína G y las vías de señalización intracelulares.

25 El subtipo mGluR2 está negativamente acoplado a la adenilato ciclasa a través de la activación de la proteína G α i, y su activación conduce a la inhibición de la liberación de glutamato en la sinapsis. En el sistema nervioso central (CNS; del inglés, central nervous system), los receptores mGluR2 son abundantes, principalmente a lo largo del córtex, regiones talámicas, el bulbo olfatorio accesorio, el hipocampo, la amígdala, el núcleo caudado-putamen y el núcleo accumbens.

30 Se mostró en pruebas clínicas que la activación de mGluR2 era eficaz para tratar trastornos de ansiedad. Además, se mostró que la activación de mGluR2 era eficaz en diversos modelos animales, lo que representaba un posible nuevo planteamiento terapéutico para el tratamiento de la esquizofrenia, la epilepsia, la adicción/dependencia de drogas, la enfermedad de Parkinson, el dolor, trastornos del sueño y la enfermedad de Huntington.

35 Hasta la fecha, la mayoría de las herramientas farmacológicas disponibles que se centran en mGluRs son ligandos ortostéricos que activan varios miembros de la familia ya que son compuestos estructuralmente análogos al glutamato.

Una nueva senda para desarrollar compuestos selectivos que actúen en mGluRs es identificar compuestos que actúen a través de mecanismos alostéricos, modulando el receptor por unión a un sitio diferente del sitio de unión ortostérico muy conservado.

40 Recientemente han surgido moduladores alostéricos positivos de mGluRs como nuevos elementos farmacológicos que ofrecen esta atractiva alternativa. Se han descrito varios compuestos como moduladores alostéricos positivos de mGluR2. En los Documentos WO2004/092135 (NPS & Astra Zeneca), WO2004/018386, WO2006/014918 y WO2006/015158 (Merck), WO2001/56990 (Eli Lilly) y WO2006/030032 (Addex & Janssen Pharmaceutica) se describen, respectivamente, derivados de fenilsulfonamida, acetofenona, indanona, piridilmetilsulfonamida y piridinona como moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Ninguno de los compuestos específicamente ahí descritos está estructuralmente relacionado con los compuestos del presente invento.

45 Se demostró que dichos compuestos no activan el receptor por sí mismos. En vez de ello, permiten que el receptor produzca una respuesta máxima a una concentración de glutamato que provoca por sí una respuesta mínima. Un análisis mutacional ha demostrado inequívocamente que la unión de moduladores alostéricos positivos de mGluR2 no tiene lugar en el sitio ortostérico sino en un sitio alostérico situado dentro de la región de siete dominios transmembranales del receptor.

50 Datos sobre animales están sugiriendo que los moduladores alostéricos positivos de mGluR2 ejercen efectos en modelos de ansiedad y psicosis, similares a los obtenidos con agonistas ortostéricos. Se mostró que los moduladores alostéricos de mGluR2 son activos en el sobresalto potenciado por el miedo y en modelos de ansiedad con hi-

pertermia provocada por estrés. Además, se mostró que dichos compuestos son activos en la inversión de la hiperlocomoción provocada por ketamina o anfetamina y en la inversión de la alteración, provocada por anfetamina, de la inhibición prepulso de los modelos de esquizofrenia con efecto de sobresalto acústico (J. Pharmacol. Exp. Ther. **2006**, 318, 173-185; Psychopharmacology **2005**, 179, 271-283).

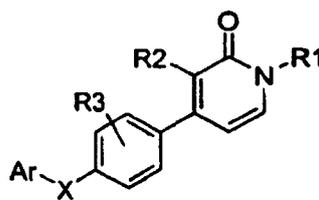
- 5 Recientes estudios con animales revelan además que la 2-bifenil-indanona (BINA), un modulador alostérico positivo selectivo del subtipo 2 de receptores metabotrópicos de glutamato, bloquea un modelo de psicosis por drogas alucinógenas, lo que apoya la estrategia de dirigirse a receptores mGluR2 para tratar la disfunción glutamatérgica en la esquizofrenia (Mol. Pharmacol. **2007**, 72, 477-484).

- 10 Los moduladores alostéricos positivos permiten la potenciación de la respuesta al glutamato, pero se ha mostrado también que potencian la respuesta a agonistas ortostéricos de mGluR2, tales como LY379268 y DCG-IV. Estos datos proporcionan evidencia de aún otro nuevo planteamiento terapéutico para tratar las anteriormente mencionadas enfermedades neurológicas y psiquiátricas en que está implicado mGluR2, en el que se usaría una combinación de un modulador alostérico positivo de mGluR2 junto con un agonista ortostérico de mGluR2.

- 15 Los compuestos del presente invento son superiores a los compuestos descritos en la solicitud EP nº 07103654 ya que muestran una mayor potencia *in vitro* y una farmacocinética *in vivo* mejorada, particularmente niveles cerebrales potenciados.

Descripción detallada del invento

El presente invento se refiere a compuestos que tienen actividad de modulador del receptor 2 metabotrópico de glutamato, compuestos que tienen la Fórmula (I)



(I)

- 20 y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en que
- R¹ es alquilo C₁₋₆; o alquilo C₁₋₃ sustituido con cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, o fenilo sustituido con halo, trifluorometilo o trifluorometoxilo;
- R² es halo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo;
- 25 R³ es hidrógeno o halo;
- X es O, S, SO, SO₂ o CF₂; y
- Ar es fenilo no sustituido; piridinilo no sustituido; o fenilo o piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₃, alcóxido C₁₋₃, trifluorometilo, hidroxialquilo C₁₋₃ y (CH₂)_n-CO₂H, en que n = 0, 1 o 2; y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, con tal de que, cuando R³ sea 2'-flouro, Ar no sea entonces 3-piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₃.

- 30 En una realización, el invento se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una forma estereoquímicamente isómera del mismo, en que
- R¹ es 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 3-metil-1-butilo, (ciclopropil)metilo o 2-(ciclopropil)-1-etilo;
- R² es cloro o trifluorometilo;
- 35 R³ es hidrógeno, cloro o fluoro;
- X es O; y
- Ar es piridinilo sustituido con al menos un metilo, o fenilo sustituido con COOH o hidroxialquilo C₁₋₃; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 En una realización, el invento se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una forma estereoquímicamente isómera del mismo, en que
- R¹ es 1-butilo, 3-metil-1-butilo, (ciclopropil)metilo o 2-(ciclopropil)-1-etilo;

R² es cloro;

R³ es cloro o fluoro;

X es O; y

5 Ar es 2-metilpiridin-4-ilo, 2-metilpiridin-3-ilo o 2,6-dimetilpiridin-4-ilo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el invento se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una forma estereoquímicamente isómera del mismo, en que

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

R² es cloro;

10 R³ es 3'-cloro o 3'-fluoro;

X es O; y

Ar es 2-metilpiridin-4-ilo, 2-metilpiridin-3-ilo o 2,6-dimetilpiridin-4-ilo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 La anotación alquilo C₁₋₃ como grupo o 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 o 1-metiletilo.

La anotación alquilo C₁₋₆ como grupo o parte de un grupo define un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, 1-propilo, 1-metiletilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 3-metil-1-butilo, 1-pentilo, 1-hexilo o similar.

20 La anotación cicloalquilo C₃₋₇ define un radical hidrocarbonado cíclico saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

La anotación halo o halógeno como grupo o parte de un grupo es genérica para fluoro, cloro, bromo y yodo.

25 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de Fórmula (I) son aquéllas en que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables pueden también hallar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, sean farmacéuticamente aceptables o no, están incluidas en el ámbito del presente invento.

30 Se define que las sales farmacéuticamente aceptables comprenden las formas de sales por adición de ácido, atóxicas y terapéuticamente activas, que los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) pueden formar. Se pueden obtener dichas sales al tratar la forma de base de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) con ácidos apropiados, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos hidrohálicos, en particular ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; y ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido hidroxiaacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, 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 pamoico.

35 Por el contrario, dichas formas de sal pueden ser convertidas en la forma de base libre por tratamiento con una base apropiada.

40 Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) que contienen protones ácidos pueden ser también convertidos en sus formas de sales por adición de base, atóxicas y terapéuticamente activas, por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sales por adición de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, en particular las sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, las sales con bases orgánicas, por ejemplo, las sales de benzatrina, N-metil-D-glucamina e hibramina, y las sales con aminoácidos, por ejemplo, con arginina y lisina.

Por el contrario, dichas formas de sal pueden ser convertidas en las formas de ácido libre por tratamiento con un ácido apropiado.

45 El término "solvato" comprende las formas por adición de disolvente, así como las sales de las mismas, que los compuestos de Fórmula (I) pueden formar. Por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares son ejemplos de dichas formas por adición de disolvente.

50 La expresión "formas estereoquímicamente isómeras", como se utilizó anteriormente, define todas las posibles formas isómeras que pueden poseer los compuestos de Fórmula (I). A menos que se mencione o indique otra cosa, la denominación química de compuestos representa la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente

isómeras, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. El invento también abarca cada una de las formas isómeras individuales de los compuestos de Fórmula (I) y sus sales y solvatos, sustancialmente libre de los otros isómeros, es decir, asociada con menos del 10%, preferiblemente menos del 5%, en particular menos del 2% y muy preferiblemente menos del 1%, de los otros isómeros. De este modo, por ejemplo, cuando un compuesto de Fórmula (I) se especifica como (R), significa que el compuesto está sustancialmente exento del isómero (S). Los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes sobre radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración cis o trans.

Seguendo las convenciones de la nomenclatura del CAS, cuando en un compuesto están presentes dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida, se asigna un elemento descriptivo R o S (basándose en la regla de secuencias de Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral de numeración más baja, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica usando elementos descriptivos relativos [R^*,R^*] o [R^*,S^*], en que R^* es siempre especificado como el centro de referencia, y [R^*,R^*] indica centros con la misma quiralidad y [R^*,S^*] indica centros de quiralidad diferente. Por ejemplo, si el centro quiral de numeración más baja del compuesto tiene una configuración S y el segundo centro es R, el elemento estereodescriptivo sería especificado como S-[R^*,S^*]. Si se utilizan "α" y "β": la posición del sustituyente de mayor prioridad en el átomo de carbono asimétrico del sistema anular que tiene el menor número anular está siempre arbitrariamente en la posición "α" del plano medio determinado por el sistema anular. La posición del sustituyente de mayor prioridad en el otro átomo de carbono asimétrico del sistema anular [un átomo de hidrógeno en los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I)] con respecto a la posición del sustituyente de mayor prioridad en el átomo de referencia es denominada "α", si está en la misma cara del plano medio determinado por el sistema anular, o "β", si está en la otra cara del plano medio determinado por el sistema anular.

En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, ya estén presentes en la naturaleza o sean sintéticamente producidos, ya sean con abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida. Los compuestos radiomarcados de Fórmula (I) pueden comprender un isótopo radiactivo seleccionado del grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferiblemente, el isótopo radiactivo es seleccionado del grupo de ^3H , ^{11}C y ^{18}F .

Preparación

Los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser generalmente preparados mediante una sucesión de operaciones, cada una de las cuales es conocida por la persona experta. En particular, los compuestos pueden ser preparados de acuerdo con los siguientes métodos de síntesis.

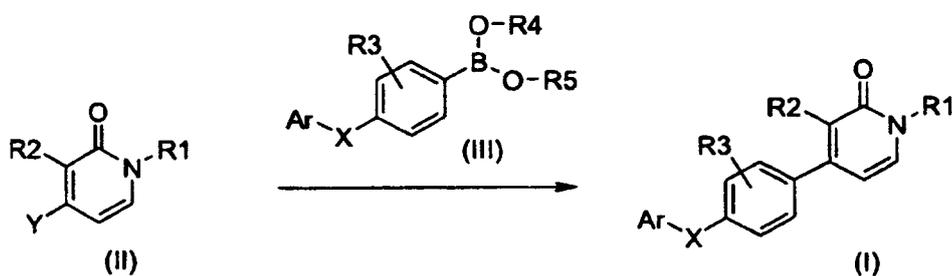
Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser sintetizados en forma de mezclas racémicas de enantiómeros, los cuales pueden ser separados siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de Fórmula (I) pueden ser convertidos en las correspondientes formas de sal diastereómera por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diastereómera son posteriormente separadas mediante, por ejemplo, cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros son liberados de ellas mediante un álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de Fórmula (I) implica la cromatografía en fase líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras pueden ser también obtenidas de las correspondientes formas estereoquímicamente isómeras puras de los materiales de partida apropiados con tal de que la reacción tenga lugar estereoespecíficamente.

A. Preparación de los compuestos finales

Procedimiento experimental 1

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) pueden ser preparados al hacer reaccionar un producto intermedio de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (III) de acuerdo con el esquema (1) de reacción, una reacción que se lleva a cabo en un adecuado disolvente inerte en el medio de 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, NaHCO_3 o Na_2CO_3 acuosos, un catalizador de complejo de Pd, tal como, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), calentando durante un periodo de tiempo adecuado que permita la compleción de la reacción, ya sea bajo calentamiento convencional o bajo irradiación por microondas, típicamente calentando la mezcla de reacción a $150\text{ }^\circ\text{C}$ bajo irradiación por microondas durante 10 minutos. En el esquema (1) de reacción, todas las variables se definen como en la Fórmula (I) e Y es un grupo adecuado para la copulación, mediada por Pd, con ácidos borónicos o ésteres borónicos, tal como, por ejemplo, un halógeno o un triflato, y R_4 y R_5 pueden ser hidrógeno o alquilo, o pueden ser considerados conjuntamente para formar, por ejemplo, el radical bivalente de fórmula $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. Dichos productos intermedios (II) y (III) pueden ser preparados de acuerdo con los esquemas (2) a (15) de reacción. Las transformaciones de los diferentes grupos funcionales presentes en los compuestos finales en otros grupos funcionales de acuerdo con la Fórmula (I) pueden ser llevadas a cabo mediante métodos de síntesis bien conocidos por la persona experta en la técnica.

Esquema 1 de reacción



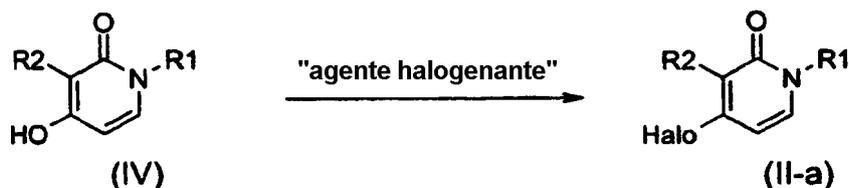
B. Preparación de los productos intermedios

Procedimiento experimental 2

- 5 Los productos intermedios de Fórmula (II-a) en que Y representa halógeno (halo) pueden ser preparados al hacer reaccionar un producto intermedio de Fórmula (IV) con un adecuado agente halogenante tal como, por ejemplo, oxibromuro de fósforo, una reacción que se lleva a cabo en un adecuado disolvente inerte en el medio de reacción, tal como, por ejemplo, DMF, a una temperatura moderadamente elevada tal como, por ejemplo, 110 °C. En el esquema (2) de reacción, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

10

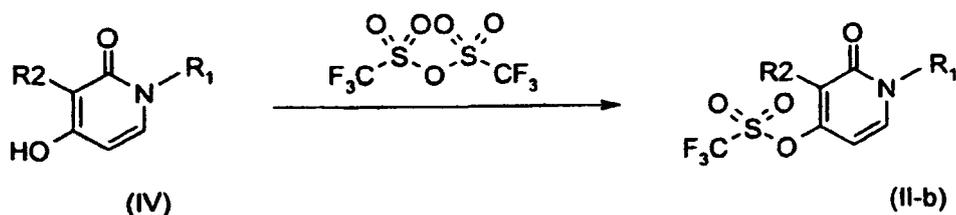
Esquema 2 de reacción



Procedimiento experimental 3

- 15 Los productos intermedios de Fórmula (II-b) en que Y representa un triflato pueden ser preparados al hacer reaccionar un producto intermedio de Fórmula (IV) con anhídrido triflico (también llamado anhídrido trifluorometanosulfónico), una reacción que se lleva a cabo en un adecuado disolvente inerte en el medio de reacción, tal como, por ejemplo, diclorometano, en presencia de una base tal como, por ejemplo, piridina a una temperatura baja tal como, por ejemplo, -78 °C. En el esquema (3) de reacción, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

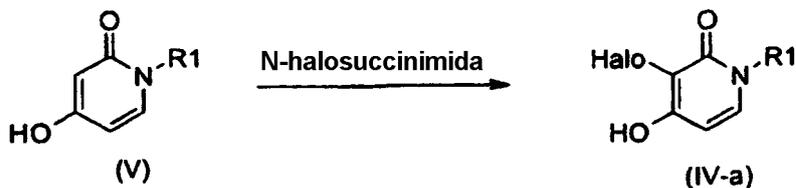
Esquema 3 de reacción



20 Procedimiento experimental 4

- 25 Los productos intermedios de Fórmula (IV-a) en que R² representa halógeno pueden ser preparados al hacer reaccionar un producto intermedio de Fórmula (V) con un reactivo N-halosuccinimídico, tal como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida, de acuerdo con el esquema (4) de reacción. Esta reacción se lleva a cabo en un adecuado disolvente aprótico inerte en el medio de reacción, tal como, por ejemplo, diclorometano o 1,2-dicloroetano, agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, típicamente a temperatura ambiental, durante el tiempo necesario para que se alcance la compleción de la reacción. En el esquema (4) de reacción, la variable R¹ se define como en la Fórmula (I).

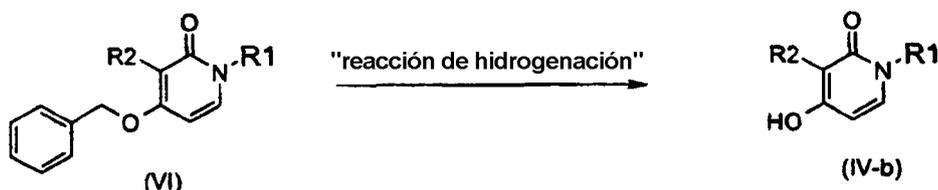
Esquema 4 de reacción



Procedimiento experimental 5

Los productos intermedios de Fórmula (IV-b) en que R² representa trifluorometilo, alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo pueden ser preparados por hidrogenolisis de productos intermedios de Fórmula (VI) en un adecuado disolvente inerte en el medio de reacción, tal como, por ejemplo, etanol, en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, paladio al 10% sobre carbono activado, durante un periodo de tiempo que asegure la compleción de la reacción, típicamente a temperatura ambiental y 1 atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. En el esquema (5) de reacción, la variable R¹ se define como en la Fórmula (I).

Esquema 5 de reacción

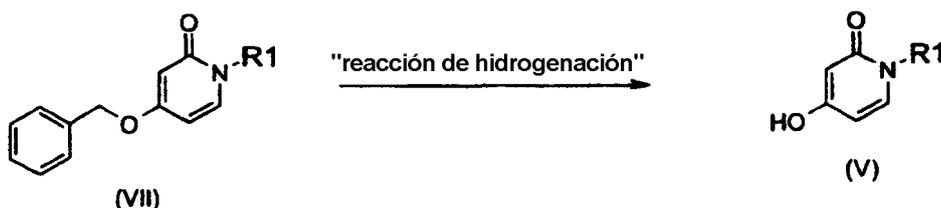


R₂ = CF₃, alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo

Procedimiento experimental 6

Los productos intermedios de Fórmula (V) pueden ser preparados por hidrogenolisis de productos intermedios de Fórmula (VII) en un adecuado disolvente inerte en el medio de reacción, tal como, por ejemplo, etanol, en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, paladio al 10% sobre carbono activado, durante un periodo de tiempo que asegure la compleción de la reacción, típicamente a temperatura ambiental y 1 atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. En el esquema (6) de reacción, la variable R¹ se define como en la Fórmula (I).

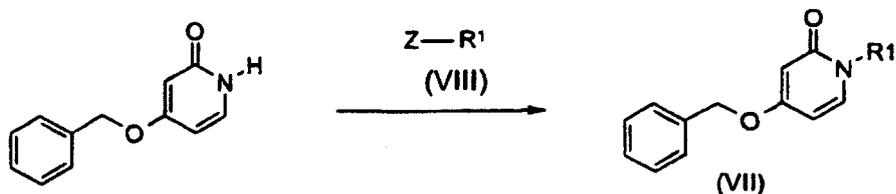
Esquema 6 de reacción



Procedimiento experimental 7

Los productos intermedios de Fórmula (VII) pueden ser preparados mediante procedimientos conocidos en la técnica, al hacer reaccionar 4-benciloxi-1H-piridin-2-ona (CAS: 53937-02-3) comercialmente asequible con un agente alquilante comercialmente asequible de Fórmula (VIII), en que Z es un grupo lábil, usando una base tal como, por ejemplo, K₂CO₃, y, opcionalmente, una sal de yodo tal como, por ejemplo, KI, en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, acetonitrilo o DMF, a una temperatura moderadamente alta tal como, por ejemplo, 80-120 °C, durante un adecuado periodo de tiempo que permita la compleción de la reacción, tal como, por ejemplo, 16 horas. En el esquema (7) de reacción, la variable R¹ se define como en la Fórmula (I) y Z es un grupo lábil tal como, por ejemplo, halógeno.

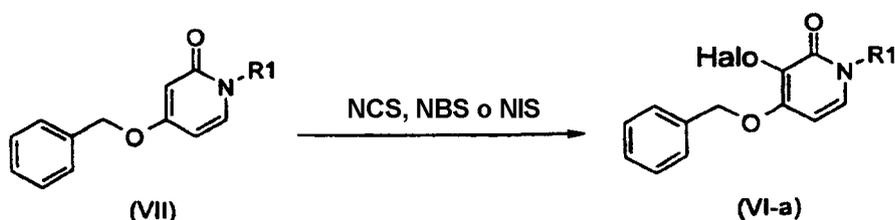
Esquema 7 de reacción



Procedimiento experimental 8

Los productos intermedios de Fórmula (VI-a) en que R² es halógeno pueden ser preparados al hacer reaccionar un producto intermedio de Fórmula (VII) con una N-halosuccinimida comercialmente asequible, tal como N-clorosuccinimida (NCS), N-bromosuccinimida (NBS) o N-yodosuccinimida (NIS), en un adecuado disolvente inerte en el medio de reacción, tal como, por ejemplo, DMF, diclorometano o ácido acético, típicamente a temperatura ambiental durante un periodo de 1 a 24 horas. En el esquema (8) de reacción, la variable R¹ se define como en la Fórmula (I).

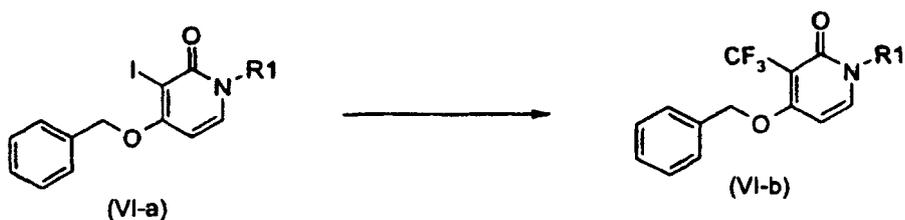
Esquema 8 de reacción



Procedimiento experimental 9

Los productos intermedios de Fórmula (VI-b) en que R² representa CF₃ pueden ser preparados al hacer reaccionar un producto intermedio de Fórmula (VI-a) en que halógeno representa yodo, con 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo comercialmente asequible en un adecuado disolvente inerte en el medio de reacción, tal como, por ejemplo, DMF, en presencia de una adecuada sal de cobre, tal como yoduro de cobre (I), calentando durante un adecuado periodo de tiempo que permita la compleción de la reacción, tal como, por ejemplo, a 100 °C durante 5 horas. En el esquema (9) de reacción, la variable R¹ se define como en la Fórmula (I).

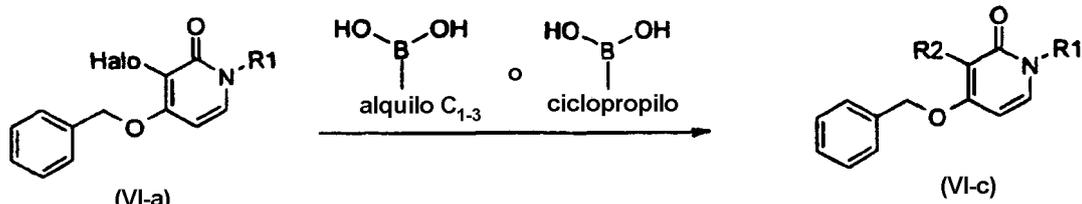
Esquema 9 de reacción



Procedimiento experimental 10

Los productos intermedios de Fórmula (VI-c) en que R² es alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo pueden ser preparados al hacer reaccionar un producto intermedio de Fórmula (VI-a) con un derivado de ácido alquil C₁₋₃- o ciclopropil-borónico, tal como ácido ciclopropilborónico o ácido metilborónico, en un adecuado disolvente inerte en el medio de reacción, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, en presencia de un adecuado complejo de catalizador de paladio, tal como, por ejemplo, el complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II) - DCM, y en presencia de una base adecuada, tal como NaHCO₃, calentando durante un adecuado periodo de tiempo que permita la compleción de la reacción, tal como, por ejemplo, a 175 °C durante 20 minutos bajo irradiación por microondas. En el esquema (10) de reacción, la variable R¹ se define como en la Fórmula (I).

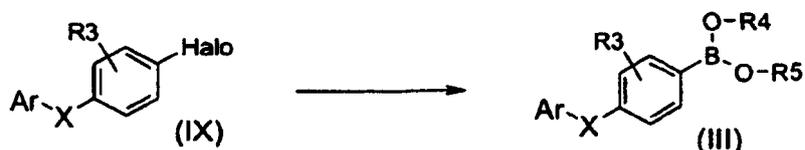
Esquema 10 de reacción

R2 = alquilo C₁₋₃ o ciclopropiloProcedimiento experimental 11

5 Los productos intermedios de Fórmula (III) pueden ser preparados mediante procedimientos conocidos en la técnica al hacer reaccionar un producto intermedio de Fórmula (IX) con una adecuada fuente de boro tal como, por ejemplo, bis(pinacolato)diboro, en presencia de un catalizador de paladio tal como, por ejemplo, dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio (II), en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, diclorometano, en presencia de una sal adecuada tal como, por ejemplo, acetato potásico, a una temperatura moderadamente alta tal como, por ejemplo, 110 °C, durante, por ejemplo, 16 horas.

10 Además, los productos intermedios de Fórmula (III) se pueden preparar a partir de productos intermedios de Fórmula (IX) mediante procedimientos de intercambio de metal-halógeno conocidos en la técnica y la subsiguiente reacción con una fuente de boro apropiada; así, por ejemplo, mediante la reacción de un producto intermedio de Fórmula (IX) 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, y la subsiguiente reacción con una apropiada fuente de boro tal como, por ejemplo, trimetoxiborano. En el esquema (11) de reacción, todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y R⁴ y R⁵ pueden ser hidrógeno o alquilo o pueden ser considerados conjuntamente para formar, por ejemplo, el radical bivalente de fórmula -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-.

Esquema 11 de reacción



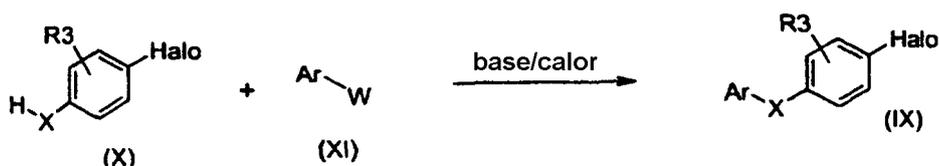
20

Procedimiento experimental 12

25 Los productos intermedios de Fórmula (IX) pueden ser preparados mediante procedimientos conocidos en la técnica al hacer reaccionar un producto intermedio halogenado de Fórmula (X) con un adecuado producto intermedio de Fórmula (XI), tal como, por ejemplo, 2,3-dimetil-4-nitro-piridina-1-óxido, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidruro sódico en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, dimetilformamida, a una temperatura moderadamente alta tal como, por ejemplo, 180 °C, ya sea bajo calentamiento clásico o mediante irradiación por microondas, durante un adecuado periodo de tiempo que asegure la compleción de la reacción. En el esquema (12) de reacción, todas las variables se definen como en la Fórmula (I), halógeno puede ser cloro, bromo o yodo, y W es un adecuado grupo lábil tal como halógeno o nitro.

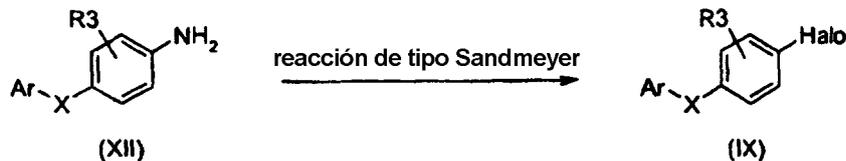
30

Esquema 12 de reacción

Procedimiento experimental 13

35 Además, los productos intermedios de Fórmula (IX) pueden ser preparados mediante procedimientos conocidos en la técnica a partir de productos intermedios similares a anilina, de Fórmula (XII), a través de una reacción de tipo Sandmeyer. En el esquema (13) de reacción, todas las variables se definen como en la Fórmula (I), y halógeno puede ser cloro, bromo o yodo.

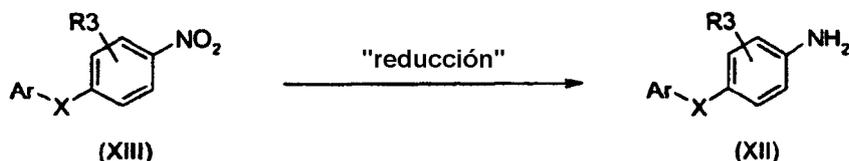
Esquema 13 de reacción



Procedimiento experimental 14

5 Los productos intermedios de Fórmula (XII) pueden ser preparados mediante procedimientos conocidos en la técnica a partir de productos intermedios de Fórmula (XIII) a través de la reducción del grupo nitro a la función amino mediante procedimientos conocidos en la técnica, tales como la hidrogenación catalítica y el uso de cloruro de estaño (II) dihidratado como agente reductor. En el esquema (14) de reacción, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

Esquema 14 de reacción

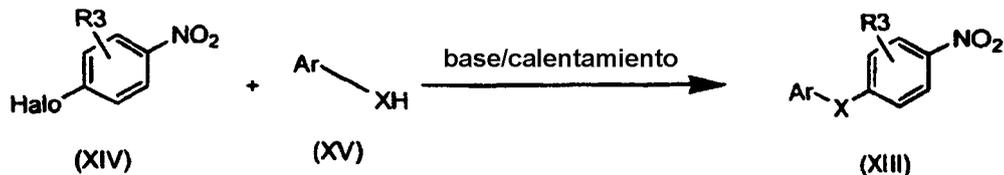


10

Procedimiento experimental 15

15 Los productos intermedios de Fórmula (XIII) pueden ser preparados mediante procedimientos conocidos en la técnica al hacer reaccionar un producto intermedio de Fórmula (XIV) con un adecuado producto intermedio de Fórmula (XV) en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de cesio en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, calentando a una temperatura apropiada y durante un periodo de tiempo adecuado que permitan la compleción de la reacción, ya sea bajo calentamiento tradicional o bajo irradiación por microondas. En el esquema (15) de reacción, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

Esquema 15 de reacción



20 Los materiales de partida de acuerdo con las Fórmulas (VIII), (X), (XI), (XIV) y (XV) son productos intermedios que están comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos de reacción convencionales bien conocidos por cualquier experto en la técnica.

Farmacología

25 Los compuestos proporcionados en este invento son moduladores alostéricos positivos de receptores metabotrópicos de glutamato; en particular, son moduladores alostéricos positivos de mGluR2. No parece que los compuestos del presente invento se unan al sitio de reconocimiento de glutamato, el sitio de ligando ortostérico, sino a un sitio alostérico dentro de la región de siete dominios transmembranales del receptor. En presencia de glutamato o un agonista de mGluR2, los compuestos de este invento aumentan la respuesta de mGluR2. Se espera que los compuestos proporcionados en este invento ejerzan su efecto en mGluR2 en virtud de su capacidad para aumentar la respuesta de dichos receptores al glutamato o a agonistas de mGluR2, potenciando la respuesta del receptor. Por lo tanto, el presente invento se refiere a un compuesto de acuerdo con el presente invento para uso como una medicina. El presente invento también se refiere a un compuesto de acuerdo con el presente invento o una composición farmacéutica de acuerdo con el invento para tratar o prevenir, en particular para tratar, un estado de un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2, en particular de moduladores alostéricos positivos del mismo.

35

Además, el presente invento se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con el invento o una composición farmacéutica de acuerdo con el invento para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con una disfunción por glutamato en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto

neuromodulador de moduladores alostéricos positivos de mGluR2.

Quando se dice que el invento se refiere al uso de un compuesto o composición de acuerdo con el invento para la fabricación de un medicamento para, por ejemplo, el tratamiento de un mamífero, se entiende que dicho uso va a ser interpretado en ciertas jurisdicciones como un método de, por ejemplo, tratamiento de un mamífero, que comprende administrar al mamífero que necesita dicho, por ejemplo, tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto o composición de acuerdo con el invento.

En particular, los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con una disfunción por glutamato incluyen uno o más de los siguientes estados o enfermedades: trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como, por ejemplo, déficits cerebrales subsiguientes a cirugía de baipás e injerto cardíacos, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, trauma en la médula espinal, trauma craneal, hipoxia perinatal, parada cardíaca, daño neuronal hipoglucémico, demencia (incluyendo demencia provocada por el sida), enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, daño ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson idiopática y provocada por fármacos, espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad muscular que incluyen temblores, epilepsia, convulsiones, migraña (incluyendo dolor de cabeza por migraña), incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, abstinencia 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 humor (incluyendo depresión, manía y trastornos bipolares), neuralgia del trigémino, pérdida de audición, acúfenos, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, dolor (incluyendo estados agudos y crónicos, dolor grave, dolor intratable, dolor neuropático, y dolor postraumático), discinesia tardía, trastornos del sueño (incluyendo narcolepsia), trastorno de déficit de atención/hiperactividad y trastorno de la conducta.

En particular, el estado o enfermedad es un trastorno del sistema nervioso central seleccionado del grupo de trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, trastornos de personalidad, trastornos relacionados con sustancias, trastornos de la alimentación, trastornos del humor, 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 seleccionado del grupo de agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (GAD; del inglés, generalized anxiety disorder), trastorno obsesivo compulsivo (OCD; del inglés, obsessive-compulsive disorder), trastorno de pánico, trastorno por estrés postraumático (PTSD; del inglés, posttraumatic stress disorder), fobia social y otras fobias.

Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno psicótico seleccionado del grupo de esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico provocado por sustancias.

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

Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con sustancias seleccionado del grupo de abuso de alcohol, dependencia de alcohol, abstinencia de alcohol, delirio por abstinencia de alcohol, trastorno psicótico provocado por alcohol, dependencia de amfetamina, abstinencia de amfetamina, dependencia de cocaína, abstinencia de cocaína, dependencia de nicotina, abstinencia de nicotina, dependencia de opioides y abstinencia de opioides.

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

Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno del humor seleccionado del grupo de trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor y trastorno del humor provocado por sustancias.

Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es migraña.

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

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

Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo seleccionado del grupo de delirio, delirio persistente provocado por sustancias, demencia, demencia debida a una enfermedad por el VIH, demencia debida a la enfermedad de Huntington, demencia debida a la enfermedad de Parkinson, demencia del tipo Alzheimer, demencia persistente provocada por sustancias y deterioro cognitivo leve.

De entre los trastornos anteriormente mencionados, son particularmente importantes los tratamientos de la ansiedad, la esquizofrenia, la migraña, la depresión y la epilepsia.

En la actualidad, la cuarta edición del "Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders" (DSM-IV) de la American Psychiatric Association proporciona una herramienta diagnóstica para la identificación de los trastornos aquí descritos. La persona experta en la técnica reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos aquí descritos, y que estos evolucionan con los progresos médicos y científicos.

Puesto que dichos moduladores alostéricos positivos de mGluR2, incluyendo los compuestos de Fórmula (I), potencian la respuesta de mGluR2 al glutamato, es una ventaja que en los métodos presentes se utilice glutamato endógeno.

Puesto que los moduladores alostéricos positivos de mGluR2, incluyendo los compuestos de Fórmula (I), potencian la respuesta de mGluR2 a agonistas, se entiende que el presente invento se extiende al tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con una disfunción por glutamato al administrar una cantidad eficaz de un modulador alostérico positivo de mGluR2, incluyendo los compuestos de Fórmula (I), en combinación con un agonista de mGluR2.

Los compuestos del presente invento se pueden usar en combinación con uno o más fármacos distintos en el tratamiento, prevención, control, mejoría, o reducción de riesgo de enfermedades o estados en los que pueden tener utilidad los compuestos de Fórmula (I) o los otros fármacos, cuando la combinación de los fármacos es más segura o más eficaz que cualquier fármaco solo.

Composiciones farmacéuticas

El invento también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con el invento, en particular un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o una forma estereoquímicamente isómera del mismo.

Los compuestos de acuerdo con el invento, en particular los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los solvatos y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos, pueden ser formulados en diversas formas farmacéuticas con fines de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones normalmente empleadas para administrar sistémicamente fármacos.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de este invento, se combina una cantidad eficaz del compuesto concreto, opcionalmente en forma de sal, como ingrediente activo, en mezcla íntima con un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable, vehículo o agente diluyente que puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en una forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para administración oral, rectal, percutánea, por inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o vehículos sólidos tales como, por ejemplo, almidones, azúcares, caolín, agentes diluyentes, lubricantes, agentes aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas. A causa de la facilidad de administración, se prefiere la administración oral, y las tabletas y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes para, por ejemplo, facilitar la solubilidad. Por ejemplo, se pueden preparar disoluciones inyectables en que el vehículo comprenda disolución salina, disolución de glucosa o una mezcla de disolución salina y disolución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos, agentes suspensivos y similares apropiados. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse a convertirse a poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinados con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no ejercen un efecto deletéreo significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden ser administradas de diversas maneras, tales como, por ejemplo, un parche transdérmico, un producto de vertido directo o un ungüento.

Es especialmente ventajoso formular las susodichas composiciones farmacéuticas en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Como aquí se utiliza, "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo, calculada para producir el deseado efecto terapéutico, en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Las tabletas (incluyendo tabletas con ranuras para división y revestidas), cápsulas,

píldoras, sobres de polvos, sellos, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos, son ejemplos de dichas formas de dosificación unitarias.

La dosificación y la frecuencia de administración exactas dependen del compuesto de Fórmula (I) concreto utilizado, el estado concreto que se trata, la gravedad del estado que se trata, la edad, el peso, el sexo, el grado del trastorno y el estado físico general del paciente concreto, así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien sabido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede ser reducida o aumentada dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos del presente invento.

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 mencionó, el invento también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos de acuerdo con el invento y uno o más fármacos distintos para el tratamiento, prevención, control, mejoría, o reducción de riesgo de enfermedades o estados en los que pueden tener utilidad los compuestos de Fórmula (I) o los otros fármacos, así como al uso de dicha composición para la fabricación de un medicamento. El presente invento también se refiere a una combinación de un compuesto de acuerdo con el presente invento y un agonista ortostérico de mGluR2. El presente invento también se refiere a dicha combinación para uso como una medicina. El presente invento también se refiere a un producto que comprende (a) un compuesto de acuerdo con el presente invento, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y (b) un agonista ortostérico de mGluR2, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de un estado de un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2, en particular de moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Los diferentes fármacos de dicha combinación o producto se pueden combinar en una sola preparación junto con vehículos o agentes diluyentes farmacéuticamente aceptables, o puede estar presente cada uno en una preparación separada junto con vehículos o agentes diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos siguientes están destinados a ilustrar, pero no limitar, el alcance del presente invento.

Química

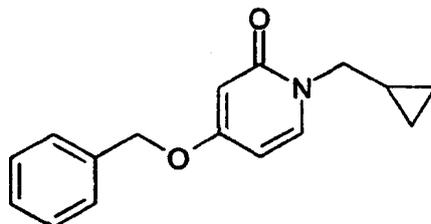
En los Ejemplos siguientes se ilustran diversos métodos para preparar los compuestos de este invento. A menos que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin una purificación ulterior.

En adelante, "THF" significa tetrahidrofurano, "DMF" significa N,N-dimetilformamida, "EtOAc" significa acetato de etilo, "DCM" significa diclorometano, "DME" significa 1,2-dimetoxietano, "DCE" significa 1,2-dicloroetano, "DIPE" significa diisopropil-éter, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "BINAP" significa [1,1'-binaftalen]-2-2'-diilbis[difenilfosfina], "DBU" significa 1,8-diaza-7-biciclo[5.4.0]undeceno, y "p.f." significa punto de fusión.

Las reacciones asistidas por microondas se llevaron a cabo en un reactor de modo único, el reactor de microondas Initiator™ Sixty EXP (Biotage AB), o en un reactor de modo múltiple: el equipo MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.).

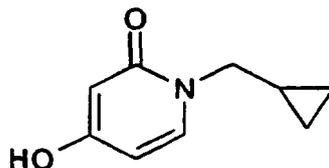
Descripción 1

40 4-benciloxi-1-ciclopropilmetil-1H-piridin-2-ona (D1)

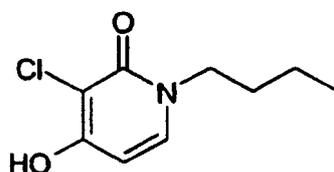


Se añadieron bromometil-ciclopropano (3,68 g, 27,33 milimoles) y carbonato potásico (10,3 g, 74,52 milimoles) a una disolución de 4-benciloxi-1H-piridin-2-ona (5,0 g, 24,84 milimoles) en acetonitrilo (200 ml) y se calentó la mezcla a la temperatura de reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción fue filtrada a través de diatomita y fue concentrada *in vacuo*. Luego se trituró el residuo crudo con éter dietílico para obtener **D1** puro (6,32 g, 98%) en forma de sólido blanco.

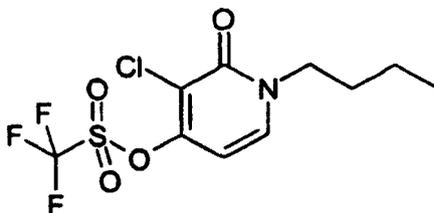
Descripción 2

1-ciclopropilmetil-4-hidroxi-1H-piridin-2-ona (D2)

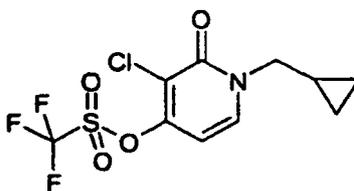
- 5 Se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno, durante dos horas, una mezcla del producto intermedio **D1** (2,0 g, 7,83 milimoles) y una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre carbono activado en etanol (300 ml). Se filtró la mezcla a través de diatomita y se evaporó el disolvente *in vacuo* para obtener el producto intermedio **D2** (1,3 g, 100%) que fue utilizado sin una purificación ulterior.

Descripción 3**1-butil-3-cloro-4-hidroxi-1H-piridin-2-ona (D3)**

- 10 Se añadió N-clorosuccinimida (1,6 g, 11,96 milimoles) a una disolución de 1-butil-4-hidroxi-1H-piridin-2-ona (2,0 g, 11,96 milimoles), que fue preparada del modo descrito en la descripción de **D2**, en DMF (30 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante la noche y fue luego concentrada *in vacuo*. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice; metanol al 0-5%/DCM como eluyente) para obtener el producto intermedio **D3** (2,0 g, 83%).

Descripción 4**Éster 1-butil-3-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ílico del ácido trifluorometanosulfónico (D4)**

- 20 Se añadió piridina (1,60 ml, 19,8 milimoles) a una disolución enfriada (-78 °C) del producto intermedio **D3** (2,0 g, 9,92 milimoles) en DCM (80 ml). La disolución resultante fue agitada durante 10 minutos. Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,90 ml, 10,9 milimoles) y se agitó la disolución resultante a -78 °C durante 3 horas. La mezcla fue luego calentada a la temperatura ambiental, sofocada mediante la adición de una disolución acuosa saturada de cloruro amónico, diluida con agua, sometida a extracción con DCM y secada (Na₂SO₄), y el disolvente fue evaporado *in vacuo* para obtener el producto intermedio **D4** (3,31 g, 100%) como un compuesto crudo que fue utilizado sin una purificación ulterior.

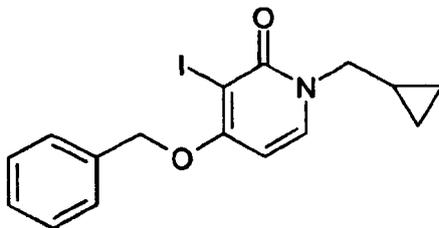
Descripción 5**Éster 3-cloro-1-ciclopropilmetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ílico del ácido trifluorometanosulfónico (D5)**

Se preparó el producto intermedio **D5** siguiendo un procedimiento igual al utilizado para la síntesis del producto

intermedio **D4** pero usando como material de partida el producto intermedio 3-cloro-1-ciclopropilmetil-4-hidroxi-1*H*-piridin-2-ona.

Descripción 6

4-benciloxi-1-ciclopropilmetil-3-yodo-1*H*-piridin-2-ona (D6)



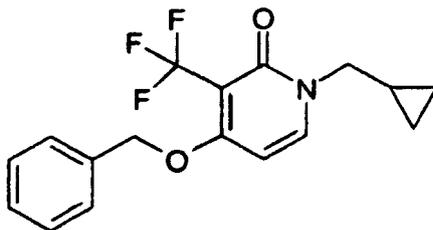
5

Se añadió N-yodosuccinimida (2,64 g, 11,74 milimoles) a una disolución del producto intermedio **D1** (3,0 g, 11,74 milimoles) en ácido acético (40 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante 1 hora, después de lo cual fue concentrada *in vacuo*. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM como eluyente) y fue finalmente recristalizado en éter dietílico para obtener el producto intermedio **D6** (4,12 g, 92%) en forma de sólido.

10

Descripción 7

4-benciloxi-1-ciclopropilmetil-3-trifluorometil-1*H*-piridin-2-ona (D7)

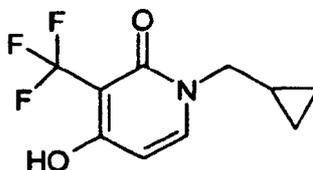


Se añadieron 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo (0,67 ml, 5,24 milimoles) y el producto intermedio **D6** (1,0 g, 2,63 milimoles) a una disolución de yoduro de cobre (I) (0,99 g, 5,24 milimoles) en DMF (30 ml). La mezcla fue luego calentada a 100 °C durante 5 horas, después de lo cual fue filtrada a través de diatomita y el producto de filtración fue concentrado *in vacuo*. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM como eluyente) para obtener el producto intermedio **D7** (0,76 g, 89%).

15

Descripción 8

1-ciclopropilmetil-4-hidroxi-3-trifluorometil-1*H*-piridin-2-ona (D8)



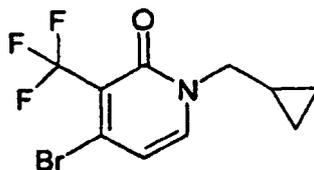
20

Se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno, durante 2 horas, una mezcla del producto intermedio **D7** (2,0 g, 6,19 milimoles), una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre carbono activado, y etanol (60 ml). Se filtró la mezcla a través de diatomita y se evaporó el disolvente *in vacuo* para obtener el producto intermedio **D8** crudo (1,45 g, 100%) que fue utilizado sin una purificación ulterior.

25

Descripción 9

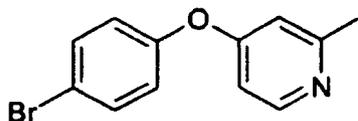
4-bromo-1-ciclopropilmetil-3-trifluorometil-1*H*-piridin-2-ona (D9)



Se añadió oxibromuro de fósforo (7,03 g, 24,5 milimoles) a una disolución del producto intermedio **D8** (2,60 g, 11,1 milimoles) en DMF (50 ml) y se calentó la mezcla a 110 °C durante 1 hora. Tras enfriamiento en un baño de hielo, la disolución fue sometida a reparto entre agua y EtOAc. Después de tres extracciones con EtOAc, las fracciones orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄) y el disolvente fue evaporado *in vacuo*. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se sometieron a evaporación *in vacuo* para obtener el producto intermedio **D9** (1,38 g, 42%).

Descripción 10

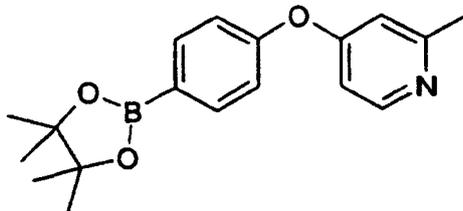
4-(4-bromo-fenoxi)-2metil-piridina (D10)



Se añadió 4-bromofenol (1,0 g, 5,78 milimoles) a una disolución de hidruro sódico (0,3 g, 7,51 milimoles) en N-metilpirrolidona (10 ml). Después de una agitación de 10 minutos, se añadió 4-cloro-2-metilpiridina (0,96 g, 7,51 milimoles). Se calentó la mezcla de reacción a 250 °C durante 45 minutos bajo irradiación por microondas. Una vez enfriada a la temperatura ambiental, la mezcla fue diluida con éter dietílico y lavada con agua. Luego se sometió la disolución a extracción con éter dietílico adicional, se secó la capa orgánica (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente *in vacuo*. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se sometieron a evaporación *in vacuo* para obtener el producto intermedio **D10** (1,34 g, 88%).

Descripción 11

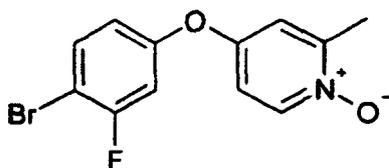
2-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-piridina (D11)



Se añadieron bis(pinacolato)diboro (0,37 g, 1,45 milimoles) y acetato potásico (0,39 g, 4,0 milimoles) a una disolución del producto intermedio **D10** (0,35 g, 1,33 milimoles) en dioxano (4 ml) y DMF (1 ml). Se desgaseó la mezcla y luego se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II) como complejo con DCM (1:1) (0,032 g, 0,04 milimoles). La mezcla de reacción fue calentada a 150 °C durante 10 minutos bajo irradiación por microondas. Tras enfriamiento a la temperatura ambiental, se añadió agua y se sometió la mezcla a extracción con EtOAc. Se secó (Na₂SO₄) la fracción orgánica y se evaporó el disolvente *in vacuo* para obtener el boronato **D11** deseado (0,41 g, 100%) en forma de producto crudo que fue utilizado sin una purificación ulterior.

Descripción 12

1-óxido de 4-(4-bromo-3-fluorofenoxi)-2-metilpiridina (D12)

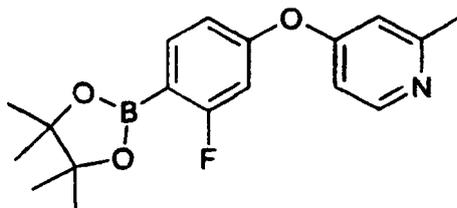


Se añadió 4-bromo-3-fluorofenol (0,5 g, 2,61 milimoles) a una disolución de hidruro sódico (0,115 g, 2,90 milimoles) en DMF (5 ml). Después de una agitación durante 10 minutos, se añadió N-óxido de 4-nitro-2-picolina (0,37 g, 2,41 milimoles). Se calentó la mezcla de reacción a 180 °C durante 1 hora bajo irradiación por microondas. Tras enfria-

miento a la temperatura ambiental, se filtró la mezcla a través de diatomita y se lavó ésta a fondo con EtOAc. Se lavó el producto de filtración con agua (2 x 25 ml), se secó la fracción orgánica (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente *in vacuo*. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice; metanol al 0-3%/DCM como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se sometieron a evaporación *in vacuo* para obtener el producto intermedio **D12** (0,33 g, 49%).

Descripción 13

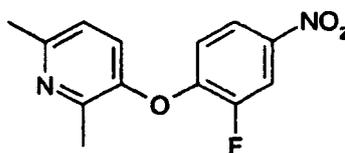
4-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-2-metil-piridina (D13)



Se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,34 g, 5,31 milimoles) y acetato potásico (0,52 g, 5,31 milimoles) a una disolución del producto intermedio **D12** (0,5 g, 1,77 milimoles) en dioxano (10 ml) y DMF (3 ml). Se desgaseó la mezcla y luego se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II) como complejo con DCM (1:1) (0,06 g, 0,07 milimoles). La mezcla de reacción fue calentada a 150 °C durante 10 minutos bajo irradiación por microondas. Tras enfriamiento a la temperatura ambiental, se añadió agua y se sometió la mezcla a extracción con EtOAc. Se secó (Na₂SO₄) la fracción orgánica y se evaporó el disolvente *in vacuo* para obtener el boronato **D13** deseado (0,58 g, 100%) en forma de producto crudo que fue utilizado sin una purificación ulterior.

Descripción 14

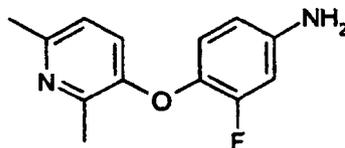
3-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-2,6-dimetil-piridina (D12)



Se añadieron 2,6-dimetil-piridin-3-ol (3,0 g, 24,35 milimoles) y carbonato de cesio (15,87 g, 48,71 milimoles) a una disolución de 3,4-difluoronitrobenceno (3,87 g, 24,35 milimoles) en DMF (30 ml). Se calentó la mezcla a 140° durante 2 horas. Tras enfriamiento a temperatura ambiental, se filtró a través de diatomita y se evaporó el disolvente *in vacuo*. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice; metanol al 2%/DCM como eluyente) para obtener el producto intermedio **D14** (5,88 g, 92%).

Descripción 15

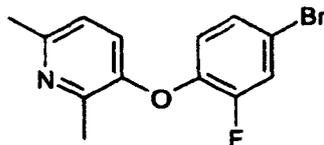
4-(2,6-dimetil-piridin-3-iloxi)-3-fluoro-fenilamina (D15)



Se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiental, durante 3 horas, una mezcla del producto intermedio **D14** (5,88 g, 22,44 milimoles) y Pd al 10%/C (~ 0,5 g, catalítico) en etanol (200 ml). Se filtró la mezcla a través de diatomita y se evaporó el disolvente *in vacuo* para obtener el producto intermedio **D15** (5,23 g, 100%) que fue utilizado sin una purificación ulterior.

Descripción 16

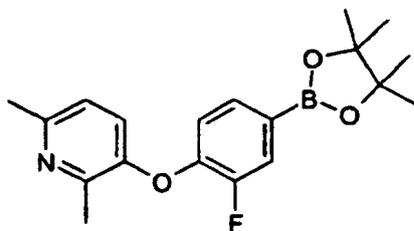
3-(4-bromo-2-fluoro-fenoxi)-2,6-dimetil-piridina (D16)



- Se añadió gota a gota (a lo largo de 45 minutos) una disolución de nitrito sódico (4,57 g, 66,3 milimoles) en agua (75 ml) a una disolución enfriada (a 0 °C) del producto intermedio **D15** (7,7 g, 33,2 milimoles) en HBr acuoso al 48% (75 ml). Se calentó la mezcla de reacción a la temperatura ambiental y se agitó adicionalmente durante 15 minutos, después de lo cual se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió bromuro de cobre (I) (7,31 g, 49,8 milimoles) en porciones. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiental, se agitó durante 15 minutos y finalmente se calentó a 140 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a la temperatura ambiental y fue neutralizada con una disolución acuosa saturada de carbonato potásico. Se añadió EtOAc, se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), y se evaporó el disolvente *in vacuo*. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice; EtOAc al 0-10%/heptano como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se sometieron a evaporación *in vacuo* para obtener **D16** (8,75 g, 89%) en forma de aceite de color marrón pálido.

Descripción 17

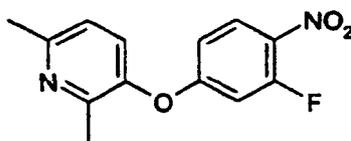
3-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-2,6-dimetil-piridina (D17)



- Se añadieron bis(pinacolato)diboro (3,86 g, 15,2 milimoles) y acetato potásico (1,48 g, 15,2 milimoles) a una disolución del producto intermedio **D16** (1,5 g, 5,07 milimoles) en dioxano (9 ml) y DMF (3 ml). Se desgaseó la mezcla y luego se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II) como complejo con DCM (1:1) (0,16 g, 0,20 milimoles). La mezcla de reacción fue calentada a 150 °C durante 10 minutos bajo irradiación por microondas. Tras enfriamiento a la temperatura ambiental, se añadió agua y se sometió la mezcla a extracción con EtOAc. Se secó (Na₂SO₄) la fracción orgánica y se evaporó el disolvente *in vacuo* para obtener el boronato **D17** deseado (1,74 g, 100%) en forma de producto crudo que fue utilizado sin una purificación ulterior.

Descripción 18

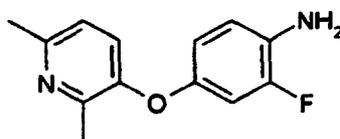
3-(3-fluoro-4-nitrofenoxi)-2,6-dimetil-piridina (D18)



- Se preparó este producto intermedio siguiendo un procedimiento igual al descrito anteriormente para **D14** pero partiendo de 2,4-difluoronitrobenzoceno (3,87 g, 24,35 milimoles), utilizando THF como disolvente y haciendo refluir la mezcla de reacción durante 12 horas. Después de una purificación por cromatografía en columna, se obtuvo el producto intermedio **D18** (6,18 g, 96%).

Descripción 19

4-(2,6-dimetil-piridin-3-iloxi)-2-fluoro-fenilamina (D19)

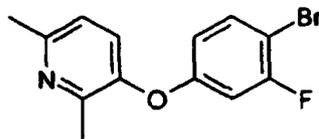


Se obtuvo este producto intermedio siguiendo un procedimiento igual al descrito anteriormente para **D15** pero usan-

do **D18** (6,18 g, 23,58 milimoles) como material de partida. El producto intermedio **D19** (5,47 g, 100%) aislado fue utilizado como tal sin una purificación ulterior.

Descripción 20

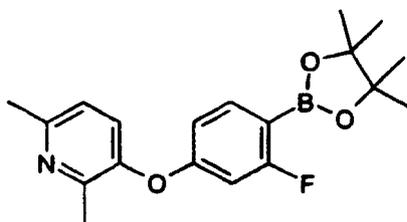
3-(4-bromo-3-fluoro-fenoxi)-2,6-dimetil-piridina (D20)



5 Se obtuvo este producto intermedio siguiendo un procedimiento igual al descrito anteriormente para **D16** pero usando **D19** (4,4 g, 18,9 milimoles) como material de partida. Se aisló el producto intermedio **D20** (4,42 g, 79%) en forma de aceite de color marrón pálido.

Descripción 21

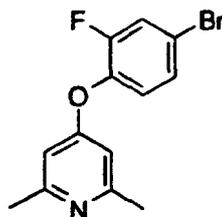
10 3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-2,6-dimetil-piridina (D21)



Se obtuvo este producto intermedio siguiendo un procedimiento igual al descrito anteriormente para **D17** pero usando **D20** (1,0 g, 3,37 milimoles) como material de partida y calentando a 150 °C durante 40 minutos en lugar de durante 10 minutos. El producto intermedio **D21** (2,19 g, 100%) aislado fue usado como tal sin una purificación ulterior.

15 Descripción 22

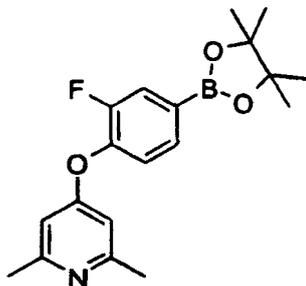
4-(4-bromo-2-fluoro-fenoxi)-2,6-dimetil-piridina (D22)



20 Se calentó a 150 °C (la temperatura de un baño de aceite) en un tubo sellado, durante 48 horas, una mezcla de 4-bromo-2,6-dimetil-piridina (1 g, 5,4 milimoles), 4-bromo-2-fluoro-fenol (0,59 g, 5,4 milimoles) y carbonato potásico (0,89 g, 6,4 milimoles) en xilenos (2 ml). Una vez enfriada a la temperatura ambiental, la mezcla fue diluida con EtOAc y fue filtrada a través de un lecho de diatomita. El producto de filtración fue sometido a evaporación hasta sequedad, y el producto crudo así obtenido fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM a DCM/EtOAc hasta 10% como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se sometieron a evaporación *in vacuo* para obtener el producto intermedio **D22** (1,28 g, 80%).

25 Descripción 23

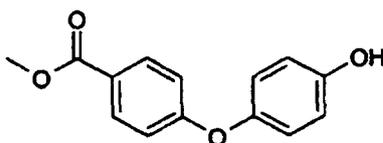
4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-2,6-dimetil-piridina (D23)



5 Se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,286 g, 5,06 milimoles) y acetato potásico (0,994 g, 10,13 milimoles) a una disolución del producto intermedio **D22** (1 g, 3,37 milimoles) en 1,4-dioxano (10,8 ml) y DMF (1,2 ml). Se desgaseó la mezcla y luego se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II) como complejo con DCM (1:1) (0,0827 g, 0,101 milimoles). La mezcla de reacción fue calentada a 150 °C durante 10 minutos bajo irradiación por microondas. Tras enfriamiento a la temperatura ambiental, se añadió agua y se sometió la mezcla a extracción con EtOAc. Se secó (Na₂SO₄) la fracción orgánica y se evaporó el disolvente *in vacuo* para obtener el boronato **D23** deseado (1,15 g, 100%) en forma de producto crudo que fue utilizado sin una purificación ulterior.

Descripción 24

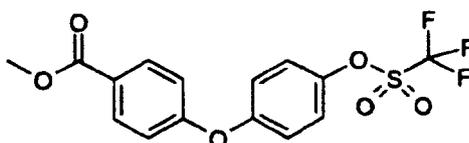
10 **Éster metílico del ácido 4-(4-hidroxi-fenoxi)-benzoico (D24)**



15 Se añadió el complejo fluoruro de boro – sulfuro de dimetilo (CAS: 353-43-5; 15,64 ml, 148,67 milimoles) gota a gota a una disolución agitada de 4-(4'-metoxifenoxi)benzoato de metilo (CAS: 38342-84-6; 1,28 g, 4,9 milimoles) en DCM (100 ml) enfriado en un baño de hielo-agua, bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante fue agitada durante 5 horas. La mezcla de reacción fue lavada con agua y fue luego sometida a extracción con DCM. La capa orgánica fue separada y secada (Na₂SO₄), y el disolvente fue evaporado hasta sequedad. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice; EtOAc al 0-10%/DCM como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se sometieron a evaporación *in vacuo* para obtener el producto intermedio **D24** (0,89 g, 74%).

Descripción 25

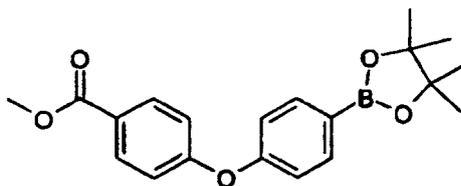
20 **Éster metílico del ácido 4-(4-trifluorometanosulfoniloxi-fenoxi)-benzoico (D25)**



25 Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,92 ml, 5,46 milimoles) gota a gota a una disolución enfriada (-78 °C) del producto intermedio **D24** (0,89 g, 3,64 milimoles) y trietilamina (1,01 ml, 7,29 milimoles) en DCM (40 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó adicionalmente durante 1 hora permitiendo que se calentara a la temperatura ambiental. Se lavó la mezcla con agua, se separó la capa orgánica y se secó (Na₂SO₄), y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se sometieron a evaporación *in vacuo* para obtener el producto intermedio **D25** (1,25 g, 91%).

Descripción 26

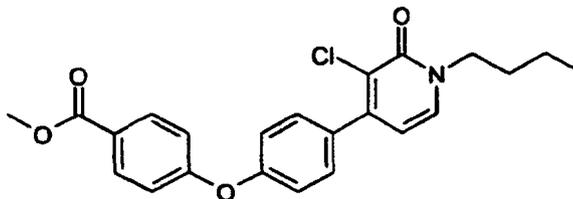
30 **Éster metílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-benzoico (D26)**



Bajo una atmósfera de nitrógeno, se calentó a 150 °C durante 40 minutos, bajo irradiación por microondas, una mezcla del producto intermedio **D25** (0,80 g, 2,12 milimoles), bis(pinacolato)diboro (1,35 g, 5,31 milimoles), acetato potásico (0,835 g, 8,5 milimoles) y [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II) como complejo con DCM (1:1) (0,10 g, 0,127 milimoles), en dioxano desoxigenado (9 ml) y DMF desoxigenado (1 ml). Después de un enfriamiento a la temperatura ambiental, la mezcla fue diluida con EtOAc y filtrada a través de Celite. Se lavó el producto de filtración con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) la capa orgánica y se evaporó el disolvente hasta sequedad para obtener el boronato **D26** deseado (2,49 g, 100%) en forma de producto crudo que fue utilizado sin una purificación ulterior.

10 Descripción 27

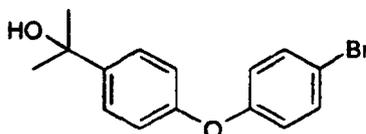
Éster metílico del ácido 4-[4-(1-butil-3-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-fenoxi]-benzoico (D27)



Bajo una atmósfera de nitrógeno, se calentó a 140 °C durante 10 minutos, bajo irradiación por microondas, una mezcla del producto intermedio **D26** (1,77 g, 1,5 milimoles), el producto intermedio **D4** (0,5 g, 1,5 milimoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,17 g, 0,15 milimoles) y NaHCO₃ (6 g, exceso) en dioxano desoxigenado (6 ml). Una vez enfriada a la temperatura ambiental, la mezcla fue diluida con EtOAc y filtrada a través de Celite. Se lavó el producto de filtración con agua y luego con salmuera, se secó (Na₂SO₄) la capa orgánica y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo crudo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice; EtOAc al 40%/heptano como eluyente). Las fracciones deseadas fueron recogidas y sometidas a evaporación *in vacuo*, y el residuo fue purificado de nuevo por cromatografía en columna (gel de sílice; EtOAc al 20-30%/heptano como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se sometieron a evaporación *in vacuo* para obtener el producto intermedio **D27** (0,25 g, 40%) en forma de sólido amorfo.

Descripción 28

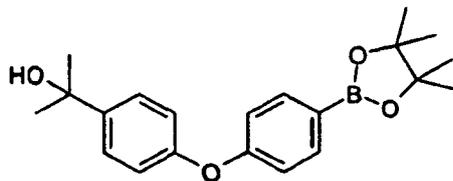
2-[4-(4-bromo-fenoxi)-fenil]-propan-2-ol (D28)



Se añadió una disolución 1,4 M de bromuro de metilmagnesio en THF (7,36 ml, 10,304 milimoles) a una disolución agitada de 4'-(4-bromofenoxi)acetofenona (1 g, 3,435 milimoles [CAS: 54916-27-7]) en THF (40 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fue agitada durante 3 horas. Se sofocó la reacción mediante la adición de una disolución acuosa saturada de cloruro amónico y se sometió la mezcla de reacción a extracción con EtOAc. Se secaron (Na₂SO₄) los extractos orgánicos combinados y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se sometieron a evaporación *in vacuo* para obtener el producto intermedio **D28** (0,8 g, 75%).

Descripción 29

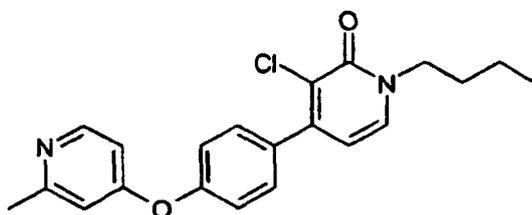
2-{4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-fenil}-propan-2-ol (D29)



5 Siguiendo el procedimiento de la Descripción 17, se calentó el producto intermedio **D28** (0,5 g, 1,628 milimoles) a 150 °C durante 15 minutos. El residuo crudo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se sometieron a evaporación *in vacuo* para obtener el producto intermedio **D29** (0,48 g, 83%).

Ejemplo 1

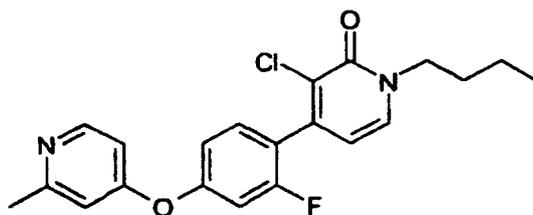
1-butil-3-cloro-4-[4-(2-metilpiridin-4-iloxi)-fenil]-1H-piridin-2-ona (E1)



10 Se calentó a 150 °C durante 10 minutos, bajo irradiación por microondas, una mezcla del producto intermedio **D4** (0,42 g, 1,33 milimoles), el producto intermedio **D11** (0,41 g, 1,33 milimoles), el catalizador tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,15 g, 0,13 milimoles) y NaHCO₃ (3 g, exceso) en dioxano (3 ml). Después de enfriamiento a la temperatura ambiental, la mezcla de reacción fue filtrada a través de diatomita y el disolvente fue evaporado *in vacuo* después de un lavado con más dioxano. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice; metanol al 0-3%/DCM como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se sometieron a evaporación *in vacuo* para obtener el compuesto **E1** (0,04 g, 8%) en forma de sólido amorfo.

Ejemplo 2

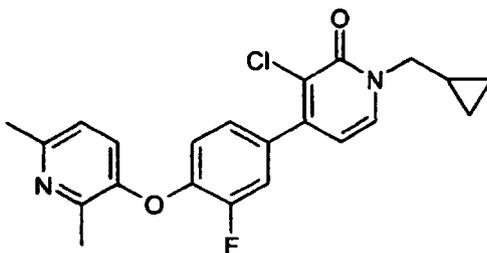
1-butil-3-cloro-4-[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-iloxi)-fenil]-1H-piridin-2-ona (E2)



20 Se calentó a 150 °C durante 10 minutos, bajo irradiación por microondas, una mezcla del producto intermedio **D4** (1,0 g, 3,3 milimoles), el producto intermedio **D13** (0,58 g, 1,77 milimoles), el catalizador tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,2 g, 0,17 milimoles) y NaHCO₃ (6 g, exceso) en dioxano (6 ml). Después de enfriamiento a la temperatura ambiental, la mezcla de reacción fue filtrada a través de diatomita y el disolvente fue evaporado *in vacuo* después de un lavado con más dioxano. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice; metanol al 0-3%/DCM como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se sometieron a evaporación *in vacuo* para obtener el compuesto **E2** (0,051 g, 7,5%) en forma de sólido amorfo.

Ejemplo 3

3-cloro-1-ciclopropilmetil-4-[4-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)-3-fluoro-fenil]-1H-piridin-2-ona (E3)

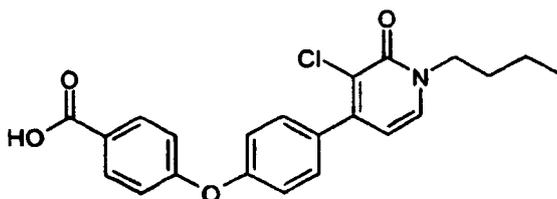


5 Se calentó a 150 °C durante 10 minutos, bajo irradiación por microondas, una mezcla del producto intermedio **D5** (0,23 g, 0,69 milimoles), el producto intermedio **D17** (0,27 g, 0,79 milimoles), el catalizador tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,04 g, 0,035 milimoles) y NaHCO₃ (6 g, exceso) en dioxano (6 ml). Después de enfriamiento a la temperatura ambiental, la mezcla de reacción fue filtrada a través de diatomita y el disolvente fue evaporado *in vacuo* después de un lavado con más dioxano. El residuo crudo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice; amoníaco al 2% en metanol (7 M)/DCM como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se sometieron a evaporación *in vacuo* para obtener el compuesto **E3** (0,037 g, 13,5%) en forma de sólido blanco.

Punto de fusión: 143,4 °C.

10 Ejemplo 4

Ácido 4-[4-(1-butil-3-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-fenoxi]-benzoico (E4)



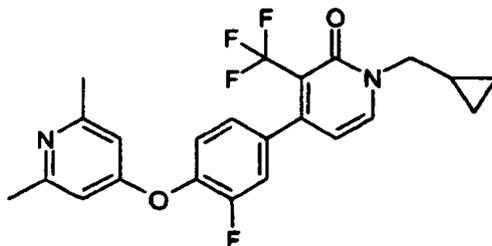
15 Se añadió una disolución de hidróxido de litio (0,044 g, 1,82 milimoles) en agua (4 ml), gota a gota, a una disolución del producto intermedio **D27** (0,25 g, 0,61 milimoles) en dioxano (7 ml) agitado a temperatura ambiental. Luego se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción cruda enfriada fue acidificada con una disolución acuosa 1 N de HCl y fue sometida a extracción con EtOAc. La capa orgánica fue separada y secada (Na₂SO₄) y el disolvente fue evaporado hasta sequedad. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice; metanol al 0-20%/DCM como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se sometieron a evaporación *in vacuo* para conseguir un sólido que fue lavado con éter dietílico para obtener el compuesto **E4** (0,12 g, 48%) en forma de sólido blanco.

20

Punto de fusión: 280,3 °C.

Ejemplo 5

1-ciclopropilmetil-4-[4-(2,6-dimetil-piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona (E5)



25 Se calentó a 150 °C durante 10 minutos, bajo irradiación por microondas, una mezcla del producto intermedio **D9** (0,035 g, 0,12 milimoles), el producto intermedio **D23** (0,046 g, 0,14 milimoles), el catalizador tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,015 g, 0,014 milimoles) y NaHCO₃ (1 g, exceso) en dioxano (1 ml). Después de enfriamiento a la temperatura ambiental, la mezcla de reacción fue filtrada a través de diatomita y el disolvente fue evaporado *in vacuo* después de un lavado con más dioxano. El residuo crudo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice; metanol al 0-3%/DCM como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se sometie-

30

ron a evaporación *in vacuo* para obtener el compuesto **E5** (0,02 g, 38%) en forma de sólido blanco.

Punto de fusión: 161,8 °C.

Se prepararon los compuestos E6-E38 (Tabla 1) de una manera similar a la de los cinco ejemplos anteriormente descritos, usando los materiales de partida apropiados. Cualquier experto en la técnica sabría cómo sintetizar todos los demás materiales de partida apropiados siguiendo procedimientos sintéticos similares como las descripciones anteriores.

Datos fisicoquímicos

LCMS – Procedimiento general

La medición por HPLC se llevó a cabo usando un equipo HP 1100 de Agilent Technologies que comprende una bomba (cuaternaria o binaria) con un degaseador, un muestreador automático, un horno para columnas, un detector de red de diodos (DAD; del inglés, *diode-array detector*) y una columna como la especificada en los respectivos métodos posteriores. El flujo de la columna fue dividido a un espectrómetro de masas (MS; del inglés, *mass spectrometer*). El detector del MS estaba configurado con una fuente de ionización por electropulverización. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La temperatura de la fuente se mantuvo en 140 °C. La adquisición de datos se llevó a cabo con un software MassLynx-OpenLynx.

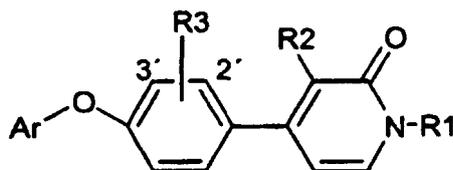
Método de LCMS

Además del procedimiento general: Se llevó a cabo una HPLC en fase inversa con un cartucho XDB-C18 (1,8 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1 ml/min, a 60 °C. Las condiciones de gradiente usadas fueron: A (disolución de acetato amónico de 0,5 g/l) al 90%, B (acetonitrilo) al 5% y C (metanol) al 5%, a B al 50% y C al 50% en 6,5 minutos, a B al 100% a los 7 minutos, y equilibrio hasta las condiciones iniciales a los 7,5 minutos hasta los 9,0 minutos. Volumen de inyección de 2 µl. Se adquirieron espectros de masas de alta resolución [tiempo de vuelo, TOF (del inglés, *Time of Flight*)] sólo en modo de ionización positiva por barrido de 100 a 750 en 0,5 segundos usando un tiempo de interrupción de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 2,5 kV y el voltaje del cono fue 20 V. La leucina-enkefalina fue la sustancia patrón usada para la calibración interna de masas ("lock mass")

Puntos de fusión

Se determinaron los puntos de fusión de diversos compuestos en tubos capilares abiertos mediante un aparato Mettler FP62. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 3 o 10 °C/minuto. La temperatura máxima fue 300 °C. Los puntos de fusión se leyeron en una pantalla digital y se obtuvieron con las incertidumbres experimentales que se asocian habitualmente con este método analítico.

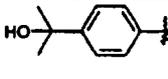
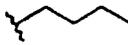
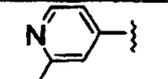
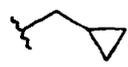
Tabla 1 (n.d. significa no determinado)



Ej.	Ar	R1	R2	R3	Sal	Punto de fusión (°C)	MH+	TR (min)
E1			Cl	H		n.d.	369	4,33
E2			Cl	2'-F		n.d.	387	4,33

Ej.	Ar	R1	R2	R3	Sal	Punto de fusión (°C)	MH+	TR (min)
E3			Cl	3'-F		143,4	399	4,38
E4			Cl	H		280,3	398	3,14
E5			CF ₃	3'-F		161,8	433	4,45
E6			Cl	H		n.d.	383	4,64
E7			Cl	H		n.d.	381	4,32
E8			Cl	3'-F		se descompone	387	4,36
E9			Cl	3'-F		n.d.	401	4,60
E10			Cl	2'-F		n.d.	401	4,59
E11			Cl	2'-F		n.d.	401	4,64
E12			Cl	3'-F		n.d.	401	4,68
E13			Cl	H		se descompone	367	4,10
E14			Cl	H		151,8	381	4,34
E15			Cl	3'-Cl		n.d.	403	4,66
E16			Cl	H		n.d.	383	4,63
E17			Cl	3'-Cl		120,8	401	4,35
E18			Cl	3'-Cl		se descompone	403	4,62
E19			Cl	3'-Cl		103,8	417	4,93

Ej.	Ar	R1	R2	R3	Sal	Punto de fusión (°C)	MH+	TR (min)
E20			Cl	3'-Cl		111,8	401	4,44
E21			Cl	3'-Cl		96,1	417	4,99
E22			Cl	3'-Cl		79,7	403	4,70
E23			Cl	3'-Cl		n.d.	401	4,37
E24			Cl	H		126,2	367	4,11
E25			Cl	H		n.d.	369	4,31
E26			Cl	2'-F		n.d.	399	4,30
E27			Cl	3'-F		176,0	385	4,09
E28			Cl	2'-F		131,8	385	4,10
E29			Cl	2'-F		108,4	387	4,19
E30			Cl	3'-F		n.d.	401	4,65
E31			Cl	3'-F		161,6	399	4,32
E32			Cl	2'-F		148,6	399	4,33
E33			Cl	3'-F		n.d.	385	4,09
E34			Cl	2'-F		120,9	385	3,93
E35			Cl	2'-F	.HCl	n.d.	401	4,47
E36			Cl	2'-F		n.d.	399	4,71

Ej.	Ar	R1	R2	R3	Sal	Punto de fusión (°C)	MH+	TR (min)
E37			Cl	H		n.d.	412	4,70
E38			CF ₃	3'-F		203,9	419	4,28

D. Ejemplos farmacológicos

Los compuestos proporcionados en el presente invento son moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Parece que estos compuestos potencian las respuestas al glutamato al unirse a un sitio alostérico distinto del sitio de unión del glutamato. La respuesta de mGluR2 a una concentración de glutamato se ve aumentada cuando están presentes compuestos de Fórmula (I). Se espera que los compuestos de Fórmula (I) ejerzan sustancialmente su efecto en mGluR2 en virtud de su capacidad para potenciar la función del receptor. En la Tabla 4 se muestra el comportamiento de los moduladores alostéricos positivos ensayados en mGluR2 usando el método de ensayo de unión de [³⁵S]GTP γ S descrito más adelante y que es adecuado para la identificación de dichos compuestos y, más particularmente, de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I).

Ensayo de unión de [³⁵S]GTP γ S

El ensayo de unión de [³⁵S]GTP γ S es un ensayo funcional basado en membranas, usado para estudiar la función de un receptor acoplado a proteína G (GPCR; del inglés, G-protein coupled receptor), mediante el cual se mide la incorporación de una forma no hidrolizable de GTP, [³⁵S]GTP γ S (guanosina 5'-trifosfato, marcado con ³⁵S que emite radiación gamma). La subunidad α de la proteína G cataliza el intercambio de guanosina 5'-difosfato (GDP) por guanosina trifosfato (GTP) y, tras la activación del GPCR por un agonista, [³⁵S]GTP γ S, se incorpora y no puede ser escindida 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]GTP γ S radiactivo es una medida directa de la actividad de la proteína G y, de este modo, se puede determinar la actividad del agonista. Se ha mostrado que los receptores mGluR2 se acoplan preferentemente a una proteína G α_i , un acoplamiento preferente para este método, y, por lo tanto, se usa mucho éste para estudiar la activación de los receptores 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]. Describimos aquí el uso del ensayo de unión de [³⁵S]GTP γ S utilizando membranas de células transfectadas con el receptor mGluR2 humano y adaptadas de Schaffhauser et al. [Molecular Pharmacology 4 (2003): 798-810] para la detección de las propiedades de modulación alostérica positiva (PAM; del inglés, positive allosteric modulation) de los compuestos de este invento.

Preparación de membranas

Se cultivaron células CHO hasta preconfluencia y se estimularon con butirato 5 mM durante 24 horas, antes de un lavado en PBS, y luego se recogieron por raspado en tampón de homogeneización (tampón de Tris 50 mM-HCl, pH de 7,4, 4 °C). Los lisados celulares fueron brevemente homogeneizados (15 s) usando un homogeneizador Ultra-Turrax. Se centrifugó el producto de homogeneización a 23.500 x g durante 10 minutos y se desechó el sobrenadante. Se resuspendió el sedimento de centrifugación en Tris 5 mM-HCl, pH de 7,4, y se centrifugó de nuevo la suspensión (30.000 x g, 20 minutos, 4 °C). Se resuspendió el sedimento de centrifugación final en HEPES 50 mM, pH de 7,4, y se almacenó la suspensión a -80 °C en partes alícuotas apropiadas antes de su uso. Se determinó la concentración de proteína mediante el método de Bradford (Bio-Rad, EE.UU.) con albúmina sérica bovina como patrón.

Ensayo de unión de [³⁵S]GTP γ S

La medición de la actividad moduladora alostérica positiva de los compuestos de ensayo sobre mGluR2 en membranas que contienen mGluR2 humano fue llevada a cabo usando membranas congeladas que fueron descongeladas y brevemente homogeneizadas antes de una preincubación en microplacas de 96 pocillos (15 μ g/pocillo de ensayo, 30 minutos, 30 °C) en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH de 7,4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 3 mM, GDP 50 μ M, 10 μ g/ml de saponina) con concentraciones crecientes de modulador alostérico positivo (de 0,3 nM a 50 μ M) y, o bien una concentración predeterminada mínima de glutamato (ensayo de PAM) o bien sin glutamato añadido. Para el ensayo de PAM, se preincubaron las membranas con glutamato en una concentración EC₂₅, es decir, una concentración de glutamato que origina el 25% de la respuesta máxima, y está de acuerdo con datos publicados [Pin et al. (1999), Eur. J. Pharmacol. 375: 277-294]. Después de la adición de [³⁵S]GTP γ S (0,1 nM, f.c.) para alcanzar un volumen de reacción total de 200 μ l, las microplacas fueron sacudidas brevemente y fueron adicionalmente incubadas

para permitir la incorporación de [³⁵S]GTP_γS tras la activación (30 minutos, 30 °C). La reacción fue detenida por filtración rápida bajo vacío sobre una microplaca de placas filtrantes de fibra de vidrio (placas filtrantes GF/B de 96 pocillos Unifilter, Perkin-Elmer, Downers Grove, EE.UU.) usando un recolector celular para placas de 96 pocillos (Filtermate, Perkin-Elmer, EE.UU.), y lavando luego tres veces con 300 μl de tampón de lavado (Na₂HPO₄·2H₂O 10 mM, NaH₂PO₄·H₂O 10 mM, pH = 7,4) enfriado con hielo. Luego se dejaron secar los filtros al aire, se añadieron 40 μl de cóctel para centelleo en estado líquido (Microscint-O) a cada pocillo y se midió el [³⁵S]GTP_γS unido a la membrana en un lector de placas para centelleo de 96 pocillos (Top-Count, Perkin-Elmer, EE.UU.). La unión inespecífica de [³⁵S]GTP_γS se determina en presencia de GTP 10 μM frío. Se obtuvo cada curva al menos una vez usando una muestra duplicada por punto de datos y en 11 concentraciones.

10 Análisis de datos

Se generaron las curvas de concentración-respuesta de compuestos representativos del presente invento en presencia de una EC₂₅ añadida de glutamato agonista de mGluR2 para determinar la modulación alostérica positiva (PAM), utilizando el software Prism GraphPad (Graph Pad Inc., San Diego, EE.UU.). Se ajustaron las curvas a una ecuación logística de cuatro parámetros ($Y = \text{Parte Inferior} + (\text{Parte Superior} - \text{Parte Inferior}) / (1 + 10^{(\log EC_{50} - X) \cdot \text{pendiente de Hill}})$), lo que permite la determinación de valores de EC₅₀. La EC₅₀ es la concentración de un compuesto que causa una potenciación semimáxima de la respuesta al glutamato. Esto se calcula restando las respuestas máximas de glutamato en presencia de una concentración totalmente saturante de un modulador alostérico positivo, de la respuesta de glutamato en ausencia de un modulador alostérico positivo. La concentración que produce el efecto semimáximo es luego calculada como EC₅₀.

20

Tabla 2. Datos farmacológicos de compuestos de acuerdo con el invento

Todos los compuestos se examinaron en presencia de agonista de mGluR2, glutamato en una concentración EC₂₅ predeterminada, para determinar la modulación alostérica positiva (GTP_γS-PAM). Los valores mostrados son promedios de valores duplicados de 11 curvas de concentración-respuesta, procedentes de al menos un experimento. Todos los compuestos salvo los compuestos números 29, 34 y 35 mostraron un valor de pEC₅₀ superior a 5,0, de 6,05 a 7,40. Se estima que el error de determinación de un valor de pEC₅₀ para un único experimento es aproximadamente 0,3 unidades logarítmicas.

Nº de compuesto	PAM de hR2 – GTP _γ S pEC ₅₀
1	6,60
2	6,55
3	6,74
4	6,86
5	7,12
6	6,77
7	6,76
8	6,76
9	6,63
10	6,70
11	7,17
12	6,89
13	6,29
14	6,86
15	7,22
16	7,17

17	6,93
18	7,00
19	7,17
20	7,04
21	7,33
22	7,33
23	6,90
24	6,36
25	6,65
26	6,81
27	6,45
28	6,44
29	< 5,0
30	7,33
31	6,54
32	6,43
33	6,21
34	< 5,0
35	< 5,0
36	6,05
37	7,40
38	6,99

E. Ejemplos de composiciones

Como se utiliza en todos estos ejemplos, "ingrediente activo" se refiere a un compuesto final de Fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, los solvatos y las formas estereoquímicamente isómeras del mismo.

Los ejemplos típicos de recetas para la formulación del invento son los siguientes:

5 1. Tabletas

Ingrediente activo	5 a 50 mg
Fosfato dicálcico	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato magnésico	5 mg
Almidón de patata	hasta 200 mg

En este ejemplo, el ingrediente activo puede ser reemplazado por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con el presente invento, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejem-

plificados.

2. Suspensión

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

3. Composición inyectable

Se prepara una composición parenteral agitando el ingrediente activo del invento al 1,5% en peso, en propilenglicol al 10% en volumen en agua.

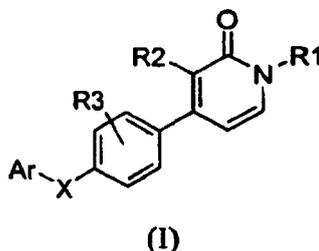
4. Ungüento

Ingrediente activo	5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Vaselina	15 g
Agua	hasta 100 g

10 En este ejemplo, el ingrediente activo puede ser reemplazado por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con el presente invento, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula (I)



o una forma estereoquímicamente isómera del mismo, en que

- 5 R^1 es alquilo C_{1-6} ; o alquilo C_{1-3} sustituido con cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, o fenilo sustituido con halo, trifluorometilo o trifluorometoxilo;
- R^2 es halo, trifluorometilo, alquilo C_{1-3} o ciclopropilo;
- R^3 es hidrógeno o halo;
- X es O, S, SO, SO_2 o CF_2 ; y
- 10 Ar es fenilo no sustituido; piridinilo no sustituido; o fenilo o piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3} , alcoxilo C_{1-3} , trifluorometilo, hidroxialquilo C_{1-3} y $(CH_2)_nCO_2H$, en que $n = 0, 1$ ó 2 ; o
- una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, con tal de que, cuando R^3 sea 2'-fluoro, Ar no sea entonces 3-piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C_{1-3} .
- 15 2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en que,
- R^1 es 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 3-metil-1-butilo, (ciclopropil)metilo o 2-(ciclopropil)-1-etilo;
- R^2 es cloro o trifluorometilo;
- R^3 es hidrógeno, cloro o fluoro;
- X es O; y
- 20 Ar es piridinilo sustituido con al menos un metilo, o fenilo sustituido con COOH o hidroxialquilo C_{1-3} ;
- o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en que
- R^1 es 1-butilo, 3-metil-1-butilo, (ciclopropil)metilo o 2-(ciclopropil)-1-etilo;
- R^2 es cloro;
- 25 R^3 es cloro o fluoro;
- X es O; y
- Ar es 2-metilpiridin-4-ilo, 2-metilpiridin-3-ilo o 2,6-dimetilpiridin-4-ilo;
- o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
- 30 4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en que dicho compuesto es seleccionado del grupo que consiste en:
- 1-butil-3-cloro-4-[4-(2-metilpiridin-4-iloxi)-fenil]-1H-piridin-2-ona,
 - 1-butil-3-cloro-4-[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-iloxi)-fenil]-1H-piridin-2-ona,
 - 3-cloro-1-ciclopropilmetil-4-[4-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)-3-fluoro-fenil]-1H-piridin-2-ona,
 - Ácido 4-[4-(1-butil-3-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-fenoxi]-benzoico, y

- 1-ciclopropilmetil-4-[4-(2,6-dimetil-piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-trifluorometil-1*H*-piridin-2-ona.
5. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 para uso como un medicamento.
- 5 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 o una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 5 para uso en el tratamiento o prevención de un estado de un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos positivos de mGluR2.
- 10 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 o una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 5 para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado del grupo de trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, trastornos de personalidad, trastornos relacionados con sustancias, trastornos de la alimentación, trastornos del humor, migraña, epilepsia o trastornos convulsivos, trastornos de la infancia, trastornos cognitivos, neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia.
- 15 9. Un compuesto o composición de acuerdo con la Reivindicación 8, en que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de ansiedad, seleccionado del grupo de agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (GAD), trastorno obsesivo compulsivo (OCD), trastorno de pánico, trastorno por estrés postraumático (PTSD), fobia social y otras fobias; o
- 20 en que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno psicótico seleccionado del grupo de esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico provocado por sustancias; o
- en que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la personalidad seleccionado del grupo de trastorno obsesivo compulsivo de la personalidad y trastorno esquizotípico, esquizoide; o
- 25 en que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con sustancias seleccionado del grupo de abuso de alcohol, dependencia de alcohol, abstinencia de alcohol, delirio por abstinencia de alcohol, trastorno psicótico provocado por alcohol, dependencia de anfetamina, abstinencia de anfetamina, dependencia de cocaína, abstinencia de cocaína, dependencia de nicotina, abstinencia de nicotina, dependencia de opioides y abstinencia de opioides; o
- 30 en que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la alimentación seleccionado del grupo de anorexia nerviosa y bulimia nerviosa; o
- en que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno del humor seleccionado del grupo de trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor y trastorno del humor provocado por sustancias; o
- en que el trastorno del sistema nervioso central es migraña; o
- 35 en que el trastorno del sistema nervioso central es epilepsia o un trastorno convulsivo seleccionado del grupo de epilepsia no convulsiva generalizada, epilepsia convulsiva generalizada, estado epiléptico de pequeño mal, estado epiléptico de gran mal, epilepsia parcial con o sin deterioro de la consciencia, espasmos infantiles, epilepsia parcial continua y otras formas de epilepsia; o
- 40 en que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo seleccionado del grupo de delirio, delirio persistente provocado por sustancias, demencia, demencia debida a una enfermedad por el VIH, demencia debida a la enfermedad de Huntington, demencia debida a la enfermedad de Parkinson, demencia del tipo Alzheimer, demencia persistente provocada por sustancias y deterioro cognitivo leve.
10. Un compuesto o composición de acuerdo con la Reivindicación 8, en que el trastorno de la infancia es un trastorno de déficit de atención/hiperactividad.
- 45 11. Un compuesto o composición de acuerdo con la Reivindicación 8, en que el trastorno del sistema nervioso central es seleccionado del grupo de ansiedad, esquizofrenia, migraña, depresión y epilepsia.
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 en combinación con un agonista ortostérico de mGluR2 para uso en el tratamiento o prevención de un estado como el citado en cualquiera de las Reivindicaciones 7 a 11.