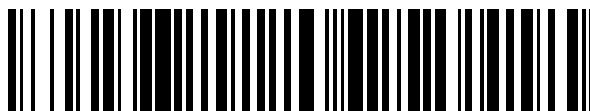


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 624**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 213/85</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/06</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4412</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4418</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)
<b>C07D 409/04</b>	(2006.01)	<b>C07D 405/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/443</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4436</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/444</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/22</b>	(2006.01)		

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2008 E 08717514 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 2134690**

54 Título: **Derivados de la 3-cianopiridona 1,4-disustituidos y su uso como moduladores positivos del receptor mGluR2**

30 Prioridad:

**07.03.2007 EP 07103654**  
**15.03.2007 WO PCT/EP2007/052442**  
**14.09.2007 EP 07116402**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.04.2013**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)**  
**1125 Trenton-Harbourton Road**  
**Titusville, NJ 08560, US y**  
**ADDEX PHARMA S.A. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**CID-NÚÑEZ, JOSÉ MARÍA;**  
**TRABANCO-SUÁREZ, ANDRÉS AVELINO;**  
**MACDONALD, GREGOR JAMES;**  
**DUVEY, GUILLAUME ALBERT JACQUES y**  
**LÜTJENS, ROBERT JOHANNES**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 400 624 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Derivados de la 3-cianopiridona 1,4-disustituidos y su uso como moduladores positivos del receptor mGluR2

**5 Campo de la invención**

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

**15 Antecedentes de la invención**

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

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

Además, el glutamato activa los receptores metabotrópicos del glutamato (mGluRs), los cuales desempeñan un papel más modulador que contribuye al ajuste preciso de la eficacia sináptica.

El glutamato activa los mGluR uniéndose al dominio extracelular grande amino-terminal del receptor, denominado en la presente sitio de unión ortostérico. Esta unión induce un cambio conformacional en el receptor que provoca la activación de la proteína G y las vías de señalización intracelular.

El subtipo mGluR2 está acoplado negativamente con la adenilato-ciclasa mediante la activación de la proteína G $\alpha$ i y su activación provoca la inhibición de la liberación del glutamato en la sinapsis. En el sistema nervioso central (CNS, por sus siglas en inglés), los receptores mGluR2 son abundantes, principalmente en el córtex, las regiones talámicas, el bulbo olfativo accesorio, el hipocampo, las amígdalas, el caudado-putamen y el núcleo accumbens.

Se ha demostrado en ensayos clínicos que la activación del mGluR2 es eficaz para tratar trastornos de ansiedad. Además, se ha demostrado que la activación del mGluR2 es eficaz en varios modelos animales y, por lo tanto, representa una posible estrategia terapéutica nueva para el tratamiento de la esquizofrenia, la epilepsia, la adicción/dependencia de los fármacos, la enfermedad de Parkinson, el dolor, los trastornos del sueño y la enfermedad de Huntington.

Hasta la fecha, la mayoría de los tratamientos farmacológicos disponibles que actúan sobre los mGluR son ligandos ortostéricos que activan varios miembros de la familia, ya que son análogos estructurales del glutamato.

Una nueva vía para desarrollar compuestos selectivos que actúen sobre los mGluR consiste en identificar compuestos que actúen a través de mecanismos alostéricos, modulando el receptor mediante la unión a un sitio que no sea el sitio de unión ortostérico altamente conservado.

Recientemente, los moduladores alostéricos positivos de los mGluR se han convertido en nuevas entidades farmacológicas que ofrecen esta atractiva alternativa. Varios compuestos han sido descritos como moduladores alostéricos positivos del mGluR2.

Los documentos WO2004/092135 (NPS y Astra Zeneca), WO2004/018386, WO2006/014918 y WO2006/015158 (Merck), WO2001/56990 (Eli Lilly) y WO2006/030032 (Addex y Janssen Pharmaceutica) describen, respectivamente, derivados de la fenilsulfonamida, acetofenona, indanona, piridilmetilsulfonamida y piridinona que actúan como moduladores alostéricos positivos del mGluR2. Ninguno de los compuestos descritos específicamente está estructuralmente relacionado con los compuestos de la invención.

El documento WO2007/104783 describe derivados de la 3-cianopiridona 1,4-disustituidos que actúan como moduladores alostéricos positivos de los receptores metabotrópicos de subtipo 2 ("mGluR2").

Se ha demostrado que dichos compuestos no activan el receptor por sí mismos. Más bien, permiten que el receptor produzca una respuesta máxima a una concentración de glutamato que por sí misma induciría una respuesta mínima. El análisis mutacional ha demostrado inequívocamente que la unión de los moduladores alostéricos positivos del mGluR2 no se produce en el sitio ortostérico, sino en un sitio alostérico situado en la región transmembrana siete del receptor.

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

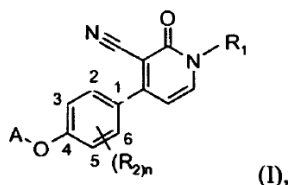
Recientes estudios en animales han revelado además que el modulador alostérico positivo selectivo del receptor metabotrópico del glutamato de subtipo 2 bifenilindanona (BINA) bloquea un modelo de fármaco alucinógeno de psicosis, lo cual está a favor de la estrategia de emplear los receptores del mGluR2 como dianas para tratar la disfunción glutamatérgica en la esquizofrenia (*Mol. Pharmacol.* **2007**, 72, 447-484).

Los moduladores alostéricos positivos permiten potenciar la respuesta al glutamato, pero también se ha demostrado que potencian la respuesta a los agonistas ortostéricos del mGluR2, tales como LY379268 o DCG-IV. Estos datos aportan pruebas evidentes de que se podría desarrollar todavía otra estrategia terapéutica nueva para tratar las enfermedades neurológicas y psiquiátricas mencionadas anteriormente que implican el mGluR2, la cual emplearía una combinación de un modulador alostérico positivo del mGluR2 junto con un agonista ortostérico del mGluR2.

Los compuestos de la presente se caracterizan por un resto central de piridin-2-ona sustituido en la posición 3 con ciano y en la posición 4 con fenilo opcionalmente sustituido, el cual está a su vez sustituido en la posición 4 con piridiniloxi sustituido. Los compuestos de la presente son potentes moduladores alostéricos positivos del mGluR2 y exhiben un perfil mejorado de seguridad cardiovascular.

### Descripción de la invención

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



incluidas todas sus formas estereoquímicamente isoméricas, donde

R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>4-6</sub>, o alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

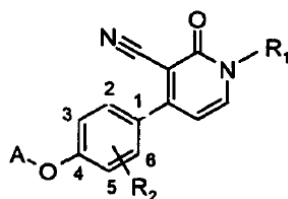
R<sub>2</sub> es hidrógeno o halo;






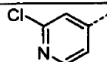


A es piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes, cada sustituyente seleccionado independientemente entre halo o alquilo C<sub>1-4</sub>;

n es un número entero con un valor de 1 o 2;

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

siempre que, cuando R<sub>2</sub> sea 2-fluoro, entonces A no sea 3-piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes, cada sustituyente seleccionado independientemente entre halo o alquilo C<sub>1-4</sub>, y siempre que el compuesto no sea



$-R_1$	$R^2$	$-A$
	H	
	H	
	H	
	H	

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de este para la producción de un medicamento para tratar o prevenir, en particular para tratar, una afección en un mamífero, incluido un ser humano, el tratamiento o la prevención de la cual se ve afectada o facilitada por el efecto neuromodulador de un modulador alostérico del mGluR2, en particular un modulador alostérico positivo.

Una realización de la presente invención consiste en los compuestos de fórmula (I) donde  $R_1$  es alquilo  $C_{4-6}$ , en particular alquilo  $C_{4-5}$ , tal como, por ejemplo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 3-metil-1-butilo; en particular, 1-butilo o 3-metil-1-butilo; más en particular, 1-butilo.

Una realización de la presente invención consiste en los compuestos de fórmula (I) donde  $R_1$  es alquilo  $C_{1-3}$  sustituido con cicloalquilo  $C_{3-7}$ , en particular ciclopropilmetilo o 2-(ciclopropil)-1-etilo, más en particular ciclopropilmetilo.

Una realización de la presente invención consiste en los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de estos según se ha mencionado previamente en la presente a modo de realización, donde  $R_2$  es hidrógeno o fluoro, en particular fluoro.

Una realización de la presente invención consiste en los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de estos según se ha mencionado previamente en la presente a modo de realización, donde  $R_2$  es halo, en particular fluoro.

Una realización de la presente invención consiste en los compuestos de fórmula (I) o, cuando sea posible, cualquier subgrupo de estos según se ha mencionado previamente en la presente a modo de realización, donde  $n$  es 1 y  $R_2$  es hidrógeno.

Una realización de la presente invención consiste en los compuestos de fórmula (I) o, cuando sea posible, cualquier subgrupo de estos según se ha mencionado previamente en la presente a modo de realización, donde  $n$  es 1 y  $R_2$  es halo, en particular fluoro.

Una realización de la presente invención consiste en los compuestos de fórmula (I) o, cuando sea posible, cualquier subgrupo de estos según se ha mencionado previamente en la presente a modo de realización, donde  $n$  es 2 y  $R_2$  es halo, en particular fluoro.

Una realización de la presente invención consiste en los compuestos de fórmula (I) o, cuando sea posible, cualquier subgrupo de estos según se ha mencionado previamente en la presente a modo de realización, donde  $n$  es 1 y  $R_2$  es halo, en particular fluoro, y está situado en posición orto con relación al resto de piridinona, es decir, en la posición 2.

Una realización de la presente invención consiste en los compuestos de fórmula (I) o, cuando sea posible, cualquier subgrupo de estos según se ha mencionado previamente en la presente a modo de realización, donde  $n$  es 1 y  $R_2$  es halo, en particular fluoro, y está situado en posición meta con relación al resto de piridinona, es decir, en la posición 3.

Una realización de la presente invención consiste en los compuestos de fórmula (I) o, cuando sea posible, cualquier subgrupo de estos según se ha mencionado previamente en la presente a modo de realización, donde  $n$  es 2 y  $R_2$  es halo, en particular fluoro, y los sustituyentes  $R_2$  están situados en posición meta con relación al resto de piridinona, es decir, en las posiciones 3 y 5.

Una realización de la presente invención consiste en los compuestos de fórmula (I) o, cuando sea posible, cualquier subgrupo de estos según se ha mencionado previamente en la presente a modo de realización, donde  $n$  es 2 y  $R_2$  es halo, en particular fluoro, y los sustituyentes  $R_2$  están situados en posición orto con relación al resto de piridinona, es

decir, en las posiciones 2 y 6.

Una realización de la presente invención consiste en los compuestos de fórmula (I) o, cuando sea posible, cualquier subgrupo de estos según se ha mencionado previamente en la presente a modo de realización, donde A es 2-piridinilo sustituido.

Una realización de la presente invención consiste en los compuestos de fórmula (I) o, cuando sea posible, cualquier subgrupo de estos según se ha mencionado previamente en la presente a modo de realización, donde A es 3-piridinilo sustituido.

Una realización de la presente invención consiste en los compuestos de fórmula (I) o, cuando sea posible, cualquier subgrupo de estos según se ha mencionado previamente en la presente a modo de realización, donde A es 4-piridinilo sustituido.

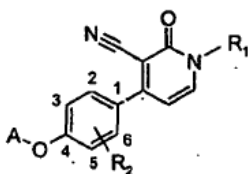
Una realización de la presente invención consiste en los compuestos de fórmula (I) o, cuando sea posible, cualquier subgrupo de estos según se ha mencionado previamente en la presente a modo de realización, donde el anillo de piridinilo representado por A está sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, en particular fluoro, o alquilo C<sub>1-4</sub>, en particular metilo.

Una realización de la presente invención consiste en los compuestos de fórmula (I) o, cuando sea posible, cualquier subgrupo de estos según se ha mencionado previamente en la presente a modo de realización, donde el anillo de piridinilo representado por A está sustituido con dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre halo, en particular cloro, o alquilo C<sub>1-4</sub>, en particular metilo.

















Una realización de la presente invención consiste en los compuestos de fórmula (I), donde R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>4-6</sub>, en particular 1-butilo o 3-metil-1-butilo; o alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, en particular ciclopropilmetilo o 2-(ciclopropil)-1-etilo;  
R<sub>2</sub> es hidrógeno o fluoro;  
n es 1 o 2;

A es piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre metilo o cloro.

Una realización de la presente invención consiste en los compuestos de fórmula (I) seleccionados entre:



-R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	-A
	2-F	
	3-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	2-F	

$-R_1$	$R^2$	$-A$
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	3,5-diF	
	H	

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

- 5 Según se emplea previamente o en lo sucesivo en la presente, la notación alquilo  $C_{1-3}$ , como un grupo o parte de un grupo, define un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, 1-propilo y 1-metil-1-etilo. Preferentemente, alquilo  $C_{1-3}$  representa metilo.

- 10 Según se emplea previamente o en lo sucesivo en la presente, la notación alquilo  $C_{1-4}$ , como un grupo o parte de un grupo, define un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, 1-metil-1-etilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo. Preferentemente, alquilo  $C_{1-4}$  representa metilo.

- 15 Según se emplea previamente o en lo sucesivo en la presente, la notación alquilo  $C_{4-6}$ , como un grupo o parte de un grupo, define un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que contiene de 4 a 6 átomos de carbono, tal como 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 1-pentilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 1-hexilo y análogos. Preferentemente, alquilo  $C_{4-6}$  representa 1-butilo.

- 20 Según se emplea previamente o en lo sucesivo en la presente, la notación alquilo  $C_{4-5}$ , como un grupo o parte de un grupo, define un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que contiene 4 o 5 átomos de carbono, tal como 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 1-pentilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo y análogos.

- 25 Según se emplea previamente o en lo sucesivo en la presente, la notación alquilo  $C_{3-7}$  define un radical hidrocarbonado saturado cíclico que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Preferentemente, alquilo  $C_{3-7}$  representa ciclopropilo.

- Según se emplea previamente o en lo sucesivo en la presente, la notación halo es genérica para fluoro, cloro, bromo y yodo.

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

- 35 Las sales farmacéuticamente aceptables se definen de manera que comprendan las formas salinas de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) sean capaces de formar. Dichas sales se pueden obtener tratando la forma de base de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) con ácidos adecuados, por ejemplo, ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos halohídricos, en particular ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, 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.

5 A la inversa, dichas formas salinas ácidas se pueden convertir en la forma de base libre mediante el tratamiento con una base adecuada.

10 Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) que contienen protones ácidos también se pueden convertir en sus formas salinas básicas no tóxicas terapéuticamente activas mediante el tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas adecuadas. Las formas salinas básicas adecuadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, en particular sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, sales con bases orgánicas, por ejemplo, las sales de benzatrina, *N*-metil-D-glucamina e hibrámanita, y sales con aminoácidos, por ejemplo, arginina y lisina.

15 A la inversa, dichas formas salinas básicas se pueden convertir en sus formas de ácido libre mediante el tratamiento con un ácido adecuado.

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

20 El término solvato comprende las formas de adición de disolvente, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Algunos ejemplos de dichas formas de adición de disolvente son, p. ej., hidratos, alcoholatos y análogos.

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

30 El término "formas estereoquímicamente isoméricas", según se emplea previamente en la presente, define todas las formas isoméricas posibles que los compuestos de fórmula (I) pueden poseer. A menos que se indique o se mencione lo contrario, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular base. Pero la invención también incluye cada una de las formas isoméricas individuales de fórmula (I), y sus sales o solvatos, sustancialmente exentas de los otros isómeros, es decir, asociadas con menos de un 10%, preferentemente menos de un 5%, en particular menos de un 2% y de la forma más preferida menos de un 1% de los otros isómeros. Por lo tanto, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (*R*), esto significa que el compuesto está sustancialmente exento del isómero (*S*).

En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración *R* o *S*; los sustituyentes de los radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración tanto *cis* como *trans*.

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

55 Siempre que se emplee en lo sucesivo en la presente, la expresión "compuestos de fórmula (I)", o cualquier subgrupo de estos, pretenderá incluir también sus formas estereoquímicamente isoméricas, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos. Son de especial interés los compuestos de fórmula (I) que sean estereoquímicamente puros.

60 En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se menciona con relación a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, ya sean naturales o producidos sintéticamente, tanto con abundancia natural como en una forma enriquecida isotópicamente. En particular, cuando se menciona el hidrógeno, se sobreentiende que se refiere a <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H o mezclas de estos; cuando se menciona el carbono, se sobreentiende que se refiere a <sup>11</sup>C, <sup>12</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C o mezclas de estos; cuando se

menciona el nitrógeno, se sobreentiende que se refiere a  $^{13}\text{N}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$  o mezclas de estos; cuando se menciona el oxígeno, se sobreentiende que se refiere a  $^{14}\text{O}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$  o mezclas de estos; y cuando se menciona el flúor se sobreentiende que se refiere a  $^{18}\text{F}$ ,  $^{19}\text{F}$  o mezclas de estos. Por consiguiente, los compuestos de acuerdo con la invención también comprenden compuestos con uno o más isótopos de uno o más elementos, y mezclas de estos, incluidos los compuestos radiactivos, también denominados compuestos radiomarcados, en los que uno o más átomos no radiactivos han sido reemplazados por uno de sus isótopos radiactivos. En particular, el átomo radiactivo se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno y halógeno. Preferiblemente, el átomo radiactivo se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, carbono y halógeno. En particular, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo constituido por  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  y  $^{82}\text{Br}$ . Preferentemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo constituido por  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$ .

Siempre que se mencione previamente o en lo sucesivo en la presente que los sustituyentes se pueden seleccionar cada uno de ellos independientemente de una lista de definiciones, se sobreentenderá que se incluyen todas las combinaciones posibles que sean químicamente posibles.

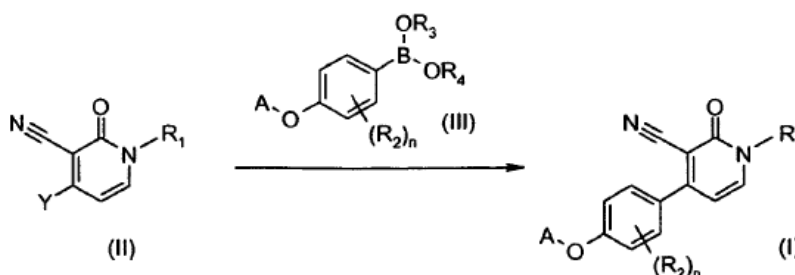
Las líneas trazadas desde los sustituyentes hacia el interior de los sistemas anulares indican que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos adecuados del anillo.

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

#### Procedimiento experimental 1

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (II), donde Y representa un grupo adecuado para un acoplamiento mediado por Pd con ácidos borónicos o ésteres borónicos tal como, por ejemplo, un grupo halo o triflato, con un intermedio de fórmula (III), donde  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  representan hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , o donde  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  se pueden considerar 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  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , de acuerdo con el Esquema de reacción (1). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado inerte a la reacción tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, o en mezclas de disolventes inertes tales como, por ejemplo, 1,4-dioxano/DMF, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo,  $\text{NaHCO}_3$  o  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuosos, un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, un catalizador constituido por un complejo de Pd tal como, por ejemplo,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentar la mezcla de reacción a  $150^\circ\text{C}$  con irradiación de microondas durante, por ejemplo, 10 minutos. En el Esquema de reacción (1), todas las variables se definen como en la fórmula (I) o como se definen anteriormente en la presente.

Esquema de reacción (1)



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

Una forma alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) y de los intermedios implica cromatografía líquida o cromatografía de SCF (fluidos supercríticos, por sus siglas en inglés: Super Critical



Fluid), en particular empleando una fase estacionaria quiral.

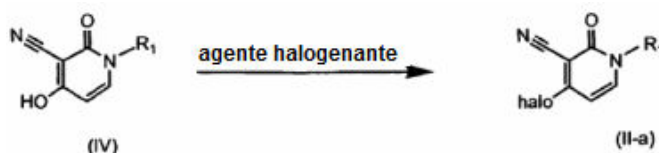
Algunos de los intermedios y de los materiales de partida son compuestos conocidos y se pueden obtener a partir de proveedores comerciales o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la materia.

Los intermedios también se pueden preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos experimentales 2-11.

#### Procedimiento experimental 2

Los intermedios de fórmula (II) en los que Y representa halo, estando representados dichos intermedios por la fórmula (II-a), se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (IV) con un agente halogenante adecuado tal como, por ejemplo,  $P(=O)Br_3$ , de acuerdo con el Esquema de reacción (2). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado inerte a la reacción tal como, por ejemplo, DMF, a una temperatura moderadamente elevada tal como, por ejemplo,  $110^\circ C$ . En el Esquema de reacción (2), todas las variables se definen como en la fórmula (I).

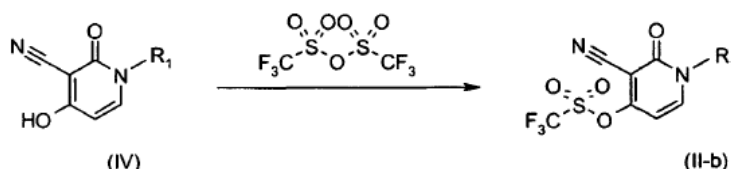
#### Esquema de reacción (2)



#### Procedimiento experimental 3

Los intermedios de fórmula (II) en los que Y representa  $F_3C-S(=O)_2-O-$ , estando representados dichos intermedios por la fórmula (II-b), se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (IV) con anhídrido triflico (también denominado anhídrido trifluorometanosulfónico), de acuerdo con el Esquema de reacción (3). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado inerte a la reacción tal como, por ejemplo, diclorometano, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, piridina, a una temperatura baja tal como, por ejemplo,  $-78^\circ C$ . En el Esquema de reacción (3), todas las variables se definen como en la fórmula (I).

#### Esquema de reacción (3)



#### Procedimiento experimental 4

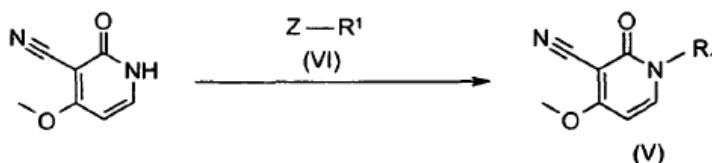
Los intermedios de fórmula (IV) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la materia haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (V) con un reactivo adecuado para escindir el éter metílico tal como, por ejemplo,  $NaOH$ , de acuerdo con el Esquema de reacción (4). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, agua, THF, a una temperatura moderadamente elevada tal como, por ejemplo,  $100^\circ C$ . En el Esquema de reacción (4), todas las variables se definen como en la fórmula (I).

#### Esquema de reacción (4)



Procedimiento experimental 5

Los intermedios de fórmula (V) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la materia haciendo reaccionar 4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo, el cual se puede obtener a partir de proveedores comerciales, con un agente alquilante de fórmula (VI), donde Z representa un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, un grupo halo, p. ej., bromo y análogos, de acuerdo con el Esquema de reacción (5). Un ejemplo de un agente alquilante de fórmula (VI) es, por ejemplo, bromuro de ciclopropilmetilo. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, acetonitrilo, empleando una base adecuada tal como, por ejemplo,  $K_2CO_3$  y, opcionalmente, una sal de yoduro tal como, por ejemplo KI, a una temperatura moderadamente elevada tal como, por ejemplo, 120 °C. En el Esquema de reacción (5), todas las variables se definen como en la fórmula (I).

Esquema de reacción (5)Procedimiento experimental 6

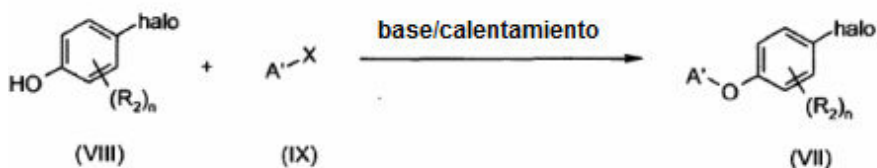
Los intermedios de fórmula (III) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la materia haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (VII), donde A' representa un resto de piridinilo A según se define previamente en la presente para la fórmula (I) o uno de sus N-óxidos, con una fuente de boro adecuada tal como, por ejemplo, bis(pinacolato)diborano en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como, por ejemplo, dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), de acuerdo con el Esquema de reacción (6). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, diclorometano, en presencia de una sal adecuada tal como, por ejemplo, acetato de potasio, a una temperatura moderadamente elevada tal como, por ejemplo, 110 °C durante, por ejemplo, 16 horas.

Como alternativa, los intermedios de fórmula (III) también se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la materia de intercambio metal-halógeno y posterior reacción con una fuente de boro adecuada a partir de los intermedios de fórmula (VII). Por ejemplo, se puede hacer reaccionar un intermedio de fórmula (VII) con un compuesto organolítico tal como, por ejemplo, *n*-butilitio, a una temperatura moderadamente baja tal como, por ejemplo, -40 °C, en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, THF, y a continuación se hace reaccionar con una fuente de boro adecuada tal como, por ejemplo, trimetoxiborano.

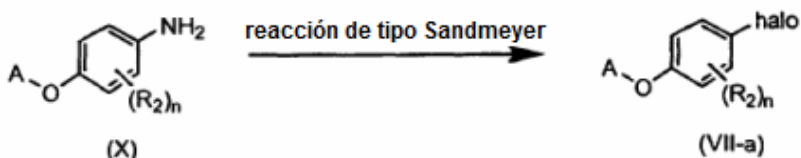
En el Esquema de reacción (6), todas las variables se definen como en la fórmula (I) o como se definen previamente en la presente.

Esquema de reacción (6)Procedimiento experimental 7

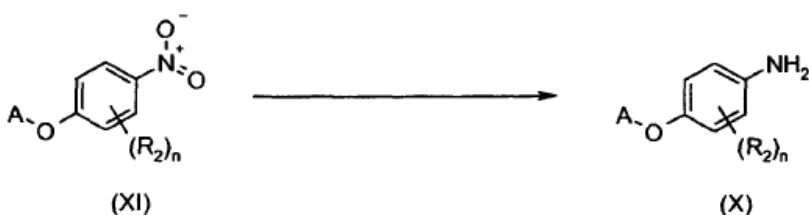
Los intermedios de fórmula (VII) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la materia haciendo reaccionar un intermedio hidroxifenólico de fórmula (VIII) con un intermedio adecuado de fórmula (IX), donde X es un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, un grupo halo o nitro, de acuerdo con el Esquema de reacción (7). Algunos ejemplos de intermedios de fórmula (IX) son el 1-óxido de 2,3-dimetil-4-nitropiridina y la 2-bromo-4,6-dimetilpiridina. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, dimetilformamida o xileno, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidruro de sodio o carbonato de potasio, a una temperatura moderadamente elevada tal como, por ejemplo, 180 °C durante, por ejemplo, 60 minutos, con calentamiento clásico o por irradiación de microondas. En el Esquema de reacción (7), todas las variables se definen como en la fórmula (I).

Esquema de reacción (7)Procedimiento experimental 8

Los intermedios de fórmula (VII) en los que A' representa A, estando representados dichos intermedios por la fórmula (VII-a), se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la materia a partir de un intermedio de tipo anilina de fórmula (X) con una reacción de tipo Sandmeyer, de acuerdo con el Esquema de reacción (8). En el Esquema de reacción (8), todas las variables se definen como en la fórmula (I).

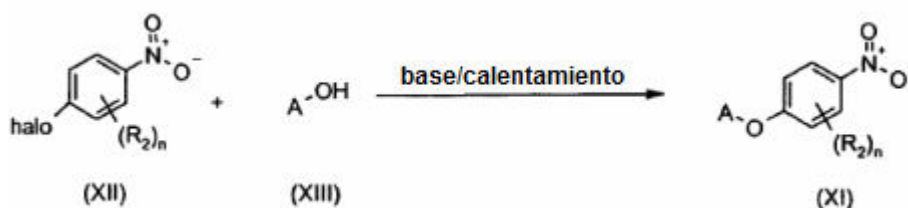
Esquema de reacción (8)Procedimiento experimental 9

Los intermedios de fórmula (X) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la materia a partir del intermedio nitro correspondiente de fórmula (XI) por reducción del grupo nitro a la función amino empleando procedimientos conocidos en la materia tales como una hidrogenación catalítica utilizando un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio al 10% sobre carbón activo, o mediante el uso de cloruro de estaño (II) dihidratado como agente reductor, de acuerdo con el Esquema de reacción (9). En el Esquema de reacción (9), todas las variables se definen como en la fórmula (I).

Esquema de reacción (9)Procedimiento experimental 10

Los intermedios de fórmula (XI) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la materia haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XII) con un intermedio hidroxipiridílico adecuado de fórmula (XIII) tal como, por ejemplo, 2-metil-3-hidroxipiridina, de acuerdo con el Esquema de reacción (10). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, a una temperatura moderadamente elevada tal como, por ejemplo, 140 °C durante, por ejemplo, 16 horas. En el Esquema de reacción (10), todas las variables se definen como en la fórmula (I).

Esquema de reacción (10)



## Farmacología

Los compuestos que se proporcionan en esta invención son moduladores alostéricos positivos de los receptores metabotrópicos del glutamato, en particular son moduladores alostéricos positivos del mGluR2. Parece ser que los compuestos de la presente invención no se enlazan al sitio de reconocimiento del glutamato, el sitio del ligando ortostérico, sino a un sitio alostérico en la región transmembrana siete del receptor. En presencia de glutamato o un agonista del mGluR2, los compuestos de esta invención aumentan la respuesta del mGluR2. Cabe esperar que los compuestos que se proporcionan en esta invención ejerzan su efecto sobre el mGluR2 debido a su capacidad para aumentar la respuesta de dichos receptores a los agonistas del glutamato o del mGluR2, lo que aumentaría la respuesta del receptor. Por lo tanto, la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la presente invención para emplear como medicina, así como al uso de un compuesto de acuerdo con la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la producción de un medicamento para tratar o prevenir, en particular para tratar, una afección en un mamífero, incluido un ser humano, el tratamiento o la prevención de la cual se ve afectada o facilitada por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos del mGluR2, en particular moduladores alostéricos positivos de este. La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la presente invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para emplear en la producción de un medicamento para tratar o prevenir, en particular para tratar, una afección en un mamífero, incluido un ser humano, el tratamiento o la prevención de la cual se ve afectada o facilitada por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos del mGluR2, en particular moduladores alostéricos positivos de este. La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la presente invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para tratar o prevenir, en particular para tratar, una afección en un mamífero, incluido un ser humano, el tratamiento o la prevención de la cual se ve afectada o facilitada por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos del mGluR2, en particular moduladores alostéricos positivos de este.

Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la producción de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de sufrir varios trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato en un mamífero, incluido un ser humano, el tratamiento o la prevención de los cuales se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos positivos del mGluR2.

Cuando se mencione que la invención se refiere al uso de un compuesto o composición de acuerdo con la invención para la producción de un medicamento, p. ej., para el tratamiento de un mamífero, se sobreentenderá que dicho uso se debe interpretar en ciertas jurisdicciones como un método, p. ej., para el tratamiento de un mamífero que comprende administrar a un mamífero que necesite, p. ej., dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto o una composición de acuerdo con la invención.

En particular, los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato incluyen una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como, por ejemplo, déficits cerebrales tras un injerto y cirugía de revascularización coronaria, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneal, hipoxia perinatal, paro cardíaco, lesión neuronal hipoglucémica, demencia (incluida la demencia inducida por el SIDA), enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos, espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad muscular, que incluyen temblores, epilepsia, convulsiones, migraña (incluido el dolor de cabeza de tipo migraña), incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, abstinencia de sustancias (incluidas sustancias tales como, por ejemplo, opiáceos, nicotina, productos derivados del tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (incluidos el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno obsesivo-compulsivo), trastornos del estado de ánimo (incluidas la depresión, la manía y trastornos bipolares), neuralgia trigeminal, pérdida de audición, tinitus, degeneración macular del ojo, émesis, edema cerebral, dolor (incluidos los estados agudos y crónicos, dolor severo, dolor intratable, dolor neuropático y dolor postraumático), disquinesia tardía, trastornos del sueño (incluida la narcolepsia), trastorno por déficit de atención e hiperactividad y trastornos de la conducta.

En particular, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la producción de un medicamento para tratar o prevenir, en particular para tratar, un trastorno del sistema nervioso central seleccionado

del grupo constituido por trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, trastornos de personalidad, trastornos relacionados con sustancias, trastornos de la alimentación, trastornos del estado de ánimo, migraña, epilepsia o trastornos convulsivos, trastornos de la infancia, trastornos cognitivos, neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia.

5 Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de ansiedad seleccionado del grupo constituido por agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (GAD, por sus siglas en inglés), trastorno obsesivo-compulsivo (OCD, por sus siglas en inglés), trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático (PTSD, por sus siglas en inglés), fobia social y otras fobias.

10 Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno psicótico seleccionado del grupo constituido por esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico inducido por sustancias.

15 Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de personalidad seleccionado del grupo constituido por trastorno de personalidad obsesivo-compulsivo y trastorno esquizoide y esquizotípico.

20 Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con una sustancia seleccionado del grupo constituido por abuso del alcohol, dependencia del alcohol, abstinencia del alcohol, delirio por abstinencia del alcohol, trastorno psicótico inducido por el alcohol, dependencia de las anfetaminas, abstinencia de las anfetaminas, dependencia de la cocaína, abstinencia de la cocaína, dependencia de la nicotina, abstinencia de la nicotina, dependencia de los opioides y abstinencia de los opioides.

25 Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la alimentación seleccionado del grupo constituido por anorexia nerviosa y bulimia nerviosa.

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

Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es migraña.

35 Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es epilepsia o un trastorno convulsivo seleccionado del grupo constituido por epilepsia no convulsiva generalizada, epilepsia convulsiva generalizada, estado de pequeño mal epiléptico, estado de gran mal epiléptico, epilepsia parcial con o sin alteraciones de conciencia, espasmos infantiles, epilepsia parcial continua y otras formas de epilepsia.

Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

40 Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo seleccionado del grupo constituido por delirio, delirio persistente inducido por sustancias, demencia, demencia debida a la enfermedad del VIH, demencia debida a la enfermedad de Huntington, demencia debida a la enfermedad de Parkinson, demencia debida a la enfermedad de Alzheimer, demencia persistente inducida por sustancias y deficiencia cognitiva leve.

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

50 Hasta la fecha, la cuarta edición de *Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)* de la Asociación de Psiquiatría Americana proporciona un instrumento de diagnóstico para la identificación de los trastornos descritos en la presente. Los expertos en la materia reconocerán que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en la presente y que estos evolucionan con los progresos médicos y científicos.

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

60 Debido a que los moduladores alostéricos positivos del mGluR2, incluidos los compuestos de fórmula (I), aumentan la respuesta del mGluR2 a los agonistas, se sobreentenderá que la presente invención también engloba el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato mediante la administración de una cantidad eficaz de un modulador alostérico positivo del mGluR2, incluidos los compuestos de fórmula (I), combinado con un agonista del mGluR2.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear combinados con uno o más fármacos diferentes en el

tratamiento, la prevención, el control, la mejora o la reducción del riesgo de sufrir enfermedades o afecciones para las cuales pueden ser de utilidad los compuestos de fórmula (I) o los otros fármacos, de manera que la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cada uno de los fármacos por sí solos.

## 5 Composiciones farmacéuticas

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

Los compuestos de acuerdo con la invención, en particular los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), que incluyen una de sus formas estereoquímicamente isoméricas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, o cualquier subgrupo o combinación de estos, se pueden formular en varias formas farmacéuticas a efectos de administración. Como composiciones adecuadas se pueden citar todas las composiciones empleadas habitualmente para la administración sistémica de fármacos.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz de un compuesto particular, opcionalmente en forma salina, como principio activo en una mezcla íntima con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, donde el portador o diluyente puede presentar una gran variedad de formas dependiendo de la forma del preparado deseada para la administración. Se prefiere que estas composiciones farmacéuticas se presenten en formas farmacéuticas unitarias, en particular para la administración por vía oral, rectal, percutánea, por inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, cuando se preparan composiciones en forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico habitual tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos, en el caso de preparados líquidos orales tales como, por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tal como, por ejemplo, almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y análogos, en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad de administración, se prefiere la administración oral, y los comprimidos y cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales con más ventajas, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador comprenderá generalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para aumentar la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprenda solución salina, una solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos adecuados, agentes de suspensión y análogos. También se incluyen preparados en forma sólida que están diseñados para convertirlos, poco antes de su uso, en preparados en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, donde dichos aditivos no aportan ningún efecto perjudicial significativo para la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varias formas, p. ej., como parches transdérmicos, como una unción dorsal puntual o como un ungüento.

Resulta especialmente favorable formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en una forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y conseguir uniformidad en la dosis. Una forma farmacéutica unitaria, según se emplea en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, asociada con el portador farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de dichas formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluidos los comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, sobres de polvos, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y análogos, y múltiples segregados de estos.

La dosis y la frecuencia exactas de administración dependen del compuesto de fórmula (I) particular empleado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, peso, sexo, grado del trastorno y estado físico general del paciente particular, así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es bien sabido por los expertos en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir o aumentar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

Dependiendo de la vía de administración, la composición farmacéutica comprenderá de un 0.05 a un 99% en peso, preferentemente de un 0.1 a un 70% en peso, más preferentemente de un 0.1 a un 50% en peso del principio activo, y de un 1 a un 99.95% en peso, preferentemente de un 30 a un 99.9% en peso, más preferentemente de un 50 a un 99.9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en el peso total de la composición.

Según se ha mencionado previamente, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos de acuerdo con la invención y uno o más fármacos diferentes para el tratamiento, la prevención, el control, la mejora o la reducción del riesgo de sufrir enfermedades o afecciones para las cuales pueden ser de utilidad los compuestos de fórmula (I) o los otros fármacos, así como al uso de dicha composición para la producción de un medicamento. La presente invención también se refiere a una combinación de un compuesto de acuerdo con la presente invención y un agonista ortostérico del mGluR2. La presente invención también se refiere a dicha combinación para ser empleada como un medicamento. La presente invención también se refiere a un producto que comprende (a) un compuesto de acuerdo con la presente invención, una de sus sales farmacéuticamente aceptable o uno de sus solvatos, y (b) un agonista ortostérico del mGluR2, como un preparado combinado para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de una afección en un mamífero, incluido un ser humano, el tratamiento o la prevención de la cual se ve afectada o facilitada por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos del mGluR2, en particular moduladores alostéricos del mGluR2 positivos. Los diferentes fármacos de dicha combinación o producto se pueden combinar en un preparado único junto con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, o pueden estar presentes cada uno en un preparado separado junto con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

### Ejemplos

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren pero no limiten el alcance de la presente invención.

#### Parte experimental

En los siguientes ejemplos se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de esta invención. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron a partir de proveedores comerciales y se emplearon sin purificación adicional. Concretamente, las siguientes abreviaturas se pueden emplear en los ejemplos y a lo largo de la descripción:

EtOAc (acetato de etilo)	HPLC (cromatografía líquida de alta resolución)
MeOH (metanol)	DCM (diclorometano)
THF (tetrahidrofurano)	ml (mililitros)
min (minutos)	mmol (milimoles)
DMF (dimetilformamida)	P(=O)Br <sub>3</sub> (tribromuro fosfórico)
LCMS (cromatografía líquida - espectrometría de masas)	g (gramos)
Et <sub>2</sub> O (éter dietílico)	DMSO (sulfóxido de dimetilo)

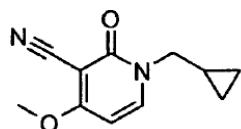
Todas las referencias a salmuera se refieren a una solución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados Celsius). A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se llevan a cabo sin atmósfera inerte a temperatura ambiente.

Las reacciones asistidas por microondas se llevaron a cabo en un reactor de modo único: reactor de microondas Emrys™ Optimizer (Personal Chemistry A.B., actualmente Biotage) o en un reactor multimodo: MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.).

#### A. Preparación de los intermedios

##### Ejemplo A.1

##### 1-Ciclopropilmetil-4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (intermedio 1)

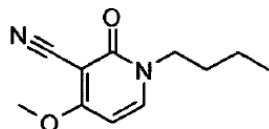


A una solución de 4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (12.2 g, 81.48 mmol) en acetonitrilo (250 ml), se añadieron (bromometil)ciclopropano (11 g, 81.48 mmol) y carbonato de potasio (22.48 g, 162.9 mmol) y la mezcla se

calentó a 110 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se separó el sólido por filtración. El filtrado se evaporó a sequedad y a continuación el residuo crudo resultante se lavó con éter dietílico para obtener el **intermedio 1** puro (15.72 g, 94%) como un sólido blanco.

#### 5 Ejemplo A.2

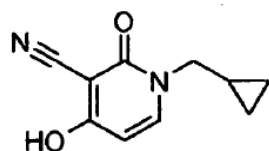
##### **1-Butil-4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (intermedio 2)**



A una solución de 4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (20 g, 133 mmol) en acetonitrilo (800 ml), se añadieron 1-bromobutano (15.8 ml, 146 mmol) y carbonato de potasio (36.7 g, 266 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se separó el sólido por filtración. El filtrado se evaporó a sequedad y a continuación el residuo crudo resultante se lavó con éter dietílico para obtener el **intermedio 2** puro (27.39 g, > 99%) como un sólido blanco.

#### Ejemplo A.3

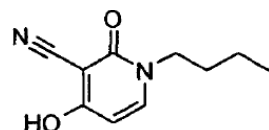
##### **1-Ciclopropilmetil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (intermedio 3)**



Se añadió el **intermedio 1** (15.7 g, 76.8 mmol) a temperatura ambiente a una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (300 ml) y THF (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C (temperatura del baño de aceite) durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó la mayor parte del THF al vacío. La fase acuosa se enfrió hasta 0 °C y se acidificó mediante la adición de HCl acuoso 2 N, ajustando el pH hasta aproximadamente 3, momento en el cual precipitó un sólido blanco. El sólido se separó por filtración, se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó al vacío para obtener el **intermedio 3** como un sólido blanco (10.44 g, 71%), el cual se empleó sin purificación adicional.

#### Ejemplo A.4

##### **1-Butil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (intermedio 4)**

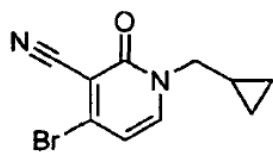


Se añadió el **intermedio 2** (27.39 g, 133 mmol) a temperatura ambiente a una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (500 ml) y THF (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C (temperatura del baño de aceite) durante 24 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío hasta que se redujo el volumen a aproximadamente 250 ml. A continuación, la fase acuosa se enfrió hasta 0 °C y se acidificó mediante la adición de HCl acuoso 2 N, ajustando el pH hasta aproximadamente 3, momento en el cual precipitó un sólido blanco. El sólido se separó por filtración, se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó al vacío para obtener el **intermedio 4** como un sólido blanco (25 g, 98%), el cual se empleó sin purificación adicional.

#### Ejemplo A.5

##### **4-Bromo-1-ciclopropilmetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (intermedio 5)**

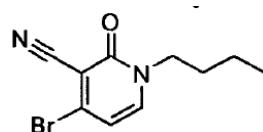




A una solución del **intermedio 3** (10.4 g, 54.67 mmol) en DMF (250 ml), se añadió tribromuro fosfórico (31.3 g, 109.3 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 1.5 horas. Tras enfriar en un baño de hielo, la solución se repartió entre agua y EtOAc. Después de tres extracciones con EtOAc, las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio 5** (8.83 g, 64%).

#### Ejemplo A.6

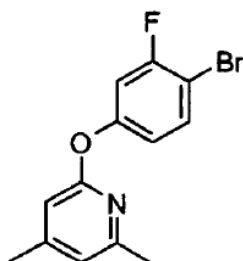
#### 4-Bromo-1-butil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (intermedio 6)



A una solución del **intermedio 4** (39 g, 203 mmol) en DMF (600 ml), se añadió tribromuro fosfórico (116 g, 406 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 1.5 horas. Tras enfriar en un baño de hielo, la solución se repartió entre agua y EtOAc. Después de tres extracciones con EtOAc, las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio 6** (36.7 g, 72%).

#### Ejemplo A.7

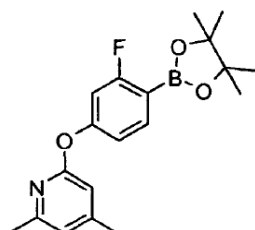
#### 2-(4-Bromo-3-fluorofenoxi)-4,6-dimetilpiridina (intermedio 7)



Una mezcla de 2-bromo-4,6-dimetilpiridina (1 g, 5.4 mmol), 4-bromo-3-fluorofenol (1.03 g, 5.4 mmol) y carbonato de potasio (0.89 g, 6.4 mmol) se calentó a 150 °C (temperatura del baño de aceite) en un tubo sellado durante 7 días. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM y se filtró a través de un lecho de tierras de diatomeas. El filtrado se evaporó a sequedad y el producto crudo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio 7** (1.1 g, 53%).

#### Ejemplo A.8

#### 2-[3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenoxi]-4,6-dimetilpiridina (intermedio 8)



A una solución del **intermedio 7** (0.5 g, 1.69 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) y DMF (1 ml), se añadieron bis(pinacolato)diborano (0.643 g, 2.53 mmol) y acetato de potasio (0.497 g, 5.06 mmol). Se desgasificó la mezcla y a continuación se añadió un complejo (1:1) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con DCM (0.0413 g, 0.05 mmol; CAS [95464-05-4]). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 40 minutos con irradiación de microondas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Se secó la fracción orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó el disolvente al vacío para obtener el **intermedio 8** deseado (0.6 g, 100%) como un producto crudo, el cual se empleó sin purificación adicional.

#### Ejemplo A.9

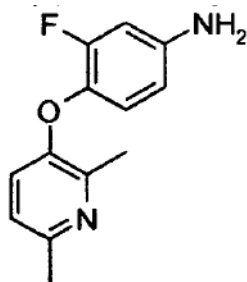
##### 3-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2,6-dimetilpiridina (intermedio 9)



A una solución a temperatura ambiente de 2,6-dimetil-3-piridinol (3 g, 24.35 mmol) en THF (30 ml), se añadieron carbonato de cesio (15.87 g, 48.71 mmol) y 3,4-difluoro-1-nitrobenceno (3.87 g, 24.35 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; de DCM a DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) hasta un 2% como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio 9** (5.88 g, 92%).

#### Ejemplo A.10

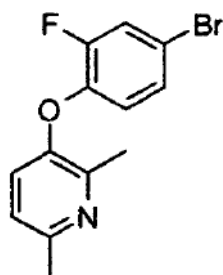
##### 4-(2,6-Dimetilpiridin-3-iloxi)-3-fluorofenilamina (intermedio 10)



Se hidrogenó una solución del **intermedio 9** (5.88 g, 22.44 mmol) en etanol (200 ml) a temperatura ambiente en presencia de paladio al 10% sobre carbón activo (0.58 g) durante 3 horas. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad para obtener el **intermedio 10** (5.20 g, > 99%), el cual se empleó sin purificación adicional.

#### Ejemplo A.11

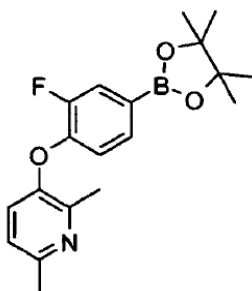
##### 3-(4-Bromo-2-fluorofenoxi)-2,6-dimetilpiridina (intermedio 11)



A una solución del **intermedio 10** (7.7 g, 33.2 mmol) en HBr (75 ml, acuoso al 48%), enfriada hasta 0 °C, se añadió gota a gota durante 45 minutos una solución de nitrito de sodio (4.57 g, 66.3 mmol) en agua (75 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos más. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió bromuro de cobre (I) (4.0 g, 28.4 mmol) en porciones. Se continuó agitando durante 15 minutos a 0 °C y a continuación la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos más. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 1.5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó cuidadosamente con una solución acuosa saturada de carbonato de potasio. A continuación, se añadió EtOAc y se separaron las fases. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; de heptano a heptano/EtOAc hasta un 10% como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio 11** (8.75 g, 89%).

#### Ejemplo A.12

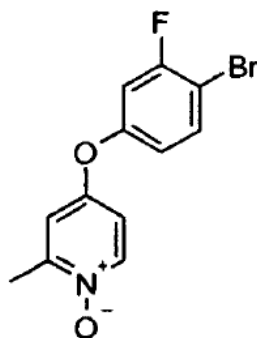
#### 3-[2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenoxi]-2,6-dimetilpiridina (intermedio 12)



A una solución del **intermedio 11** (1.5 g, 5.07 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) y DMF (3 ml), se añadieron bis(pinacolato)diborano (3.86 g, 15.2 mmol) y acetato de potasio (1.48 g, 15.2 mmol). Se desgasificó la mezcla y a continuación se añadió un complejo (1:1) de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio (II) con DCM (0.16 g, 0.20 mmol; CAS [95464-05-4]). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 10 minutos con irradiación de microondas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Se secó la fracción orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó el disolvente al vacío para obtener el boronato **intermedio 12** deseado (1.74 g, 100%) como un producto crudo, el cual se empleó sin purificación adicional.

#### Ejemplo A.13

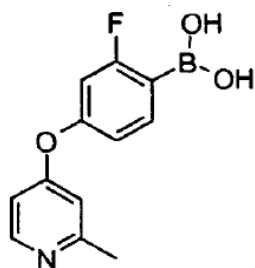
#### 1-Óxido de 4-(4-bromo-3-fluorofenoxi)-2-metilpiridina (intermedio 13)



A una solución a temperatura ambiente de 4-bromo-3-fluorofenol (6 g, 31.41 mmol) en *N*-metilpirrolidona (20 ml), se añadió hidruro de sodio (1.34 g, 56 mmol, al 60% en aceite mineral) en porciones. Tras agitar durante 10 minutos, se añadió *N*-óxido de 4-nitro-2-picolina (5.6 g, 36.12 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 180 °C durante 60 minutos con irradiación de microondas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (250 ml) y se lavó con agua (250 ml). A continuación, la solución se extrajo con más EtOAc (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó el disolvente al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; de DCM a DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) hasta un 2% como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio 13** (3.61 g, 39%).

#### Ejemplo A.14

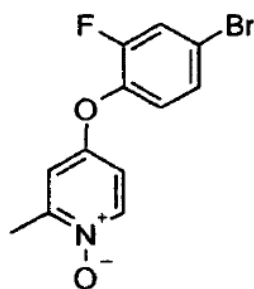
#### Ácido 2-fluoro-4-(2-metil-4-piridiloxi)fenilborónico (intermedio 14)



A una solución del **intermedio 13** (1.05 g, 3.52 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) y DMF (4 ml), se añadieron bis(pinacolato)diborano (2.68 g, 10.56 mmol) y acetato de potasio (1.035 g, 10.56 mmol). Se desgasificó la mezcla y a continuación se añadió un complejo (1:1) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con DCM (0.115 g, 0.141 mmol; CAS [95464-05-4]). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 15 minutos con irradiación de microondas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml). Se secó la fracción orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó el disolvente al vacío para obtener el boronato **intermedio 14** deseado (0.87 g, 100%) como un producto crudo, el cual se empleó sin purificación adicional.

#### Ejemplo A.15

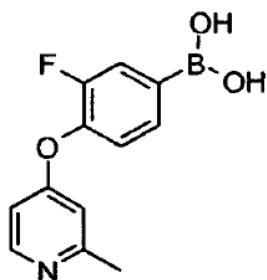
#### 1-Óxido de 4-(4-bromo-2-fluorofenoxi)-2-metilpiridina (intermedio 15)



A una solución a temperatura ambiente de 4-bromo-2-fluorofenol (3.44 ml, 31.41 mmol) en *N*-metilpirrolidona (20 ml), se añadió hidruro de sodio (1.34 g, 56 mmol, al 60% en aceite mineral) en porciones. Tras agitar durante 20 minutos, se añadió *N*-óxido de 4-nitro-2-picolina (5.6 g, 36.12 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 180 °C durante 60 minutos con irradiación de microondas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (250 ml) y se lavó con agua (250 ml). A continuación, la solución se extrajo con más EtOAc (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó el disolvente al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; de DCM a DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) hasta un 2% como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio 15** (4.36 g, 47%).

#### Ejemplo A.16

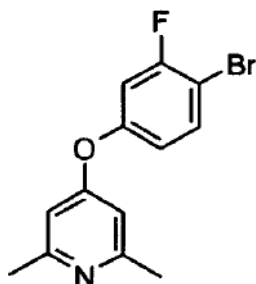
#### Ácido 3-fluoro-4-(2-metil-4-piridiloxi)fenilborónico (intermedio 16)



A una solución del **intermedio 15** (1.05 g, 3.52 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) y DMF (4 ml), se añadieron bis(pinacolato)diborano (2.68 g, 10.56 mmol) y acetato de potasio (1.035 g, 10.56 mmol). Se desgasificó la mezcla y a continuación se añadió un complejo (1:1) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con DCM (0.115 g, 0.141 mmol; CAS [95464-05-4]). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 15 minutos con irradiación de microondas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml). Se secó la fracción orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó el disolvente al vacío para obtener el boronato **intermedio 16** deseado (0.87 g, 100%) como un producto crudo, el cual se empleó sin purificación adicional.

#### Ejemplo A.17

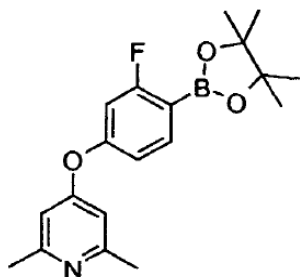
#### 4-(4-Bromo-3-fluorofenoxi)-2,6-dimetilpiridina (intermedio 17)



Una mezcla de 4-bromo-2,6-dimetilpiridina (1 g, 5.4 mmol), 4-bromo-3-fluorofenol (0.59 g, 5.4 mmol) y carbonato de potasio (0.89 g, 6.4 mmol) en xilenos (2 ml) se calentó a 150 °C (temperatura del baño de aceite) en un tubo sellado durante 48 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho de tierras de diatomeas. El filtrado se evaporó a sequedad y el producto crudo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; de DCM a DCM/EtOAc hasta un 10% como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio 17** (1.18 g, 72%).

#### Ejemplo A.18

#### 4-[3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenoxi]-2,6-dimetilpiridina (intermedio 18)

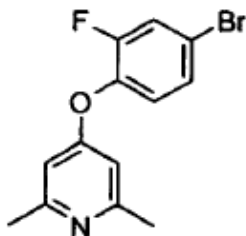


A una solución del **intermedio 17** (1 g, 3.37 mmol) en 1,4-dioxano (10.8 ml) y DMF (1.2 ml), se añadieron bis(pinacolato)diborano (1.286 g, 5.06 mmol) y acetato de potasio (0.994 g, 10.13 mmol). Se desgasificó la mezcla y a continuación se añadió un complejo (1:1) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con DCM (0.0827 g, 0.101 mmol; CAS [95464-05-4]). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 10 minutos con irradiación de microondas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Se secó la fracción orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó el disolvente al vacío para obtener el boronato **intermedio 18** deseado

(1.14 g, 100%) como un producto crudo, el cual se empleó sin purificación adicional.

#### Ejemplo A.19

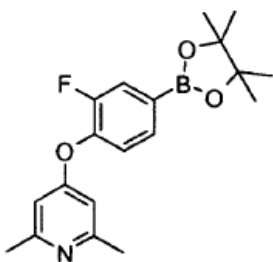
#### 5 4-(4-Bromo-2-fluorofenoxi)-2,6-dimetilpiridina (intermedio 19)



10 Una mezcla de 4-bromo-2,6-dimetilpiridina (1 g, 5.4 mmol), 4-bromo-2-fluorofenol (0.59 g, 5.4 mmol) y carbonato de potasio (0.89 g, 6.4 mmol) en xilenos (2 ml) se calentó a 150 °C (temperatura del baño de aceite) en un tubo sellado durante 48 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho de tierras de diatomeas. El filtrado se evaporó a sequedad y el producto crudo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; de DCM a DCM/EtOAc hasta un 10% como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio 19** (1.28 g, 80%).

#### 15 Ejemplo A.20

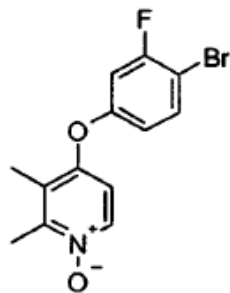
#### 4-[2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenoxi]-2,6-dimetilpiridina (intermedio 20)



20 A una solución del **intermedio 19** (1 g, 3.37 mmol) en 1,4-dioxano (10.8 ml) y DMF (1.2 ml), se añadieron bis(pinacolato)diborano (1.286 g, 5.06 mmol) y acetato de potasio (0.994 g, 10.13 mmol). Se desgasificó la mezcla y a continuación se añadió un complejo (1:1) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con DCM (0.0827 g, 0.101 mmol; CAS [95464-05-4]). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 10 minutos con irradiación de microondas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Se secó la fracción orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó el disolvente al vacío para obtener el boronato **intermedio 20** deseado (1.15 g, 100%) como un producto crudo, el cual se empleó sin purificación adicional.

#### 30 Ejemplo A.21

#### 1-Óxido de 4-(4-bromo-3-fluorofenoxi)-2,3-dimetilpiridina (intermedio 21)

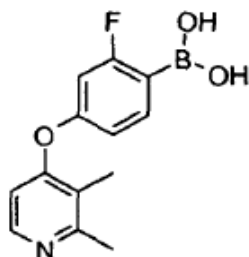


35 A una solución a temperatura ambiente de 4-bromo-3-fluorofenol (15 g, 78.53 mmol) en DMF (50 ml), se añadió hidruro de sodio (3.32 g, 85.67 mmol, al 60% en aceite mineral) en porciones. Tras agitar durante 10 minutos, se añadió 1-óxido de 2,3-dimetil-4-nitropiridina (1.05 g, 6.28 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 180 °C durante

60 minutos con irradiación de microondas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un lecho de tierras de diatomeas y a continuación el filtrado se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. A continuación, la solución se extrajo con más EtOAc (2 x 150 ml). La fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó el disolvente al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; de DCM a DCM/MeOH hasta un 5% como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio 21** (3.44 g, 19%).

#### Ejemplo A.22

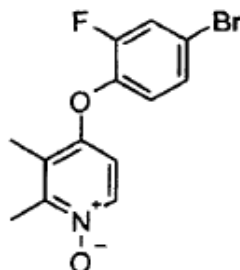
#### Ácido 2-fluoro-4-(2,3-dimetil-4-piridiloxi)fenilborónico (intermedio 22)



A una solución del **intermedio 21** (0.40 g, 1.28 mmol) en 1,4-dioxano (2.6 ml) y DMF (0.8 ml), se añadieron bis(pinacolato)diborano (0.97 g, 3.84 mmol) y acetato de potasio (0.37 g, 3.84 mmol). Se desgasificó la mezcla y a continuación se añadió un complejo (1:1) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con DCM (0.042 g, 0.051 mmol; CAS [95464-05-4]). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 15 minutos con irradiación de microondas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Se secó la fracción orgánica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó el disolvente al vacío para obtener el boronato **intermedio 22** deseado (0.334 g, 100%) como un producto crudo, el cual se empleó sin purificación adicional.

#### Ejemplo A.23

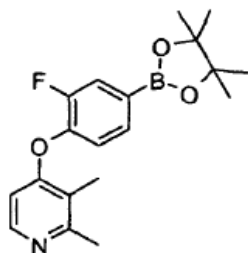
#### 1-Óxido de 4-(4-bromo-2-fluorofenoxi)-2,3-dimetilpiridina (intermedio 23)



A una solución a temperatura ambiente de 4-bromo-2-fluorofenol (1 g, 5.23 mmol) en *N*-metilpirrolidona (10 ml), se añadió hidruro de sodio (0.27 g, 6.79 mmol, al 60% en aceite mineral) en porciones. Tras agitar durante 10 minutos, se añadió 1-óxido de 2,3-dimetil-4-nitropiridina (1.05 g, 6.28 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 180 °C durante 60 minutos con irradiación de microondas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un lecho de tierras de diatomeas y a continuación el filtrado se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. A continuación, la solución se extrajo con más EtOAc (2 x 150 ml). La fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó el disolvente al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; de DCM a DCM/MeOH hasta un 3% como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para obtener el **intermedio 23** (0.75 g, 46%).

#### Ejemplo A.24

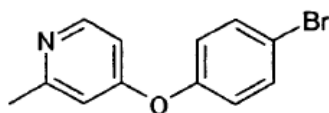
#### 4-[2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenoxi]-2,3-dimetilpiridina (intermedio 24)



A una solución del **intermedio 23** (0.420 g, 1.36 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y DMF (2 ml), se añadieron bis(pinacolato)diborano (1.025 g, 4.03 mmol) y acetato de potasio (0.385 g, 4.03 mmol). Se desgasificó la mezcla y a continuación se añadió un complejo (1:1) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio (II) con DCM (0.044 g, 0.054 mmol; CAS [95464-05-4]). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 10 minutos con irradiación de microondas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Se secó la fracción orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó el disolvente al vacío para obtener el boronato **intermedio 24** deseado (1.41 g, 100%) como un producto crudo, el cual se empleó sin purificación adicional.

#### Ejemplo A.25

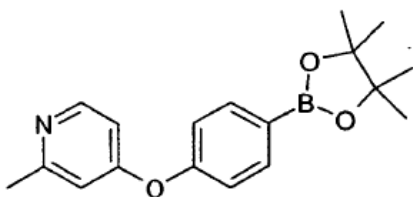
#### 4-(4-Bromofenoxi)-2-metilpiridina (intermedio 25)



A una solución de NaH (al 60% en aceite mineral) (0.13 g, 3.25 mmol) en DMF (5 ml), se añadió 4-bromofenol (0.50 g, 2.89 mmol), el cual se puede obtener a partir de proveedores comerciales, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadió 4-cloro-2-picolina (0.30 g, 2.40 mmol) y después la mezcla de reacción resultante se sometió a microondas a 150 °C durante 10 minutos. Tras enfriar, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía flash (DCM) para obtener el **intermedio 25** (0.52 g, 81%).

#### Ejemplo A.26

#### 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenoxi]-2-metilpiridina (intermedio 26)



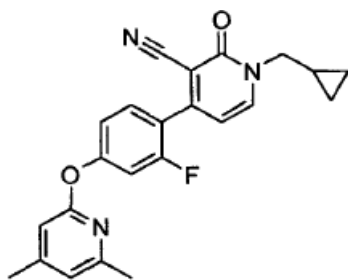
A una solución del **intermedio 25** (0.50 g, 1.89 mmol) en DMSO (5 ml), se añadieron bis(pinacolato)diboro (0.72 g, 2.84 mmol) y KOAc (0.56 g, 5.68 mmol); a continuación, la solución se desgasificó empleando una corriente de nitrógeno y después se añadió a la mezcla de reacción dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopalladio (II), DCM (0.05 g, 0.06 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 110 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. A continuación, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua, y la solución resultante se extrajo con AcOEt. A continuación, la fracción orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para obtener el **intermedio 26** (0.58 g, 100%), el cual se empleó en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

### B. Preparación de los compuestos finales

#### Ejemplo B.1

#### 1-Ciclopropilmetil-4-[4-(4,6-dimetilpiridin-2-iloxi)-2-fluorofenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (compuesto 1)



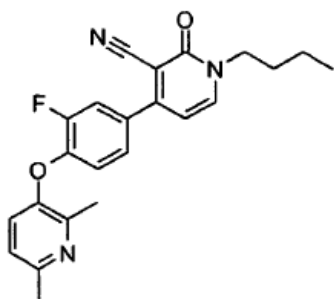


A una solución del **intermedio 8** (1.42 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml), se añadió el **intermedio 5** (0.329 g, 1.3 mmol). La solución resultante se desgasificó empleando una corriente de nitrógeno y se le añadió  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (0.15 mg, 0.13 mmol). A continuación, la reacción se sometió a microondas en un tubo sellado a 140 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción enfriada resultante se diluyó a continuación con EtOAc y se filtró a través de un lecho de tierras de diatomeas. El filtrado se lavó con agua, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró al vacío. A continuación, la mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; de DCM a DCM/EtOAc hasta un 10% como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para obtener el **compuesto 1**, el cual se lavó con éter dietílico y se secó al vacío (0.207 g, 41%).

Punto de fusión: 137.0 °C.

#### Ejemplo B.2

#### 1-Butil-4-[4-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)-3-fluorofenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (compuesto 2)



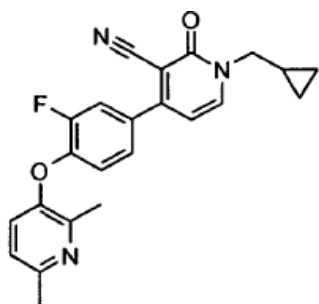
A una solución del **intermedio 12** (2 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (6 ml), se añadió el **intermedio 6** (0.51 g, 2 mmol). La solución resultante se desgasificó empleando una corriente de nitrógeno y se le añadió  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (0.231 mg, 0.2 mmol). A continuación, la reacción se sometió a microondas en un tubo sellado a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción enfriada resultante se filtró a través de un lecho de tierras de diatomeas y se concentró al vacío. A continuación, la mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; de DCM a DCM/MeOH hasta un 3% como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para obtener el **compuesto 2** (0.405 g, 52%).

Punto de fusión: 156.4 °C.

Los compuestos 12, 14 y 16 (remítase a la Tabla 1) se pueden preparar de acuerdo con el protocolo descrito para el compuesto 2.

#### Ejemplo B.3

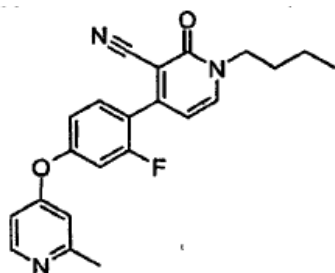
#### 1-Ciclopropilmetil-4-[4-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)-3-fluorofenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (compuesto 3)



A una solución del **intermedio 12** (2 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (6 ml), se añadió el **intermedio 5** (0.51 g, 2 mmol). La solución resultante se desgasificó empleando una corriente de nitrógeno y se le añadió  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (0.231 mg, 0.2 mmol). A continuación, la reacción se sometió a microondas en un tubo sellado a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción enfriada resultante se filtró a través de un lecho de tierras de diatomeas y se concentró al vacío. A continuación, la mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; de DCM a DCM/MeOH hasta un 3% como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para obtener el **compuesto 3** (0.445 g, 58%).  
Punto de fusión: 152.7 °C.

#### Ejemplo B.4

##### 1-Butil-4-[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-iloxi)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (compuesto 4)

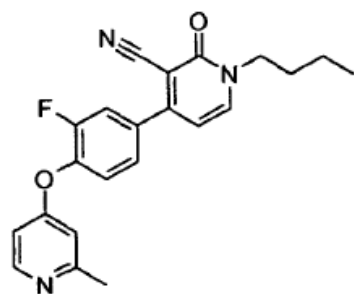


A una solución del **intermedio 14** (1.77 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (6 ml), se añadió el **intermedio 6** (0.451 g, 1.77 mmol). La solución resultante se desgasificó empleando una corriente de nitrógeno y se le añadió  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (0.204 mg, 0.177 mmol). A continuación, la reacción se sometió a microondas en un tubo sellado a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción enfriada resultante se filtró a través de un lecho de tierras de diatomeas y se concentró al vacío. A continuación, la mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; de DCM a DCM/MeOH hasta un 3% como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para obtener el **compuesto 4** (0.45 g, 68%).  
Punto de fusión: 127.1 °C.

El compuesto 13 (remítase a la Tabla 1) se puede preparar de acuerdo con el protocolo descrito para el compuesto 4.

#### Ejemplo B.5

##### 1-Butil-4-[3-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-iloxi)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (compuesto 5)

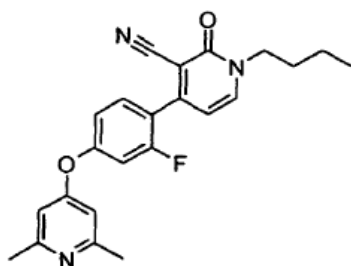


A una solución del **intermedio 16** (1.77 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (6 ml), se añadió el **intermedio 6** (0.451 g, 1.77 mmol). La solución resultante se desgasificó empleando una corriente de nitrógeno y se le añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.204 mg, 0.177 mmol). A continuación, la reacción se sometió a microondas en un tubo sellado a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción enfriada resultante se filtró a través de un lecho de tierras de diatomeas y se concentró al vacío. A continuación, la mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; de DCM a DCM/MeOH hasta un 3% como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para obtener el **compuesto 5** (0.45 g, 68%).  
Punto de fusión: 125.4 °C.

El compuesto 15 (remítase a la Tabla 1) se puede preparar de acuerdo con el protocolo descrito para el compuesto 5.

#### Ejemplo B.6

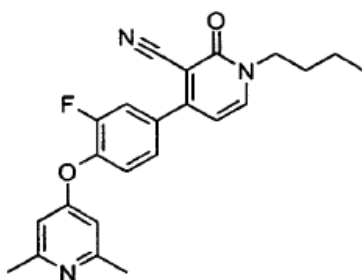
**1-Butil-4-[4-(2,6-dimetilpiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (compuesto 6)**



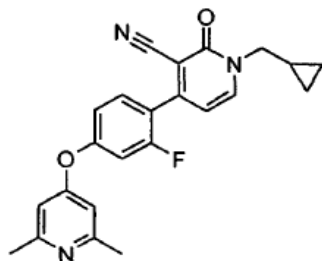
A una solución del **intermedio 18** (1.078 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml), se añadió el **intermedio 6** (0.25 g, 0.979 mmol). La solución resultante se desgasificó empleando una corriente de nitrógeno y se le añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.113 mg, 0.098 mmol). A continuación, la reacción se sometió a microondas en un tubo sellado a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción enfriada resultante se filtró a través de un lecho de tierras de diatomeas y el lecho de tierras de diatomeas se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se lavaron con agua y la fase orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró al vacío. A continuación, la mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; de DCM a DCM/MeOH hasta un 2% como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para obtener el **compuesto 6**, el cual se hizo precipitar en éter dietílico (0.220 g, 57%).  
Punto de fusión: 169.9 °C.

#### Ejemplo B.7

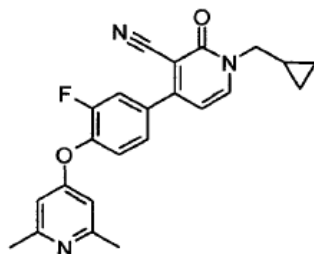
**1-Butil-4-[4-(2,6-dimetilpiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (compuesto 7)**



A una solución del **intermedio 20** (1.078 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml), se añadió el **intermedio 6** (0.25 g, 0.979 mmol). La solución resultante se desgasificó empleando una corriente de nitrógeno y se le añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.113 mg, 0.098 mmol). A continuación, la reacción se sometió a microondas en un tubo sellado a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción enfriada resultante se filtró a través de un lecho de tierras de diatomeas y el lecho de tierras de diatomeas se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se lavaron con agua y la fase orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró al vacío. A continuación, la mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; de DCM a DCM/MeOH hasta un 2% como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para obtener el **compuesto 7**, el cual se hizo precipitar en éter dietílico (0.225 g, 59%).  
Punto de fusión: 205.4 °C.

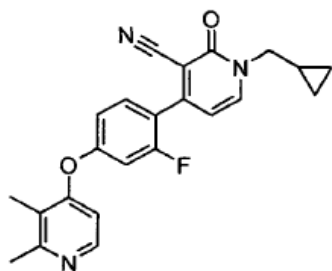
Ejemplo B.8**1-Ciclopropilmetil-4-[4-(2,6-dimetilpiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (compuesto 8)**

A una solución del **intermedio 18** (1.05 mmol) en 1,4-dioxano (4.5 ml) y una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (4.5 ml), se añadió el **intermedio 5** (0.22 g, 0.892 mmol). La solución resultante se desgasificó empleando una corriente de nitrógeno y se le añadió  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (0.13 mg, 0.114 mmol). A continuación, la reacción se sometió a microondas en un tubo sellado a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción enfriada resultante se filtró a través de un lecho de tierras de diatomeas. El filtrado se diluyó con EtOAc y a continuación se lavó con agua, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío. A continuación, la mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; de DCM a DCM/MeOH hasta un 5% como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para obtener un residuo que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (gel de sílice; de DCM a DCM/EtOAc hasta un 10% como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para obtener el **compuesto 8**, el cual se hizo precipitar en éter diisopropílico (0.176 g, 51%). Punto de fusión: se descompuso

Ejemplo B.9**1-Ciclopropilmetil-4-[4-(2,6-dimetilpiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (compuesto 9)**

A una solución del **intermedio 20** (1.066 mmol) en 1,4-dioxano (4.5 ml) y una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (4.5 ml), se añadió el **intermedio 5** (0.23 g, 0.906 mmol). La solución resultante se desgasificó empleando una corriente de nitrógeno y se le añadió  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (0.12 mg, 0.106 mmol). A continuación, la reacción se sometió a microondas en un tubo sellado a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción enfriada resultante se filtró a través de un lecho de tierras de diatomeas. El filtrado se diluyó con EtOAc y a continuación se lavó con agua, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró al vacío. A continuación, la mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; de DCM a DCM/EtOAc hasta un 50% como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para obtener el **compuesto 9**, el cual se hizo precipitar en éter dietílico (0.144 g, 42%). Punto de fusión: 201.2 °C.

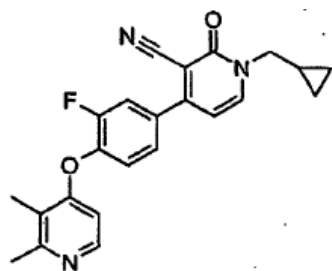
Ejemplo B.10**1-Ciclopropilmetil-4-[4-(2,3-dimetilpiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (compuesto 10)**



A una solución del **intermedio 22** (0.34 g, 1.321 mmol) en 1,4-dioxano (5.5 ml) y una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5.5 ml), se añadió el **intermedio 5** (0.28 g, 1.123 mmol). La solución resultante se desgasificó empleando una corriente de nitrógeno y se le añadió  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (0.15 mg, 0.132 mmol). A continuación, la reacción se sometió a microondas en un tubo sellado a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción enfriada resultante se filtró a través de un lecho de tierras de diatomeas. El filtrado se diluyó con EtOAc y a continuación se lavó con agua, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró al vacío. A continuación, la mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; de DCM a DCM/EtOAc 1:1 como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para obtener un residuo, el cual se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  para obtener el **compuesto 10** (0.068 g, 16%).

#### Ejemplo B.11

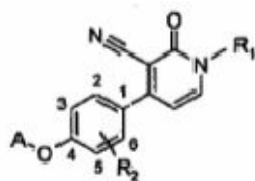
#### 1-Ciclopropilmetil-4-[4-(2,3-dimetilpiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (**compuesto 11**)



A una solución del **intermedio 24** (1.769 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) y una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (7 ml), se añadió el **intermedio 5** (0.38 g, 1.504 mmol). La solución resultante se desgasificó empleando una corriente de nitrógeno y se le añadió  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (0.2 mg, 0.176 mmol). A continuación, la reacción se sometió a microondas en un tubo sellado a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción enfriada resultante se filtró a través de un lecho de tierras de diatomeas. El filtrado se diluyó con EtOAc y a continuación se lavó con agua, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró al vacío. A continuación, la mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; de DCM a DCM/MeOH hasta un 5% como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para obtener el **compuesto 11**, el cual se hizo precipitar en éter diisopropílico (0.190 g, 32%). Punto de fusión: se descompuso

La Tabla 1 enumera los compuestos de fórmula (I) preparados de acuerdo con uno de los ejemplos anteriores (Ej. N.º).

Tabla 1



Comp. N.º	Ej. N.º	-R <sub>1</sub>	R <sup>1</sup>	-A
1	B1		2-F	
2	B2		3-F	
3	B3		3-F	
4	B4		2-F	
5	B5		3-F	
6	B6		2-F	
7	B7		3-F	
8	B8		2-F	
9	B9		3-F	
10	B10		2-F	
11	B11		3-F	
12	B2		3-F	
13	B4		2-F	
14	B2		3-F	
15	B5		3,5-diF	
16	B2		H	

C. Parte analítica

Para la caracterización por LCMS de los compuestos de la presente invención, se empleó el siguiente método.

LCMS - procedimiento general

El análisis por HPLC se llevó a cabo empleando un HP 1100 de Agilent Technologies que comprendía una bomba (cuaternaria o binaria) con desgasificador, un automuestreador, un horno para la columna, un detector de haz de diodos (DAD) y una columna según se especifica en los métodos respectivos a continuación. Una fracción del flujo procedente de la columna se introdujo en un detector de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. Se empleó nitrógeno como gas nebulizador. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. La adquisición de los datos se llevó a cabo con un software MassLynx-Openlynx.

Método 1:

Además del procedimiento general: la HPLC de fase inversa se llevó a cabo con un cartucho XDB-C18 (1.8 µm, 2.1 x 30 mm) de Agilent, con una velocidad de flujo de 1 ml/min, a 60 °C. Las condiciones de gradiente utilizadas son: desde un 90% de A (solución de acetato de amonio de 0.5 g/l), un 5% de B (acetonitrilo) y un 5% de C (metanol) hasta un 50% de B y un 50% de C en 6.5 minutos, hasta un 100% de B a los 7 minutos y se equilibra en las condiciones iniciales a los 7.5 minutos hasta los 9.0 minutos. Volumen de inyección: 2 µl. Los espectros de masas de alta resolución (tiempo de vuelo, TOF) se registraron solamente en modo de ionización positivo escaneando desde 100 hasta 750 en 0.5 segundos y empleando un tiempo de espera de 0.1 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue de 2.5 kV y el voltaje del cono fue de 20 V. La sustancia estándar empleada para la calibración de la masa de referencia fue leucina-enkefalina.

Método 2:

Además del procedimiento general: la HPLC de fase inversa se llevó a cabo con un cartucho XDB-C18 (1.8 µm, 2.1 x 30 mm) de Agilent, con una velocidad de flujo de 1.0 ml/min, a 60 °C. Las condiciones de gradiente utilizadas son: desde un 90% de A (solución de acetato de amonio de 0.5 g/l) y un 10% de B (mezcla de acetonitrilo/metanol 1/1) hasta un 100% de B en 6.5 minutos, que se mantiene hasta los 7 minutos y se equilibra en las condiciones iniciales a los 7.5 minutos hasta los 9.0 minutos. Volumen de inyección: 2 µl. Los espectros de masas de baja resolución (detector ZQ; cuadrupolo) se registraron escaneando desde 100 hasta 1000 en 1.0 segundo y empleando un tiempo de espera de 0.3 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV. El voltaje del cono fue de 20 V y 50 V para el modo de ionización positivo y de 20 V para el modo de ionización negativo.

Método 3:

Además del procedimiento general B: la HPLC de fase inversa se llevó a cabo con una columna ACE-C18 (3.0 µm, 4.6 x 30 mm) de Advanced Chromatography Technologies, con una velocidad de flujo de 1.5 ml/min, a 40 °C. Las condiciones de gradiente utilizadas son: desde un 80% de A (solución de acetato de amonio de 0.5 g/l), un 10% de B (acetonitrilo) y un 10% de C (metanol) hasta un 50% de B y un 50% de C en 6.5 minutos, hasta un 100% de B a los 7 minutos y se equilibra en las condiciones iniciales a los 7.5 minutos hasta los 9.0 minutos. Volumen de inyección: 5 µl. Los espectros de masas de alta resolución (tiempo de vuelo, TOF) se registraron solamente en modo de ionización positivo escaneando desde 100 hasta 750 en 0.5 segundos y empleando un tiempo de espera de 0.1 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue de 2.5 kV para el modo de ionización positivo y el voltaje del cono fue de 20 V. La sustancia estándar empleada para la calibración de la masa de referencia fue leucina-enkefalina.

Determinación del punto de fusión

Las determinaciones de los puntos de fusión se llevaron a cabo en un aparato Mettler FP62.

**Tabla 2:** Datos analíticos ( $R_f$  se refiere al tiempo de retención en minutos;  $(MH)^+$  se refiere a la masa protonada del compuesto (base libre)).

Comp. N.º	punto de fusión (°C)	(MH) <sup>+</sup>	$R_f$	método de LCMS
1	137	390	4.40	1
2	156.4	n.d.	n.d.	1
3	152.7	n.d.	n.d.	1

4	127.1	378	4.02	1
5	125.2	378	3.94	1
6	169.9	392	4.26	1
7	114	392	4.23	1
8	descompone	390	3.99	1
9	201.2	390	3.97	1
10	descompone	390	4.04	1
11	descompone	390	4.06	1
12	104.8	378	4.00	1
13	110.7	390	3.99	1
14	145.8	390	3.89	2
15	172.2	396	4.10	1
16	136.7	360	3.96	1

n.d.: no determinado

#### D. Ejemplos farmacológicos

Los compuestos que se proporcionan en la presente invención son moduladores alostéricos positivos del mGluR2. Parece ser que estos compuestos potencian las respuestas al glutamato mediante la unión a un sitio alostérico que no sea el sitio de unión del glutamato. La respuesta del mGluR2 a una concentración de glutamato aumenta cuando los compuestos de fórmula (I) están presentes. Cabe esperar que los compuestos de fórmula (I) ejerzan su efecto sustancialmente sobre el mGluR2 debido a su capacidad para aumentar la función del receptor. En la Tabla 3 se muestra el comportamiento de los moduladores alostéricos positivos evaluados sobre el mGluR2 empleando el método de ensayo de la unión de [<sup>35</sup>S]GTPγS que se describe a continuación, el cual resulta adecuado para identificar dichos compuestos y, más particularmente, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I).

#### Ensayo de la unión de [<sup>35</sup>S]GTPγS

El ensayo de la unión de [<sup>35</sup>S]GTPγS es un ensayo basado en la membrana funcional que se utiliza para estudiar la función del receptor acoplado a proteínas G (GPCR), en el cual se evalúa la incorporación de una forma no hidrolizable del GTP, [<sup>35</sup>S]GTPγS (5'-trifosfato de guanosina, marcado con el emisor gamma <sup>35</sup>S). La subunidad γ de la proteína G cataliza el intercambio de 5'-difosfato de guanosina (GDP) por trifosfato de guanosina (GTP) y, cuando el GPCR es activado por un agonista, [<sup>35</sup>S]GTPγS, se incorpora y no se puede escindir para continuar el ciclo de intercambio (Harper (1998) *Current Protocols in Pharmacology* 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.). La cantidad de [<sup>35</sup>S]GTPγS radiactivo que se incorpora es una medida directa de la actividad de la proteína G y, por lo tanto, se puede determinar la actividad del agonista. Se ha demostrado que los receptores del mGluR2 se acoplan preferentemente a la proteína G<sub>yi</sub>, un acoplamiento preferencial para este método, y por lo tanto este se usa ampliamente para estudiar la activación de los receptores del mGluR2, tanto en líneas celulares recombinantes como en tejidos (Schaffhauser *et al.* 2003, Pinkerton *et al.* 2004, Mutel *et al.* (1998) *Journal of Neurochemistry* 71: 2558-64; Schaffhauser *et al.* (1998) *Molecular Pharmacology* 53: 228-33). En la presente se describe el uso del ensayo de la unión de [<sup>35</sup>S]GTPγS empleando membranas de células transfectadas con el receptor del mGluR2 humano y adaptado a partir de Schaffhauser *et al.* ((2003) *Molecular Pharmacology* 4: 798-810) para la detección de las propiedades de modulación alostérica positiva (PAM, por sus siglas en inglés) de los compuestos de esta invención.

#### Preparación de la membrana

Se cultivaron células CHO hasta que alcanzaron el estado de preconfluencia y se estimularon con butirato 5mM durante 24 horas, antes de lavarlas en PBS, y a continuación se recogieron por raspado en tampón de homogenización (tampón de Tris-HCl 50 mM, pH 7.4, 4 °C). Los lisados celulares se homogenizaron brevemente (15 s) empleando un homogenizador Ultraturax. El homogenizado se centrifugó a 23 500 x g durante 10 minutos y se retiró el sobrenadante. El precipitado se volvió a suspender en Tris-HCl 5 mM, pH 7.4 y se centrifugó de nuevo (30 000 x g, 20 minutos, 4 °C). El precipitado final se volvió a suspender en HEPES 50 mM, pH 7.4 y se almacenó a -80



°C en alícuotas adecuadas antes de su uso. La concentración de proteína se determinó por el método de Bradford (Bio-Rad, EE. UU.) con albúmina de suero bovino como patrón.

### Ensayo de la unión de [<sup>35</sup>S]GTPγS

La medida de la actividad moduladora alostérica positiva del mGluR2 de los compuestos de ensayo en membranas que contenían mGluR2 humano se llevó a cabo empleando membranas congeladas, las cuales se descongelaron y se homogenizaron brevemente antes de la preincubación en microplacas de 96 pocillos (15 µg/pocillo de ensayo, 30 minutos, 30 °C) en tampón de ensayo (HEPES 50 mM de pH 7.4, NaCl 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 3 mM, GDP 50 µM y 10 µg/ml de saponina), con concentraciones cada vez mayores de modulador alostérico positivo (de 0.3 nM a 50 µM) y bien con una concentración mínima predeterminada de glutamato (ensayo PAM) o bien sin glutamato añadido. Para el ensayo PAM, las membranas se preincubaron con una concentración CE<sub>25</sub> de glutamato, es decir, una concentración que proporciona un 25% de la respuesta máxima al glutamato, de acuerdo con los datos publicados (Pin *et al.* (1999) *Eur. J. Pharmacol.* 375: 277-294). Tras la adición de [<sup>35</sup>S]GTPγS (0.1 nM, f. c.) para obtener un volumen de reacción total de 200 µl, las microplacas se agitaron brevemente y se incubaron adicionalmente para permitir la incorporación de [<sup>35</sup>S]GTPγS durante la activación (30 minutos, 30 °C). La reacción se detuvo mediante una filtración rápida al vacío a través de placas filtrantes de fibra de vidrio (placas filtrantes Unifilter de 96 pocillos GF/B, Perkin-Elmer, Downers Grove, EE. UU.), empleando una cosechadora de cultivo celular en placa de 96 pocillos (Filtermate, Perkin-Elmer, EE. UU.) y a continuación se lavó tres veces con 300 µl de tampón de lavado enfriado con hielo (Na<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O 10mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O 10mM, pH = 7.4). A continuación, los filtros se secaron al aire, se añadieron, a cada pocillo, 40 µl de cóctel para medidas por centelleo líquido (Microscint-O) y se determinó el [<sup>35</sup>S]GTPγS enlazado a la membrana en un lector de centelleo en placa de 96 pocillos (Top-Count, Perkin-Elmer, EE. UU.). La unión no específica de [<sup>35</sup>S]GTPγS se determinó en presencia de GTP 10µM frío. Cada curva se realizó al menos una vez empleando una muestra por duplicado para cada punto y para 11 concentraciones.

### Análisis de los datos

Las curvas de concentración-respuesta de compuestos representativos de la presente invención en presencia de una CE<sub>25</sub> de glutamato agonista del mGluR2 para determinar la modulación alostérica positiva (PAM) se generaron empleando el software Prism GraphPad (Graph Pad Inc., San Diego, EE. UU.). Las curvas se ajustaron a una ecuación lógica de cuatro parámetros ( $Y = \text{Valor Inferior} + (\text{Valor Superior}) / (1 + 10^{((\text{Log CE}_{50} - X) * \text{Pendiente de Hill}))}$ ), la cual permite la determinación de los valores de CE<sub>50</sub>. La CE<sub>50</sub> es la concentración de un compuesto que provoca un aumento de la respuesta al glutamato que es la mitad del máximo. Esta se calcula restando las respuestas máximas al glutamato en presencia de una concentración totalmente saturante de un modulador alostérico positivo de la respuesta al glutamato en ausencia del modulador alostérico positivo. A continuación, se calcula la concentración que provoca la mitad del efecto máximo como la CE<sub>50</sub>.

**Tabla 3: Datos farmacológicos para los compuestos de acuerdo con la invención**

Todos los compuestos se evaluaron en presencia de agonista del mGluR2, glutamato con una concentración CE<sub>25</sub> predeterminada, para determinar la modulación alostérica positiva (GTPγS-PAM). Los valores mostrados son medias de valores por duplicado para 11 curvas de respuesta-concentración, de al menos un experimento. Todos los compuestos de ensayo presentaron un valor de pCE<sub>50</sub> (-log CE<sub>50</sub>) superior a 5.0. Se estima que el error de la determinación de un valor de pCE<sub>50</sub> para un único experimento es de aproximadamente 0.3 unidades logarítmicas.

Comp. N.º	GTPγS - hR2 PAM pCE <sub>50</sub>
1	6.09
2	6.86
3	6.34
4	6.41
5	6.36
6	6.36
7	6.46
8	6.10

9	6.15
10	6.43
11	6.17
12	6.27
13	6.38
14	6.42
15	6.15
16	6.36

#### E. Ejemplos de composiciones

5 La expresión "principio activo", según se emplea en estos ejemplos, se refiere a un compuesto final de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos y sus formas estereoquímicamente isoméricas.

Los ejemplos habituales de recetas para la formulación de la invención son como se indican a continuación:

##### 1. Comprimidos

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

En este ejemplo, se puede reemplazar el principio activo por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de los ejemplos.

##### 2. Suspensión

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

##### 3. Inyectable

25 Una composición parenteral se prepara agitando un 1.5% en peso del principio activo de la invención en un 10% en volumen de propilenglicol en agua.

##### 4. Ungüento

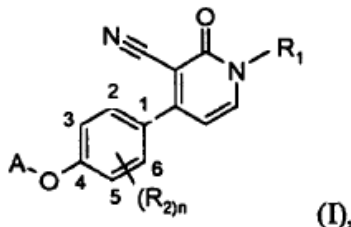
30 Principio activo de 5 a 1000 mg  
Alcohol estearílico 3 g  
Lanolina 5 g  
Vaselina 15 g  
Agua hasta 100 g

En este ejemplo, se puede reemplazar el principio activo por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de los ejemplos.

35 No debe considerarse que las variaciones razonables queden fuera del alcance de la invención. Es evidente que la invención descrita en la presente puede ser modificada de muchas formas por los expertos en la materia.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula



incluidas todas sus formas estereoquímicamente isoméricas, donde

$R_1$  es alquilo  $C_{4-6}$ , o alquilo  $C_{1-3}$  sustituido con cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;

$R_2$  es hidrógeno o halo;

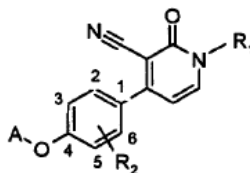
A es piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes, cada sustituyente seleccionado independientemente entre halo o alquilo  $C_{1-4}$ ;

n es un número entero con un valor de 1 o 2;

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

siempre que, cuando  $R_2$  sea 2-fluoro, entonces A no sea 3-piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes, cada sustituyente seleccionado independientemente entre halo o alquilo  $C_{1-4}$ , y

siempre que el compuesto no sea



$-R_1$	$R^2$	$-A$
	H	
	H	
	H	
	H	

2. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, donde  $R_1$  es 1-butilo o 3-metil-1-butilo, ciclopropilmetilo o 2-(ciclopropil)-1-etilo.

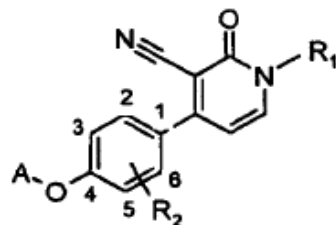
3. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde  $R_2$  es hidrógeno o fluoro.

4. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1 o 2, donde n es 1 o 2, y  $R_2$  es halo.

5. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el anillo de piridinilo representado por A está sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo o metilo; o donde el anillo de piridinilo representado por A está sustituido con dos sustituyentes, cada uno de los cuales se

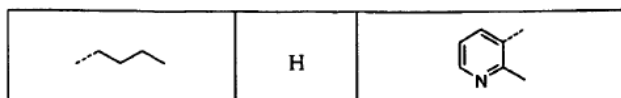
selecciona entre halo o metilo.

6. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona entre



5

--R <sub>1</sub>	R <sup>2</sup>	--A
	2-F	
	3-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	3,5-diF	



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

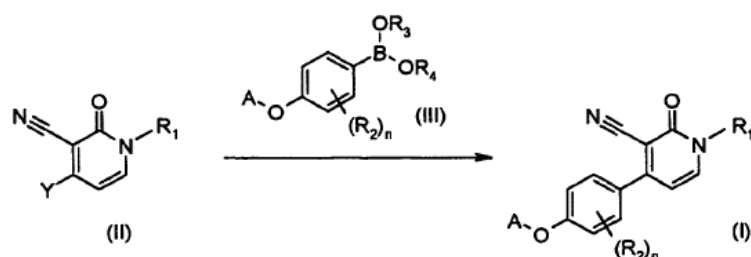
- 5 7. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para emplear como una medicina.
8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 10 9. El uso de un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición farmacéutica según se reivindica en la reivindicación 8 para la producción de un medicamento para tratar o prevenir un trastorno del sistema nervioso central seleccionado del grupo constituido por trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, trastornos de personalidad, trastornos relacionados con sustancias, trastornos de la alimentación, trastornos del estado de ánimo, migraña, epilepsia o trastornos convulsivos, trastornos de la infancia, trastornos cognitivos, neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia.
- 15 10. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición farmacéutica según se reivindica en la reivindicación 8 para emplear en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado del grupo constituido por trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, trastornos de personalidad, trastornos relacionados con sustancias, trastornos de la alimentación, trastornos del estado de ánimo, migraña, epilepsia o trastornos convulsivos, trastornos de la infancia, trastornos cognitivos, neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia.
- 20 11. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de ansiedad seleccionado del grupo constituido por agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (GAD, por sus siglas en inglés), trastorno obsesivo-compulsivo (OCD, por sus siglas en inglés), trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático (PTSD, por sus siglas en inglés), fobia social y otras fobias; o
- 25 donde el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno psicótico seleccionado del grupo constituido por esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico inducido por sustancias;
- 30 donde el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de personalidad seleccionado del grupo constituido por trastorno de personalidad obsesivo-compulsivo y trastorno esquizoide y esquizotípico; o
- 35 donde el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con sustancias seleccionado del grupo constituido por abuso del alcohol, dependencia del alcohol, abstinencia del alcohol, delirio por abstinencia del alcohol, trastorno psicótico inducido por el alcohol, dependencia de las anfetaminas, abstinencia de las anfetaminas, dependencia de la cocaína, abstinencia de la cocaína, dependencia de la nicotina, abstinencia de la nicotina, dependencia de los opioides y abstinencia de los opioides; o
- 40 donde el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la alimentación seleccionado del grupo constituido por anorexia nerviosa y bulimia nerviosa; o
- 45 donde el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno del estado de ánimo seleccionado del grupo constituido por trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias; o
- 50 donde el trastorno del sistema nervioso central es migraña; o
- 55 donde el trastorno del sistema nervioso central es epilepsia o un trastorno convulsivo seleccionado del grupo constituido por epilepsia no convulsiva generalizada, epilepsia convulsiva generalizada, estado de pequeño mal epiléptico, estado de gran mal epiléptico, epilepsia parcial con o sin alteraciones de conciencia, espasmos infantiles, epilepsia parcial continua y otras formas de epilepsia; o
- 60 donde el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la infancia, p. ej., el trastorno por déficit de atención e hiperactividad; o
- donde el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo seleccionado del grupo constituido por delirio, delirio persistente inducido por sustancias, demencia, demencia debida a la enfermedad del VIH, demencia

debida a la enfermedad de Huntington, demencia debida a la enfermedad de Parkinson, demencia de tipo Alzheimer, demencia persistente inducida por sustancias y deficiencia cognitiva leve.

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde el trastorno del sistema nervioso central se selecciona del grupo constituido por ansiedad, esquizofrenia, migraña, depresión y epilepsia.

13. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 combinado con un agonista ortostérico del mGluR2 para emplear en el tratamiento o la prevención de una afección, según se menciona en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en un mamífero, incluido un ser humano.

14. Un proceso para preparar un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, caracterizado por que se hace reaccionar un intermedio de fórmula (II), donde Y representa un grupo adecuado para un acoplamiento mediado por Pd con ácidos borónicos o ésteres borónicos, con un intermedio de fórmula (III), donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, o donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se pueden considerar conjuntamente para formar el radical bivalente de fórmula -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, en un disolvente adecuado inerte a la reacción, en presencia de una base adecuada y un catalizador adecuado, en condiciones térmicas



donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A y n son como se definen en la reivindicación 1;

o además, si se desea, los compuestos de fórmula (I) se convierten unos en otros siguiendo transformaciones conocidas en la materia; o además, si se desea, los compuestos de fórmula (I) se convierten en una sal de adición de ácido no tóxica terapéuticamente activa mediante el tratamiento con un ácido o, a la inversa, la forma salina de adición de ácido se convierte en la base libre mediante el tratamiento con base; o, si se desea, se preparan sus formas estereoquímicamente isoméricas.