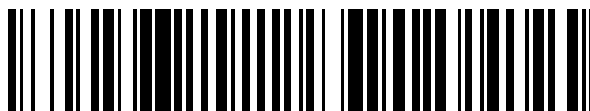


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 691**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2009 E 09756444 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013 EP 2373649**

54 Título: **Derivados de indol y de benzoxacina como moduladores de los receptores metabotrópicos de glutamato**

30 Prioridad:

28.11.2008 EP 08170236

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

23.04.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CID-NUNEZ, JOSÉ, MARIA;
TRABANCO-SUAREZ, ANDRÈS, AVELINO y
MACDONALD, GREGOR, JAMES

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 401 691 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 indol y de benzoxacina como moduladores de los receptores metabotrópicos de glutamato

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de indol y de benzoxacina que son moduladores alostéricos positivos del receptor metabotrópico de glutamato de subtipo 2 ("mGluR2") y que son útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con alteraciones en el glutamato, y enfermedades en las que están implicados los receptores metabotrópicos de subtipo 2 mGluR2. La invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a procesos para preparar dichos compuestos y composiciones, y al uso de dichos compuestos para la prevención o el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos y de enfermedades en las que está implicado el mGluR2.

Antecedentes de la invención

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

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

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

El glutamato activa los mGluRs mediante su unión a grandes dominios amino terminales extracelulares del receptor, denominados en este documento sitios de unión ortostéricos. Esta unión induce un cambio conformacional en el receptor que da como resultado la activación de la proteína G y de las vías de señalización intracelulares.

25 El subtipo mGluR2 está acoplado negativamente a la ciclasa de adenilato mediante la activación de la proteína Gai, y su activación produce la inhibición de la liberación de glutamato en la sinapsis. En el sistema nervioso central (SNC) los receptores mGluR2 son abundantes principalmente en la corteza, las regiones talámicas, el bulbo olfativo accesorio, el hipocampo, la amígdala, el núcleo caudado-putamen y el *nucleus accumbens*.

30 En ensayos clínicos se demostró que la activación del mGluR2 es eficaz para tratar alteraciones por ansiedad. Además, se demostró que la activación del mGluR2 en varios modelos animales era eficaz, representando así un potencial nuevo enfoque terapéutico, para el tratamiento de esquizofrenia, epilepsia, adicción/dependencia de fármacos, enfermedad de Parkinson, dolor, alteraciones del sueño y enfermedad de Huntington.

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

35 Una nueva vía para desarrollar compuestos selectivos que actúen en los mGluRs es identificar compuestos que actúen a través de mecanismos alostéricos, modulando el receptor mediante su unión a un sitio diferente al altamente conservado sitio de unión ortostérico.

40 Los moduladores alostéricos positivos de los mGluRs han surgido recientemente como nuevas entidades farmacológicas que ofrecen esta atractiva alternativa. Se han descrito varios compuestos como moduladores alostéricos positivos del mGluR2. El documento W02004/092135 (NPS & Astra Zeneca), el documento W02004/018386, el documento W02006/014918 y el documento W02006/015158 (Merck), el documento W02001/56990 (Eli Lilly) y el documento W02006/030032 y el documento W02007/104783 (Addex & Janssen Pharmaceutica) describen respectivamente fenil sulfonamida, acetofenona, indanona, piridilmetil sulfonamida y derivados de piridinona como moduladores alostéricos positivos del mGluR2. Ninguno de los compuestos desvelados específicamente en esos documentos está estructuralmente relacionado con los compuestos de la presente invención.

45 Se demostró que dichos compuestos no activaban el receptor por sí mismos. Más bien permitían que el receptor produjera una respuesta máxima a una concentración de glutamato que por sí misma induce 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 dentro de la región de siete transmembranas del receptor.

50 Los datos de animales están sugiriendo que los moduladores alostéricos positivos del mGluR2 tienen unos efectos en modelos de ansiedad y de psicosis similares a los obtenidos con agonistas ortostéricos. Se demostró que los moduladores alostéricos del mGluR2 eran activos en modelos de ansiedad de sobresaltos potenciados por miedo y

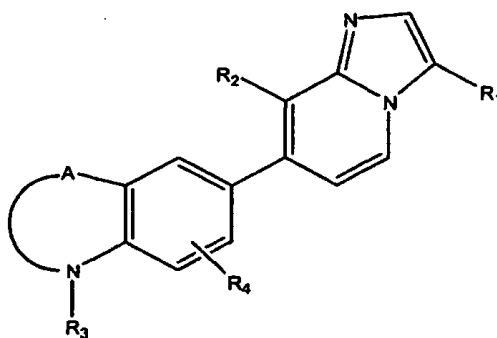
en hipertermia inducida por estrés. Adicionalmente, se demostró que dichos compuestos eran activos en la reversión de la hiperlocomoción inducida por ketamina o anfetamina, y en la reversión de la alteración inducida por anfetamina de la inhibición por estímulo previo de modelos de esquizofrenia por efecto de sobresalto acústico (J. Pharmacol. Exp. Ther. 2006, 318,173 - 185; Psychopharmacology 2005, J 79, 271 - 283).

- 5 Recientes estudios con animales revelan adicionalmente que el modulador alostérico positivo selectivo del receptor metabotrópico de glutamato de subtipo 2, la bifeníl-indanona (BINA), bloquea un modelo de psicosis por fármaco alucinógeno, apoyando la estrategia de dirigirse a los receptores mGluR2 para tratar disfunciones glutamatérgicas en la esquizofrenia (Mol. Pharmacol. 2007, 72, 477 - 484).

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

Descripción detallada de la invención

- 15 La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad moduladora del receptor 2 metabotrópico de glutamato, teniendo dichos compuestos la Fórmula (I)



(I)
o una forma estereoquímicamente isómera de la misma, en la que

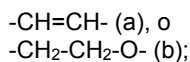
- 20 R¹ es alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₇; trifluorometilo; alquilo C₁₋₃ sustituido con trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetoxi, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo o fenilo sustituido con halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi; fenilo; fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes elegidos del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo y trifluorometoxi, o 4-tetrahidropiraniilo;

R² es ciano, halo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo;

- 25 R³ es hidrógeno; alquilo C₁₋₃; alquilo C₁₋₃ sustituido con cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes elegidos del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y trifluorometilo; piridinilo o piridinilo sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo C₁₋₃; hidroxialquilo C₂₋₄; alquilo C₁₋₃ alquilo C₂₋₄; 4-tetrahidropiraniilo; 1-oxa-espiro[3,5]non-7-ilo; 2-oxa-espiro[3,5]non-7-ilo; 1-oxa-espiro[4,5]dec-8-ilo; 2-oxa-espiro[4,5]dec-8-ilo; 4-(hidroxi)-ciclohexaniilo; 4-(hidroxi)-4-(alquilo C₁₋₃) ciclohexaniilo; 4-(hidroxi)-4-(cicloalquilo C₃₋₇)-ciclohexaniilo; 4-(alquilo C₁₋₃) ciclohexaniilo; fenilo; piridinilo; piridinilmetilo; o fenilo, piridinilo o piridinilmetilo sustituido con uno o dos sustituyentes elegidos del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y trifluorometilo;

R⁴ es hidrógeno o halógeno;

A es un radical de fórmula



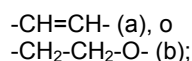
- 35 en la que uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por alquilo C₁₋₃ o polihaloalquilo C₁₋₃;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o a una forma estereoquímicamente isómera de la misma, en la que

- 40 R¹ es alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₃ sustituido con trifluorometilo o cicloalquilo C₃₋₇;
R² es ciano o halógeno;
R³ es hidrógeno; alquilo C₁₋₃; alquilo C₁₋₃ sustituido con cicloalquilo C₃₋₇; hidroxialquilo C₂₋₄; alquilo C₁₋₃ alquilo C₂₋₄; 4-tetrahidropiraniilo; 4-(hidroxi)-ciclohexaniilo; o 4-(hidroxi)- 4-(alquilo C₁₋₃) ciclohexaniilo;

R⁴ es hidrógeno, cloro o flúor;
A es un radical de fórmula



5 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o a una forma estereoquímicamente isómera de la misma, en la que

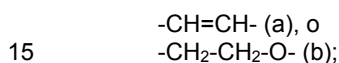
R¹ es alquilo C₁₋₃ sustituido con trifluorometilo;

R² es ciano o cloro;

10 R³ es hidrógeno; metilo; metilo sustituido con ciclopropilo; 2-hidroxi-2,2-dimetiletilo; 1-metiletiloxietilo; 4-tetrahidropiraniilo; 4-(hidroxi)-ciclohexaniilo; o 4-(hidroxi)-4-(metil) ciclohexaniilo;

R⁴ es hidrógeno o cloro;

A es un radical de fórmula



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o a una forma estereoquímicamente isómera de la misma, en la que

R¹ es 2,2,2-trifluoroetilo;

20 R² es ciano o cloro;

A es un radical de fórmula -CH=CH- (a);

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o a una forma estereoquímicamente isómera de la misma, en la que

25 R¹ es 2,2,2-trifluoroetilo;

R² es ciano o cloro;

A es un radical de fórmula -CH₂-CH₂-O- (b);

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Algunos compuestos ejemplares según la presente invención son:

30 8-cloro-7-(7-cloro-1*H*-indol-5-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)imidazo[1,2-*a*]piridina;

trans-4-[5-[8-cloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-il]-7*H*-indol-1-il]ciclohexanol;

trans-7-[1-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-indol-5-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-imidazo[1,2-*a*]piridina-8-carbonitrilo;

4-[7-[8-cloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-il]-2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzoxacin-4-il]ciclohexanol;

trans-4-[5-[8-cloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-il]-1*H*-indol-1-il]-1-metilciclohexanol.

35 La notación alquilo C₁₋₃ como un grupo o parte de un grupo define un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 3 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, 1-propilo y 1-metiletilo.

La notación alquilo C₁₋₆ como un grupo o parte de un grupo define un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 6 átomos de carbono tales como metilo, etilo, 1-propilo, 1-metiletilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 3-metil-1-butilo, 1-pentilo, 1-hexilo y similares.

40 La notación cicloalquilo C₃₋₇ como un grupo o parte de un grupo define un radical hidrocarbonado saturado cíclico con entre 3 y 7 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El halógeno puede ser flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor o cloro.

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

Las sales farmacéuticamente aceptables se definen por comprender las formas de sal de adición ácida activa no

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

Inversamente, dichas formas salinas pueden convertirse en la forma de base libre mediante el tratamiento con una base apropiada.

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

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

El término solvato comprende las formas de adición del disolvente, así como las sales del mismo, que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I). Algunos ejemplos de dichas formas de adición del disolvente son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

El término "formas estereoquímicamente isómeras", según se usó anteriormente en este documento, define todas las posibles formas isómeras que pueden poseer los compuestos de Fórmula (I). Salvo que se mencione o indique de otro modo, la designación química de los compuestos representa la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isómeras, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. La invención también engloba a cada una de las formas isómeras individuales de los compuestos de Fórmula (I) y sus sales y solvatos, sustancialmente libres, es decir, asociados con menos de 10%, preferiblemente menos de 5%, en particular menos de 2% y muy preferiblemente menos de 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 libre del isómero (S). Los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes de radicales (parcialmente) saturados cíclicos divalentes pueden tener la configuración *cis* o *trans*.

Siguiendo las normas de nomenclatura del CAS, cuando en un compuesto hay presentes dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida, se asigna un descriptor R o S (basado en la regla de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral con el número más bajo, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica usando descriptores relativos [R*, R*] o [R*, S*], donde R* se especifica siempre como el centro de referencia y [R*, R*] indica centros con la misma quiralidad, y [R*, S*], indica centros de quiralidad distinta. Por ejemplo, si el centro quiral con el número más bajo en el compuesto tiene una configuración S y el segundo centro quiral es R, el descriptor estereo se especificaría como S-[R*, S*]. Si se usan "α" y "β": la posición del sustituyente con la prioridad más alta en el átomo de carbono asimétrico del sistema anular con el número de anillo más bajo, está siempre arbitrariamente en la posición del plano medio determinado por el sistema anular. La posición del sustituyente con la prioridad más alta sobre el otro átomo de carbono asimétrico en el sistema anular (átomo de hidrógeno en los compuestos según la Fórmula (I)) relativa a la posición del sustituyente con la prioridad más alta 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.

En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto según la Fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas de isótopos de este elemento, ya sean naturales o producidos sintéticamente, tanto en su abundancia natural como en una forma enriquecida isotópicamente. Los compuestos radiomarcados de Fórmula (I) pueden comprender un isótopo radiactivo elegido del grupo de ³H, ¹¹C, ¹⁸F, ¹²²I, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br y ⁸²Br. Preferiblemente, el isótopo radiactivo se elige del grupo de ³H, ¹¹C y ¹⁸F.

Preparación

Los compuestos según la invención pueden prepararse generalmente mediante una sucesión de etapas, cada una de las cuales es conocida por la persona experta. En particular, los compuestos pueden prepararse según los siguientes procedimientos de síntesis.

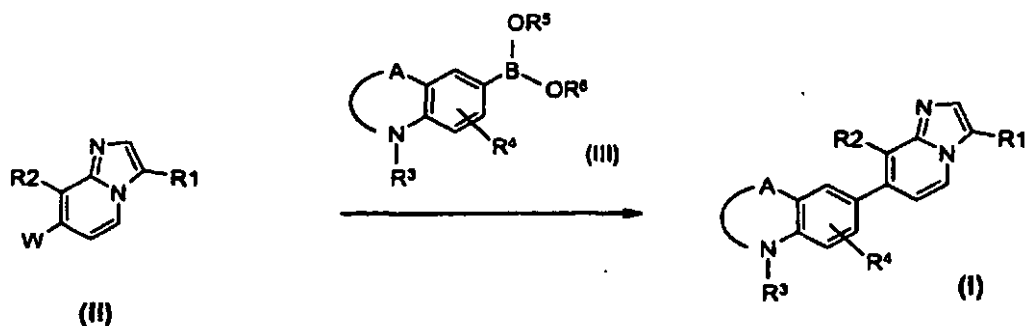
Los compuestos de Fórmula (I) pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de Fórmula (I) pueden convertirse en las correspondientes formas salinas diastereoméricas mediante reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas salinas diastereoméricas se separan subsiguientemente, por ejemplo, mediante una cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros son liberados de la misma con un álcali. Una

forma alternativa de separar formas enantiómeras de los compuestos de Fórmula (I) implica una cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas isómeras estereoquímicamente puras también pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción se produzca de forma estereoespecífica.

5 A. Preparación de los compuestos finales

Procedimiento experimental 1

Los compuestos finales según la Fórmula (I) pueden prepararse mediante reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (III) según el esquema de reacción (1), una reacción que se realiza en un disolvente de reacción inerte adecuado, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano o mezclas de disolventes de reacción inertes tales como, por ejemplo, 1,4-dioxano/DMF, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, NaHCO₃ acuoso o Na₂CO₃, un catalizador complejo de Pd tal como, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄ en unas condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentar la mezcla de reacción a 150°C bajo radiación de microondas, por ejemplo durante 10 minutos. En el esquema de reacción (1), todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y W es un grupo adecuado para el acoplamiento mediado por Pd con ácidos borónicos o ésteres borónicos, tal como, por ejemplo, halógeno o triflato. R⁵ y R⁶ pueden ser hidrógeno o alquilo, o pueden tomarse conjuntamente para formar, por ejemplo, un radical divalente de fórmula -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-.

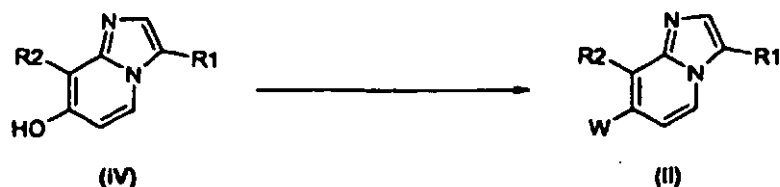


Esquema de Reacción 1

B. Preparación de los intermedios

20 Procedimiento experimental 2

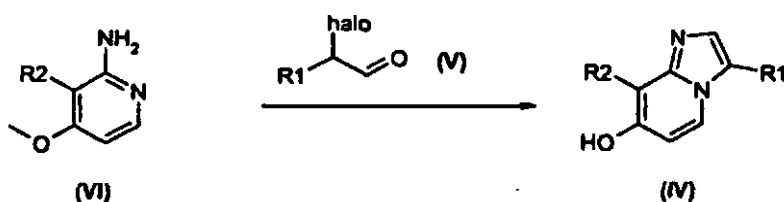
Los compuestos intermedios de Fórmula (II), en la que W es halógeno, pueden prepararse mediante reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (IV) con un agente halogenante adecuado tal como, oxiclorigenato de fósforo (V), una reacción que se realiza en un disolvente de reacción inerte adecuado tal como, por ejemplo, DMF, a una temperatura moderadamente elevada tal como, por ejemplo, 110°C, durante un periodo de tiempo adecuado que permita completarse la reacción, como por ejemplo 1 h. En el esquema de reacción (2), todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y W es halógeno.



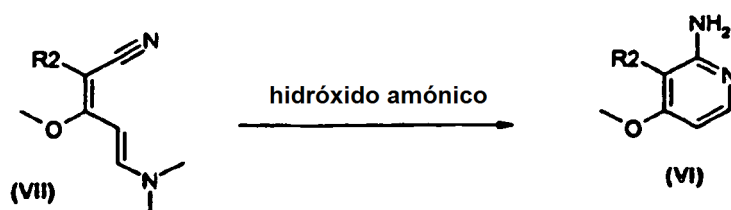
Esquema de Reacción 2

Procedimiento experimental 3

Los compuestos intermedios de Fórmula (IV) pueden prepararse mediante reacción de un intermedio de Fórmula (V) con un compuesto intermedio de Fórmula (VI) según el esquema de reacción (3). Esta reacción se realiza en un disolvente de reacción inerte adecuado tal como, por ejemplo, etanol, en unas condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción, por ejemplo, a 160°C, bajo radiación de microondas durante 45 minutos. En el esquema de reacción (3), R¹ y R² se definen como en la Fórmula (I) y el halógeno es, por ejemplo, cloro o bromo.

**Esquema de Reacción 3**Procedimiento experimental 4

- 5 Los compuestos intermedios de Fórmula (VI) pueden prepararse mediante reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (VII) con una fuente de amonio tal como, por ejemplo, hidróxido amónico, en unas condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción, por ejemplo, a reflujo durante 3 h. En el esquema de reacción (4), R² se define como en la Fórmula (I).

**Esquema de Reacción 4**10 Procedimiento experimental 5

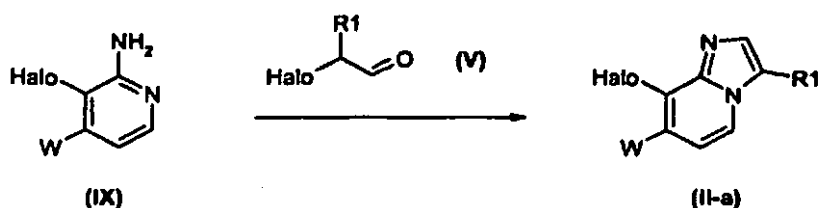
- 15 Los compuestos intermedios de Fórmula (VII) pueden prepararse mediante reacción de un intermedio de Fórmula (VIII) con dimetil acetal de *N,N*-dimetilformamida según el esquema de reacción (5). Esta reacción se realiza en un disolvente de reacción inerte adecuado tal como, por ejemplo, metanol, en unas condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción, por ejemplo, a reflujo durante 2 h. En el esquema de reacción (5), R² se define como en la Fórmula (I).

**Esquema de Reacción 5**

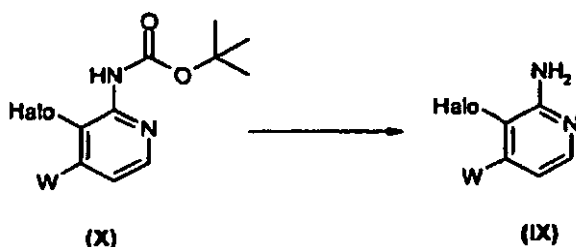
- 20 Los compuestos intermedios de Fórmula (VIII) están disponibles comercialmente (R² = CN; C.A.S. 5515-16-2) o pueden prepararse siguiendo los procedimientos de reacción conocidos por la persona experta en la técnica. Los compuestos intermedios de Fórmula (VIII) en los que R² es halógeno, por ejemplo, pueden prepararse según el procedimiento descrito en *Chemische Berichte* (1976), 109 (8), 2908 - 13.

Procedimiento experimental 6

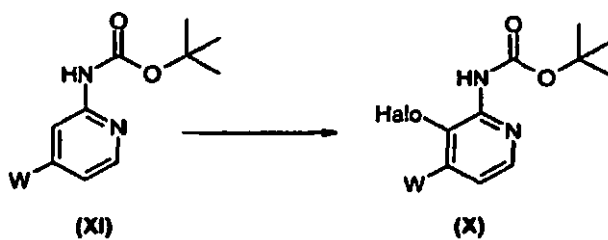
- 25 Los compuestos intermedios de Fórmula (II) en la que R² es halógeno, aquí denominados (II - a), pueden prepararse mediante reacción de un intermedio de Fórmula (IX) con un compuesto intermedio de Fórmula (V) según el esquema de reacción (6). Esta reacción se realiza en un disolvente de reacción inerte adecuado tal como, por ejemplo, etanol, en unas condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción, por ejemplo a 150°C, bajo radiación de microondas durante 50 minutos. En el esquema de reacción (6), R¹ se define como en la Fórmula (I), el halógeno puede ser cloro, bromo o yodo, y W se define como en la Fórmula (II).

**Esquema de Reacción 6**Procedimiento experimental 7

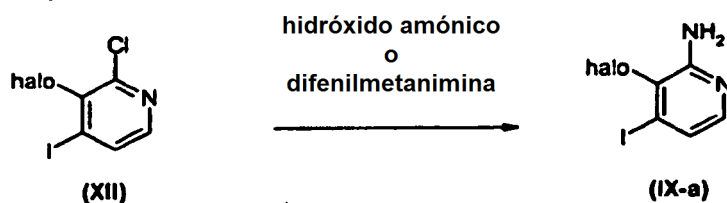
- 5 Los compuestos intermedios de Fórmula (IX) pueden prepararse mediante el tratamiento de un intermedio de Fórmula (X) con un ácido tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, según el esquema de reacción (7). Esta reacción se realiza en un disolvente de reacción inerte adecuado tal como, por ejemplo, DCM, a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo que permita completar la reacción, como por ejemplo, 2 h. En el esquema de reacción (7), el halógeno puede ser cloro, bromo o yodo, y W se define como en la Fórmula (II).

**Esquema de Reacción 7**Procedimiento experimental 8

- 15 Los compuestos intermedios de Fórmula (X) pueden prepararse según el esquema de reacción (8) mediante reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (XI) con una base fuerte tal como, por ejemplo, n-butil-litio, y un tratamiento adicional con un agente de halogenación tal como, por ejemplo, N-clorosuccinimida. Esta reacción se realiza en un disolvente de reacción inerte adecuado tal como, por ejemplo, THF, a baja temperatura tal como, por ejemplo, -78°C, durante un periodo de tiempo que permita completar la reacción, como por ejemplo, 2 h. En el esquema de reacción (8), el halógeno puede ser cloro, bromo o yodo, y W se define como en la Fórmula (II).

**Esquema de Reacción (8)**Procedimiento experimental 9

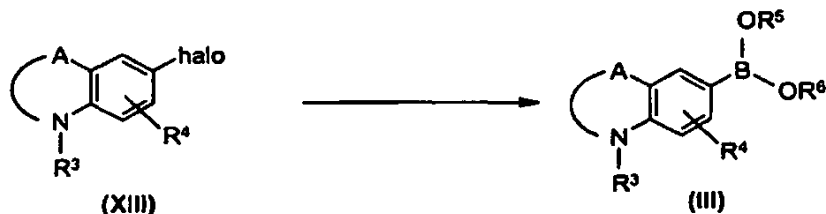
- 20 Los compuestos intermedios de Fórmula (IX) en la que W es yodo, aquí denominados (IX - a), pueden prepararse mediante reacción de un intermedio de Fórmula (XII) con hidróxido amónico según el esquema de reacción (9). Esta reacción se realiza en unas condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentar la mezcla de reacción por ejemplo a 130°C durante 12 h.
- 25 Además, los compuestos intermedios según la Fórmula (IX - a) pueden prepararse mediante reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (XII) con difenilmetanimina, seguido de la escisión del doble enlace de la imina según el esquema de reacción (9), una reacción que se realiza en un disolvente de reacción inerte adecuado tal como, por ejemplo, tolueno, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, *tert*-butóxido sódico, un catalizador basado en metal, específicamente un catalizador de paladio, tal como acetato de paladio (II), y un
- 30 ligando adecuado, tal como, por ejemplo, 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenil-fosfina] (BINAP), calentando durante un periodo de tiempo adecuado que permita completar la reacción, por ejemplo, a 100°C, durante 16 h en un tubo precintado, seguido de la escisión del doble enlace del intermedio de imina con un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico acuoso. En el esquema de reacción (9), el halógeno puede ser cloro, bromo o yodo.

**Esquema de Reacción 9**Procedimiento experimental 10

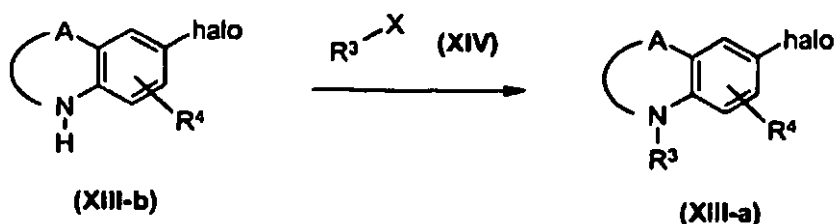
- 5 Los intermedios de Fórmula (III) pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica mediante reacción de un intermedio de Fórmula (XIII) con una fuente de boro adecuada tal como, por ejemplo, bis (pinacolato) de diboro en presencia de un catalizador de paladio tal como, por ejemplo, dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina) ferroceno paladio (II) en un disolvente de reacción inerte tal como, por ejemplo, DCM, según se muestra en el esquema de reacción (10). La reacción puede realizarse en presencia de una sal adecuada tal como, por ejemplo, acetato potásico, a una temperatura moderadamente alta tal como, por ejemplo, 110°C durante, por ejemplo, 16 h.
- 10 Adicionalmente, los intermedios de Fórmula (III) pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica de intercambio de halógeno metal y la subsiguiente reacción con una fuente de boro apropiada a partir de intermedios de Fórmula (XIII). Este tipo de reacción puede realizarse mediante el uso de, por ejemplo, un intermedio de Fórmula (XIII) y un compuesto de organolitio tal como, por ejemplo, n-butil-litio. La reacción puede realizarse a una temperatura moderadamente baja tal como, por ejemplo, -40°C, en un disolvente de reacción inerte tal como, por ejemplo, THF. Esta reacción está seguida por la subsiguiente reacción con una fuente de boro apropiada tal como, por ejemplo, trimetoxiborano.
- 15

En el esquema de reacción (10), todas las variables se definen como en la Fórmula (I), R⁵ y R⁶ pueden ser hidrógeno o alquilo, o pueden tomarse conjuntamente para formar, por ejemplo, un radical divalente de fórmula -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-, el halógeno es un halógeno adecuado tal como, por ejemplo, bromo, y todas las demás variables se definen como en la Fórmula (I).

20

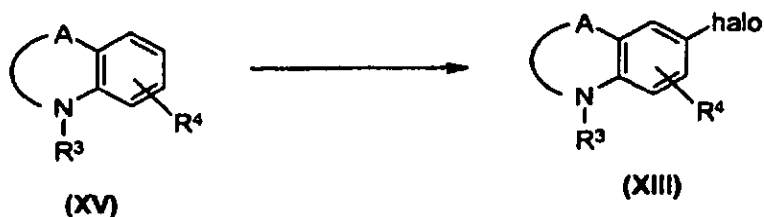
**Esquema de Reacción 10**Procedimiento experimental 11

- 25 Los intermedios de Fórmula (XIII) en la que R³ es según se define en la Fórmula (I) pero distinto a hidrógeno, aquí denominados (XIII - a), pueden prepararse siguiendo procedimientos conocidos en la técnica mediante reacción de un intermedio de Fórmula (XIII) en la que R³ es hidrógeno, aquí denominados (XIII - b), con un compuesto intermedio de Fórmula (XIV) en condiciones de alquilación, por ejemplo, en presencia de una base tal como, por ejemplo, K₂CO₃ o NaH, en un disolvente de reacción inerte adecuado tal como, por ejemplo, DMF. La reacción puede realizarse bajo radiación de microondas a una temperatura adecuada, típicamente a 150°C, durante un período de tiempo adecuado que permita completar la reacción. En el esquema de reacción (11), todas las variables se definen como en la Fórmula (I), X es un grupo saliente adecuado para las reacciones de alquilación tal como, por ejemplo, halógeno, tosilo, mesilo, y el halógeno puede ser cloro, bromo o yodo.
- 30

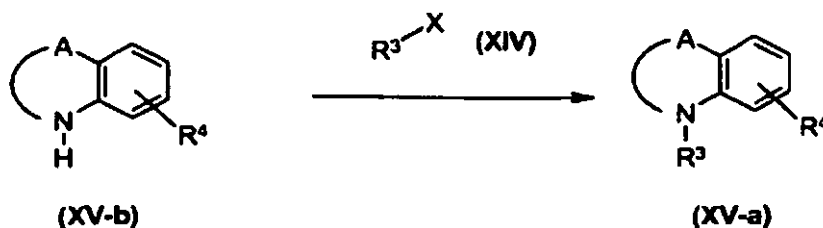
**Esquema de Reacción 11**

Procedimiento experimental 12

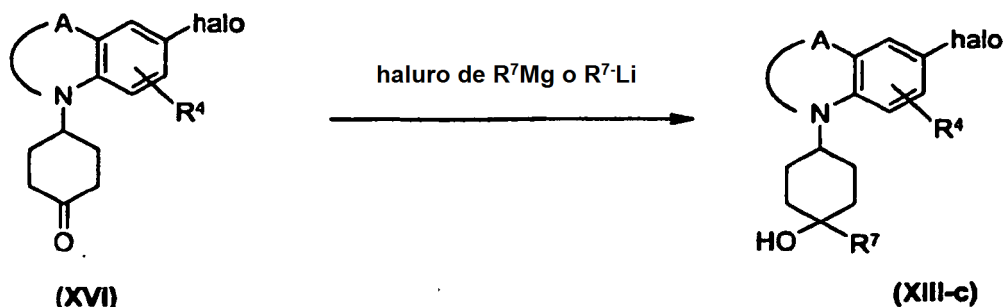
Los intermedios de Fórmula (XIII) en la que el halógeno es bromo o yodo pueden prepararse siguiendo procedimientos conocidos en la técnica mediante reacción de un intermedio de Fórmula (XV) con un agente halogenante adecuado. Esta reacción se muestra en el esquema de reacción (12). La reacción puede realizarse con agentes halogenantes tales como *N*-bromosuccinimida, *N*-yodosuccinimida, a unas temperaturas que varían desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo, en un disolvente de reacción inerte tal como DMF, DCM, CHCl_3 o ácido acético. Típicamente, la mezcla de reacción puede agitarse durante entre 15 minutos y 48 h a una temperatura de 0 - 100°C. En el esquema de reacción (12), todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y el halógeno puede ser cloro, bromo o yodo.

Esquema de Reacción 12Procedimiento experimental 13

Los intermedios de Fórmula (XV) en la que R^3 es según se define en la Fórmula (I) pero distinto al hidrógeno, aquí denominados (XV - a), pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica mediante reacción de un intermedio de Fórmula (XV) en la que R^3 es hidrógeno, aquí denominados (XV - b) con un compuesto intermedio de Fórmula (XIV) en condiciones de alquilación, según se ilustra en el esquema de reacción (13). En el esquema de reacción (13), todas las variables se definen como en la Fórmula (I), X es un grupo saliente adecuado para la alquilación tal como, por ejemplo, halógeno, tosilo, mesilo, y el halógeno puede ser cloro, bromo o yodo.

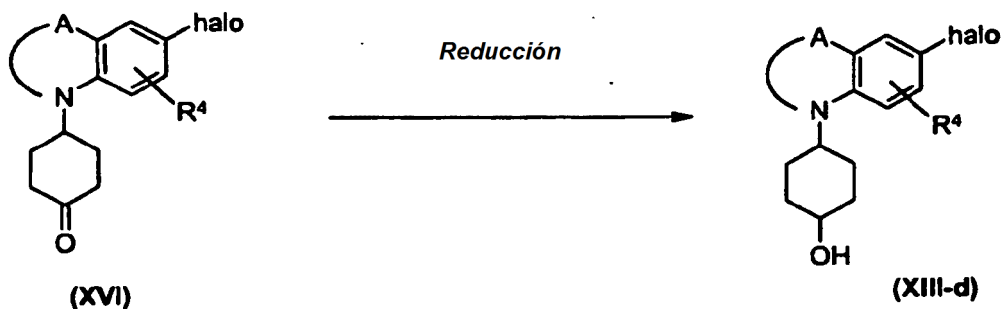
Esquema de Reacción 13Procedimiento experimental 14

Los intermedios de Fórmula (XIII) en la que R^3 es 4-hidroxi-4-metilciclohexan-1-ilo, aquí denominados (XIII - c), pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica mediante reacción de un intermedio de Fórmula (XVI) con una fuente organometálica de alquilo adecuada tal como, por ejemplo, R^7M , en la que M es un haluro de magnesio o de litio. Esta reacción se muestra en el esquema de reacción (14). La reacción puede realizarse en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, THF, éter dietílico o 1,4-dioxano. Típicamente, la mezcla puede agitarse durante entre 1 y 48 h a una temperatura de 0 - 100°C. En el esquema de reacción (14), todas las variables se definen como en la Fórmula (I), el halógeno puede ser cloro o bromo y R^7 es alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-7} .

Esquema de Reacción 14

Procedimiento experimental 15

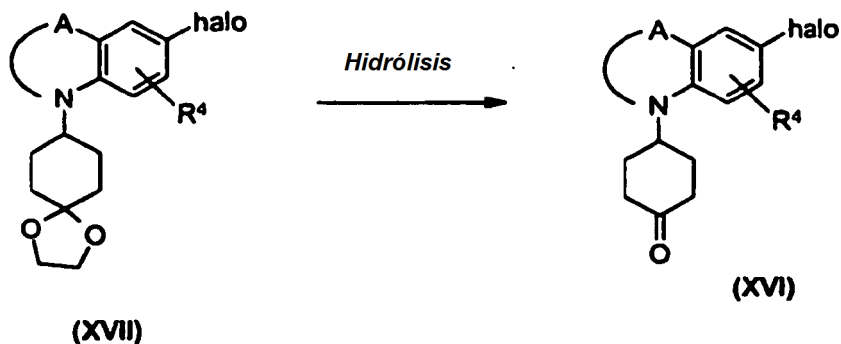
5 Los intermedios de Fórmula (XIII) en la que R³ es 4-hidroxi-ciclohexan-1-ilo, aquí denominados (XIII - d), pueden prepararse mediante reacción de un intermedio de Fórmula (XVI) en unas condiciones reductoras que son conocidas por los expertos en la técnica. La reacción se ilustra en el esquema de reacción (15). La reacción puede realizarse en presencia de un agente reductor como por ejemplo, borhidruro sódico, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol. La reacción puede realizarse a una temperatura adecuada, típicamente la temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo adecuado que permita completar la reacción. En el esquema de reacción (15), todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y el halógeno puede ser cloro, bromo o yodo.



10 **Esquema de Reacción 15**

Procedimiento experimental 16

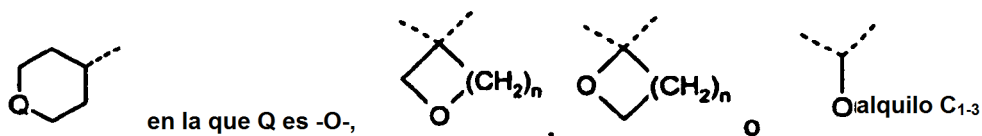
15 Los intermedios de Fórmula (XVI) pueden prepararse sometiendo un intermedio de acetal de Fórmula (XVII) a unas condiciones de desprotección adecuadas para la función carbonilo que son conocidas por los expertos en la técnica. Esta reacción se ilustra en el esquema de (16). La reacción puede realizarse en presencia de un ácido tal como, por ejemplo, ácido p-toluensulfónico, en un disolvente de reacción adecuado tal como, por ejemplo, acetona. La reacción puede realizarse convenientemente con radiación de microondas a una temperatura adecuada, típicamente a 100°C, durante un periodo de tiempo adecuado que permita completar la reacción. En el esquema de reacción (16), todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y el halógeno puede ser cloro, bromo o yodo.



20 **Esquema de Reacción 16**

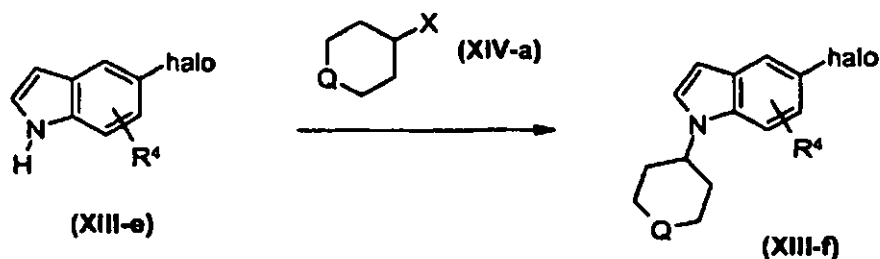
Procedimiento experimental 17

Los intermedios de fórmula (XVII) y los intermedios de Fórmula (XIII) en la que A es un radical de fórmula -CH=CH- y R³ es

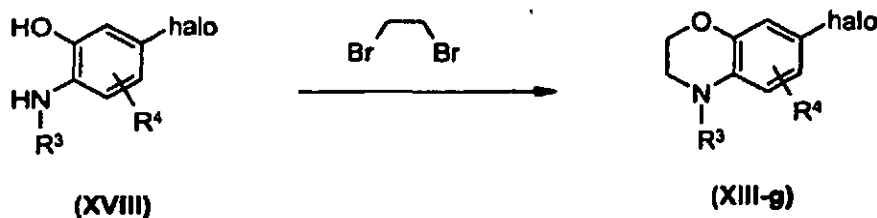


25

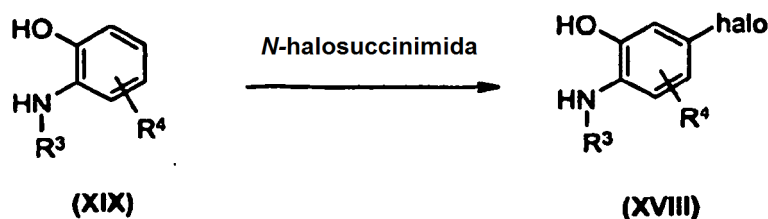
5 y cada n es 1 ó 2, aquí denominados (XIII - f) pueden prepararse mediante reacción de un intermedio de Fórmula (XIII) en la que A es un radical de fórmula $-\text{CH}=\text{CH}-$ y R^3 es H, aquí denominados (XIII - e) con un intermedio de Fórmula R^3-X (Formula XIV) en la que R^3 es según se definió anteriormente en este documento, aquí denominados (XIV - a), según el esquema de reacción (17). La reacción puede realizarse en condiciones de alquilación, que son conocidas por los expertos en la técnica tales como, por ejemplo, en presencia de una base tal como, por ejemplo, hidróxido potásico, en un disolvente de reacción adecuado tal como, por ejemplo, dimetilsulfóxido. La reacción puede realizarse a una temperatura adecuada, típicamente a 60°C , durante un periodo de tiempo adecuado que permita completar la reacción. En el esquema de reacción (17), todas las variables se definen como en la Fórmula (I), X es un grupo saliente adecuado para la alquilación tal como, por ejemplo, halógeno, tosilo, mesilo, y el halógeno puede ser cloro, bromo o yodo.

**Esquema de Reacción 17**Procedimiento experimental 18

15 Los intermedios de Fórmula (XIII) en la que A es un radical de fórmula $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, aquí denominados (XIII - g), pueden prepararse mediante reacción de un derivado orto-aminofenol de Fórmula (XVIII) con 1,2-dibromoetano disponible comercialmente, en condiciones de alquilación, tales como, por ejemplo, realizar la reacción en presencia de una base tal como, por ejemplo, K_2CO_3 , en un disolvente inerte de reacción adecuado tal como, por ejemplo, DMF. La reacción puede realizarse con radiación de microondas a una temperatura adecuada, típicamente de 180°C , durante un periodo de tiempo adecuado que permita completar la reacción. En el esquema de reacción (18), todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y el halógeno puede ser cloro, bromo o yodo.


**Esquema de Reacción 19**Procedimiento experimental 20

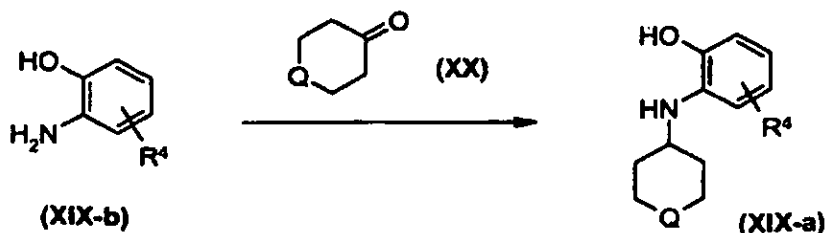
25 Los intermedios de Fórmula (XVIII) pueden prepararse mediante reacción de un intermedio de Fórmula (XIX) con una *N*-halosuccinimida tal como *N*-cloro (NCS), *N*-bromo (NBS) o *N*-yodosuccinimida (NIS) según el esquema de reacción (20). Esta reacción puede realizarse en un disolvente de reacción inerte adecuado tal como, por ejemplo, DMF, DCM o ácido acético. La reacción puede realizarse típicamente a temperatura ambiente durante entre 1 y 24 h. En el esquema de reacción (20), todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y el halógeno puede ser cloro, bromo o yodo.

**Esquema de Reacción 20**

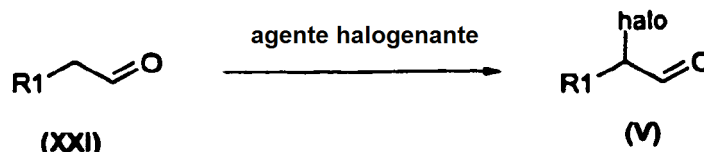
30

Procedimiento experimental 21

Los intermedios de Fórmula (XIX) en la que R³ es , aquí denominados (XIX - a), pueden prepararse mediante reacción de un intermedio de Fórmula (XIX) en la que R es H, aquí denominado (XIX - b) con un derivado de una cetona cíclica de Fórmula (XX) en unas condiciones de aminación reductora que son conocidas por los expertos en la técnica. Esto se ilustra en el esquema de reacción (21). La reacción puede realizarse, por ejemplo, en presencia de triacetoxiborhidruro sódico, en un disolvente de reacción inerte adecuado tal como, por ejemplo, DCE, a una temperatura de reacción adecuada, típicamente a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo adecuado que permita completar la reacción. En el esquema de reacción (21), todas las variables se definen como en la Fórmula (I), y Q es según se definió


**Esquema de Reacción 21**Procedimiento experimental 22

Los compuestos intermedios de Fórmula (V) pueden prepararse mediante reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (XXI) con un agente halogenante tal como, por ejemplo, bromo, a una temperatura moderadamente baja tal como, por ejemplo, 0°C, en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano. En el esquema de reacción (22), todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

**Esquema de Reacción 22**

Los intermedios de Fórmula (VIII), (XI), (XII), (XIII - e), (XIV), (XIX - b), (XX) y (XXI) están disponibles en el mercado o pueden ser preparados por los expertos en la técnica.

El intermedio de Fórmula (XIV - a) en la que Q = -O- (CAS [97986-34-0]) pueden prepararse según los procedimientos sintéticos descritos en el documento WO 2007148648 A1;

Los intermedios en los que Q es , (CAS [23511-05-9]), pueden prepararse según los procedimientos sintéticos descritos en *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2002, 2251 - 2255.

25 Farmacología

Los compuestos proporcionados en esta invención son moduladores alostéricos positivos de los receptores metabotrópicos de glutamato, en particular, son moduladores alostéricos positivos del mGluR2. Los compuestos de la presente invención no parece que se unan al sitio de reconocimiento del glutamato, el sitio del ligando ortostérico, sino más bien a un sitio alostérico dentro de la región de siete transmembranas del receptor. En presencia de glutamato o de un agonista del mGluR2, los compuestos de esta invención aumentan la respuesta del mGluR2. Se espera que los compuestos proporcionados en esta invención tengan su efecto sobre el mGluR2 en virtud de su capacidad para aumentar la respuesta de dichos receptores frente al glutamato o a agonistas del mGluR2, mejorando la respuesta del receptor. Por lo tanto, la presente invención se refiere a un compuesto según la presente invención para su uso como un medicamento. La presente invención también se refiere a un compuesto según la invención o a una composición farmacéutica según la invención para su uso en el tratamiento o en la prevención, en particular en el tratamiento, de una enfermedad o de una dolencia en un mamífero, incluyendo un ser humano, el tratamiento o la prevención del cual está afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos del mGluR2, en particular, de los moduladores alostéricos positivos del mismo. La presente invención también se refiere al uso de un compuesto según la invención o de una composición farmacéutica según la invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir, en particular para tratar, una dolencia en un

5 mamífero, incluyendo un ser humano, el tratamiento o la prevención del cual está afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos del mGluR2, en particular, de los moduladores alostéricos positivos del mismo. La presente invención también se refiere a un compuesto según la presente invención o a una composición farmacéutica según la invención para su uso en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir, en particular para tratar, una dolencia en un mamífero, incluyendo un ser humano, el tratamiento o la prevención del cual está afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos del mGluR2, en particular, de los moduladores alostéricos positivos del mismo. La presente invención también se refiere a un compuesto según la presente invención o a una composición farmacéutica según la invención para tratar o prevenir, en particular para tratar, una dolencia en un mamífero, incluyendo un ser humano, el tratamiento o la prevención del cual está afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos del mGluR2, en particular, de los moduladores alostéricos positivos del mismo.

10 También, la presente invención se refiere al uso de un compuesto según la invención o de una composición farmacéutica según la invención para la preparación de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de varios trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con una disfunción del glutamato en un mamífero, incluyendo un ser humano, el tratamiento o la prevención del cual está afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos positivos del mGluR2.

15 Cuando se dice que la invención se refiere al uso de un compuesto o de una composición según la invención para la preparación de un medicamento para, por ejemplo, el tratamiento de un mamífero, se entiende que dicho uso se interpreta en ciertas jurisdicciones como un procedimiento de, por ejemplo, el tratamiento de un mamífero, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de dicho, por ejemplo, tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto o de una composición según la invención.

20 En particular, los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato incluyen una o más de las siguientes dolencias o enfermedades: trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como, por ejemplo, retraso cerebral subsiguiente a una cirugía de *by-pass* cardiaca e injerto cerebral, apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo en la médula espinal, traumatismo en la cabeza, hipoxia perinatal, paro cardiaco, daños neuronales por hipoglucemia, demencia (incluyendo demencia inducida por SIDA), enfermedad de Alzheimer, Corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, daños oculares, retinopatía, alteraciones cognitivas, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos, espasmos musculares y alteraciones asociadas con espasticidad muscular incluyendo temblores, epilepsia, convulsiones, migraña (incluyendo dolor de cabeza migrañoso), incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, abandono de sustancias (incluyendo sustancias tales como, por ejemplo, opiáceos, nicotina, productos de tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizado, alteraciones de pánico y trastorno obsesivo compulsivo), alteraciones del estado de ánimo (incluyendo depresión, manía, alteraciones bipolares), neuralgia del trigémino, pérdida de audición, acufenos, degeneración macular del ojo, vómitos, edema cerebral, dolor (incluyendo estados agudos y crónicos, dolor intenso, dolor intratable, dolor neuropático y dolor postraumático), discinesia tardía, alteraciones del sueño (incluyendo narcolepsia), alteraciones por déficit de atención/hiperactividad y alteraciones de la conducta.

25 En particular, la dolencia o la enfermedad es una alteración del sistema nervioso central elegida del grupo de trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, alteraciones de la personalidad, alteraciones relacionadas con sustancias, trastornos alimentarios, alteraciones del estado de ánimo, migraña, epilepsia o alteraciones convulsivas, alteraciones en la infancia, trastornos cognitivos, neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia.

30 Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de ansiedad elegido del grupo de agorafobia, trastorno de ansiedad generalizado (TAG), trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de pánico, trastorno por estrés postraumático (PTSD), fobias sociales y otras fobias.

35 Preferiblemente, el trastorno del sistema central es un trastorno elegido del grupo de esquizofrenia, trastorno delirante, alteraciones esquizoafectivas, alteraciones esquizofreniformes y alteraciones psicóticas inducidas por sustancias.

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

45 Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con sustancias elegido del grupo de abuso del alcohol, dependencia del alcohol, abandono del alcohol, delirio por abandono del alcohol, alteraciones psicóticas inducidas por el alcohol, dependencia de anfetaminas, abandono de anfetaminas, dependencia de cocaína, abandono de cocaína, dependencia de nicotina, abandono de nicotina, dependencia de opioides y abandono de opioides.

50 Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno alimentario elegido del grupo de anorexia nerviosa y bulimia nerviosa.

55 Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno del estado de ánimo elegido del grupo de trastornos bipolares (I & II), trastornos ciclotímicos, depresión, trastornos distímicos, trastornos de depresión mayor y

alteraciones del estado de ánimo inducidas por sustancias.

Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es migraña.

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

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

10 Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo elegido del grupo de delirios, delirios persistentes inducidos por sustancias, demencia, demencia debida a enfermedad por 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 deterioro cognitivo leve.

De las alteraciones mencionadas anteriormente, el tratamiento de la ansiedad, la esquizofrenia, la migraña, la depresión y la epilepsia son de particular importancia.

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

20 Debido a que dichos moduladores alostéricos positivos del mGluR2, que incluyen los compuestos de Fórmula (I), mejoran la respuesta del mGluR2 al glutamato, es una ventaja que los presentes procedimientos utilicen el glutamato endógeno.

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

30 Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse junto con uno o más de otros fármacos en el tratamiento, la prevención, el control, la mejora o la reducción del riesgo de enfermedades o dolencias para los que los compuestos de Fórmula (I) o los otros fármacos pueden tener utilidad, donde la combinación de los fármacos entre sí es más segura o más eficaz que cualquier fármaco individual.

Composiciones farmacéuticas

35 La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención, en particular de un compuesto según la Fórmula (I), de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de un solvato del mismo o de una forma estereoquímicamente isómera del mismo.

Una cantidad diaria eficaz puede variar desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, preferiblemente desde aproximadamente 0,05 mg/kg hasta aproximadamente 1 mg/kg peso corporal.

40 Los compuestos según la invención, en particular los compuestos según la Fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables los mismos, los solvatos y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos, pueden formularse en varias farmacéuticas con el propósito de su administración. Como composiciones apropiadas pueden mencionarse todas las composiciones empleadas habitualmente para la administración sistémica de fármacos.

45 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto en particular, opcionalmente en forma de sal, como principio activo, se combina en mezcla íntima con un portador o un diluyente farmacéuticamente aceptable, portador o diluyente que puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en formas de dosificación unitaria adecuadas, en particular, para su administración por vía oral, rectal, percutánea, mediante inyección parenteral o mediante inhalación. Por ejemplo, en la preparación de composiciones en forma de dosis orales puede emplearse cualquier medio farmacéutico usual tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares, en el caso de preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, suspensiones, jarabes, 50 elixires, emulsiones y disoluciones; o portadores sólidos tales como, por ejemplo, almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares, en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad de administración, se prefiere la administración oral, y los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente

portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende una disolución salina, una disolución glucosada o una mezcla de disolución salina y disolución glucosada. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos apropiados, agentes suspensores y similares. También están incluidas preparaciones en forma sólida que deben ser convertidas, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para su administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinados opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración en la piel y/o pueden ayudar a preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de varias formas, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una unción puntual, como un ungüento.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas de dosificación unitarias para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. La forma de dosificación unitaria, según se usa en la presente memoria, se refiere a unidades físicamente pequeñas adecuadas como dosis unitarias, que contienen cada una, una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de dichas formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, sobres con polvo, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos.

La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto en particular de fórmula (I) usado, de la dolencia en particular que se va a tratar, de la gravedad de la dolencia que se va a tratar, de la edad, del peso, del sexo, de la magnitud del trastorno y del estado físico general del paciente en particular, así como de otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Adicionalmente, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la actual invención.

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

Como ya se ha mencionado, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos según la invención y uno o más de otros fármacos en el tratamiento, la prevención, el control, la mejora la reducción del riesgo de enfermedades o dolencias para los que los compuestos de Fórmula (I) o los otros fármacos puedan tener utilidad, así como al uso de dicha composición en la preparación de un medicamento. La presente invención también se refiere a una combinación de un compuesto según la presente invención y de un agonista ortostérico del mGluR2. La presente invención también se refiere a dicha combinación para su uso como un medicamento. La presente invención también se refiere a un producto que comprende (a) un compuesto según la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y (b) un agonista ortostérico del mGluR2, como una preparación combinada para el uso simultáneo, individual o secuencial en el tratamiento o en la prevención de una dolencia en un mamífero, incluyendo un ser humano, el tratamiento o la prevención del cual está afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos del mGluR2, en particular, de los moduladores alostéricos positivos del mGluR2. La presente invención también se refiere a un compuesto según la invención, junto con un agonista ortostérico del mGluR2, para su uso en el tratamiento o en la prevención de las enfermedades o dolencias mencionadas anteriormente. Los diferentes fármacos de dicha combinación o producto pueden combinarse en una única preparación, junto con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, o pueden estar presentes cada uno en una preparación individual junto con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar, pero no limitar, el ámbito de la presente invención.

Química

En los siguientes Ejemplos se ilustran varios procedimientos para preparar los compuestos de esta invención. Salvo que se indique de otro modo, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

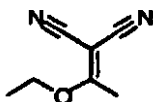
En lo sucesivo, "THF" significa tetrahidrofurano; "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida; "EtOAc" significa acetato de etilo; "DCM" significa diclorometano; "DME" significa 1,2-dimetoxietano; "DCE" significa 1,2-dicloroetano; "DIPE" significa diisopropil éter; "DMSO" significa dimetilsulfóxido; "DBU" significa 1,8-diaza-7-biciclo[5.4.0]undeceno, "MeOH" significa metanol, "h" significa hora(s), "s" significa segundo(s), "min" significa minuto(s), "t. a." significa temperatura ambiente, "P. F." significa punto de fusión, DAPCy significa *trans*-(Cy₂NH)₂Pd(OAc)₂.

Las reacciones con ayuda de microondas se realizaron en un reactor unimodal: reactor de microondas Initiator™ Sixty EXP (Biotage AB), o en un reactor multimodal: MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.).

- 5 Los espectros de RMN-¹H se registraron con un espectrómetro Bruker DPX-400 y Bruker AV-500 con secuencias de pulso estándar, operando a 400 MHz y 500 MHz respectivamente, usando CDCl₃ y C₆D₆ como disolventes. Los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón (ppm) campo abajo a partir de tetrametilsilano (TMS), que se usó como estándar interno.

Descripción 1

2-(1-Etoxi-etiliden)-malononitrilo (D1)

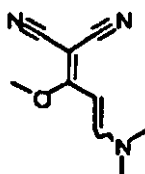


- 10 Se calentó una mezcla de malononitrilo (17 g, 257,57 mmol) y ortoacetato de trietilo (45,95 g, 283,25 mmol) a 95°C durante 1,5 h. La mezcla se evaporó entonces a vacío para producir el compuesto **D1** (34 g, 99%) en forma de un sólido amarillo. Este compuesto se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

El compuesto **D1** también está disponible comercialmente: CAS: 5417-82-3.

Descripción 2

- 15 **2-(3-Dimetilamino-1-metoxi-alilideno)-malononitrilo (D2)**



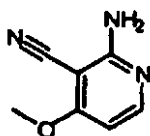
- 20 A una mezcla de **D1** (34 g, 250 mmol) en MeOH (300 ml) se añadió dimetil acetal de *N,N*-dimetilformamida (44,68 g, 375 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente y tras enfriar precipitó un sólido rojo oscuro. El sólido se eliminó mediante filtración, se lavó con metanol frío y se secó a vacío para producir el compuesto **D2** (16,2 g, 38%) como un sólido rojo.

CLEM: PM (teórico): 177; [MH⁺]: 178; TR (min): 2,25.

El compuesto **D2** también está disponible comercialmente CAS: 95689-38-6.

Descripción 3

2-Amino-4-metoxi-nicotinonitrilo (D3)



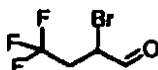
- 25 Se calentó una mezcla de **D2** (16 g, 90,39 mmol) en NH₄OH (100 ml, al 30% en agua) a reflujo durante 3 h. Después de enfriar en un baño de hielo, precipitó un sólido amarillo. El sólido se eliminó mediante filtración, se lavó con isopropanol frío y se secó a vacío para producir el compuesto **D3** (10 g, 76%) en forma de un sólido blanco.

CLEM: PM (teórico): 149; [MH⁺]: 150; TR (min): 0,41.

- 30 El compuesto **D3** también está disponible comercialmente CAS: 98651-70-8.

Descripción 4

2-Bromo-4,4,4-trifluorobutiraldehído (D4)

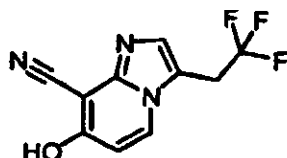


5 A una mezcla de 4,4,4-trifluorobutiraldehído (5 g, 39,68 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) enfriada a 0°C, se añadió bromo gota a gota (2,24 ml, 43,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y el filtrado se lavó con NaHCO₃ (disolución acuosa saturada). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó a vacío para producir el compuesto **D4** (6,2 g, 76%) que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

RMN-¹H (CDCl₃): 9,46 (s, 1H); 4,48 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H); 3,26 - 3,13 (m, 1H); 2,74 - 2,60 (m, 1H).

Descripción 5

7-Hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroetil)-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (D5)

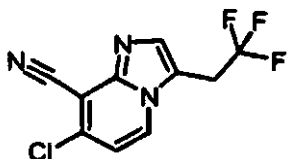


10 Una mezcla del compuesto **D3** (3,31 g, 22,19 mmol) y **D4** (6,2 g, 21,86 mmol) en EtOH (10 ml) se sometió a un calentamiento con microondas a 150°C durante 40 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a vacío. El residuo así obtenido se trató con Et₂O y precipitó un sólido. El sólido se eliminó mediante filtración, se lavó con EtOAc y se secó a vacío para producir el compuesto **D5** (1 g, 18%).

CLEM: PM (teórico): 241; [MH⁺]: 242; TR (min): 1,06.

15 Descripción 6

7-Cloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (D6)

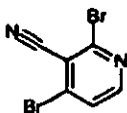


20 Una mezcla del compuesto **D5** (1 g, 4,148 mmol) y oxícloruro de fósforo (V) (2 ml) se sometió a un calentamiento con microondas a 130°C durante 15 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se trató entonces con NaHCO₃ (disolución acuosa saturada) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; Et₂O como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir el compuesto **D6** (0,6 g, 56%) en forma de un sólido amarillo.

CLEM: PM (teórico): 259; [MH⁺]: 260; TR (min): 2,66. (Método 11)

25 Descripción 7

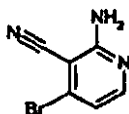
2,4-Dibromo-nicotinonitrilo (D7)



30 A una disolución del comercialmente disponible 4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo (95,47 g, 333 mmol) [C.A.S. 21642-98-8] en acetonitrilo (670 ml), se añadió poco a poco oxibromuro de fósforo (V) (250 g, 166 mmol). La suspensión resultante se calentó a 60°C durante 16 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ (disolución acuosa saturada), se secó (MgSO₄) y se evaporó a vacío. El producto en bruto se trituroó con DIPE para producir el compuesto **D7** (34,5 g, 79%) en forma de un sólido blanco.

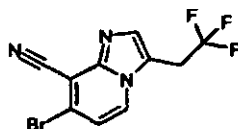
GCMS (EI): PM (teórico): 262; [M-2H⁺]: 260; TR (min): 9,67.

35

Descripción 8**2-Amino-4-bromo-nicotinonitrilo (D8)**

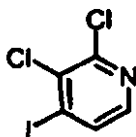
5 Se calentó una mezcla del compuesto **D7** (32 g, 122,2 mmol) en NH₄OH (200 ml, al 30% en agua) y THF (200 ml) a 100°C durante 12 h en un recipiente de PARR a presión. Después de un periodo de refrigeración se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío. El sólido residuo así obtenido se trituroó con DCM y después se filtró. El filtrado se evaporó a vacío para producir compuesto **D8** (6,5 g, 26,8%) en forma de un sólido blanco.

CLEM: PM (teórico): 197; [MH⁺]: 198; TR (min): 1,14 (Método 2)

10 **Descripción 9****7-Bromo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-imidazol[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo (D9)**

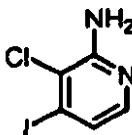
15 Una mezcla de los compuestos **D8** (2 g, 10,1 mmol) y **D4** (2,898 g, 14,14 mmol) en EtOH (10 ml) se sometió a un calentamiento con microondas a 150°C durante 40 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a vacío. El residuo así obtenido se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, después con HCl 1 M (disolución acuosa), se secó (MgSO₄) y se evaporó a vacío. El producto en bruto así obtenido se trituroó con éter dietílico para producir el compuesto **D9** (1,5 g, 48,8%).

CLEM: PM (teórico): 303; [MH⁺]: 304; TR (min): 2,48. Método 14.

Descripción 1020 **2,3-Dicloro-4-yodopiridina (D10)**

25 A una disolución de n-butil-litio (27,6 ml, 69 mmol, 2,5 M en hexanos) en Et₂O seco (150 ml) enfriada a -78°C en una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (11,64 ml, 69 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a -78°C durante 10 min y se añadió gota a gota una disolución de 2,3-dicloropiridina (10 g, 67,57 mmol) en THF seco (75 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min y se añadió una disolución de yodo (25,38 g, 100 mmol) en THF seco (75 ml). La mezcla se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente durante una noche, después se inactivó con Na₂S₂O₃ (disolución acuosa saturada) y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ (disolución acuosa saturada), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a vacío. El residuo en bruto se precipitó con heptano, y el precipitado resultante se eliminó mediante filtración y se secó en el horno para producir el compuesto **D10** (8,21 g, 44%) como un sólido crema pálido.

CLEM: PM (teórico): 273; [MH⁺]: no ioniza; TR (min): 2,73. (Método 12)

Descripción 11**3-Cloro-4-yodopiridin-2-ilamina (D11)**

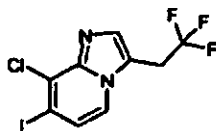
35

Se calentó una mezcla del compuesto **D10** (6 g, 21,9 mmol) en NH_4OH acuoso (12 ml, 11 N) a 129°C durante 12 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/MeOH(NH_3) hasta 2% como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir el compuesto **D11** (2,88 g, 52%) en forma de un sólido blanco.

CLEM: PM (teórico): 254; $[\text{MH}^+]$: 255; TR (min): 2,22. (Método 13)

Descripción 12

8-Cloro-7-yodo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-imidazo[1,2-a]piridina (**D12**)

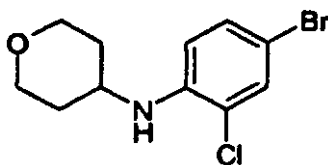


A una mezcla del compuesto **D11** (0,507 g, 1,992 mmol) en EtOH (7 ml) se añadió el compuesto **D4** (0,817 g, 3,985 mmol). La mezcla de reacción se sometió a un calentamiento con microondas a 150°C durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y los volátiles se evaporaron a vacío. El residuo se recogió en DCM y se lavó con NaHCO_3 (disolución acuosa saturada). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/EtOAc hasta 6% como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir el compuesto **D12** (0,5 g, 69,6%) en forma de un sólido amarillo.

CLEM: PM (teórico): 360; $[\text{MH}^+]$: 361; TR (min): 2,31 (Método 8)

Descripción 13

(4-Bromo-2-clorofenil)-(tetrahidropiran-4-il)-amina (**D13**)

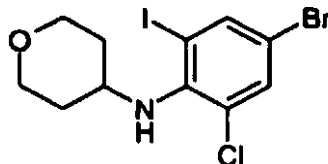


Se agitó una mezcla de 4-bromo-2-clorofenilamina (0,5 g, 2,422 mmol), tetrahidropiran-4-ona (1,308 ml, 10,898 mmol) y triacetoxiborhidruro sódico (2,31 g, 10,898 mmol) en DCE (20 ml) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO_3 (disolución acuosa saturada), se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; heptano/DCM hasta 40% como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir el compuesto **D13** (0,383 g, 52%) en forma de un sólido blanco.

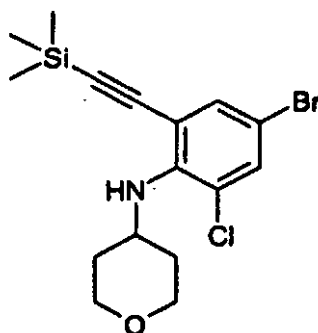
CLEM: PM (teórico): 289; $[\text{MH}^+]$: 290; TR (min): 4,39 (Método 1).

Descripción 14

(4-Bromo-2-cloro-6-yodofenil)-(tetrahidropiran-4-il)-anilina (**D14**)

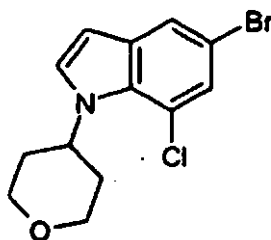


A una disolución de **D13** (0,380 g, 1,308 mmol) en CHCl_3 (20 ml) y ácido acético (10 ml) se añadió N-yodosuccinimida (0,324 mg, 1,438 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, y se lavó secuencialmente con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (disolución acuosa saturada), NaHCO_3 (disolución acuosa saturada) y salmuera. La capa orgánica lavada se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; heptano/DCM hasta 50% como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir el compuesto **D14** (0,145 g, 26,6%) en forma de un aceite incoloro.

Descripción 15**(4-Bromo-2-cloro-6-trimetilsilaniletinil-fenil)-(tetrahidropiran-4-il)-amina (D15)**

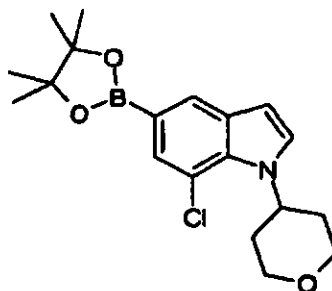
5 Se colocaron **D14** (0,145 g, 0,348 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (12,219 mg, 0,0174 mmol) y CuI (3,315 mg, 0,0174 mmol) en un matraz secado al horno, en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió Et₃N (10 ml) seco, y la suspensión resultante se enfrió hasta 0°C y se agitó. Después de la adición gota a gota de trimetilsililacetileno (0,0541 ml, 0,383 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; heptano/DCM hasta 60% como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir el compuesto **D15** (0,11 g, 81,6%) en forma de un aceite incoloro.

10 CLEM: PM (teórico): 285; [MH⁺]: 286; TR (min): 4,26 (Método 11).

Descripción 16**5-Bromo-7-cloro-1-(tetrahidropiran-4-il)-1H-indol (D16)**

15 Se sometió una mezcla de **D15** (0,11 g, 0,284 mmol) y CuI (0,108 mg, 0,569 mmol) en DMF (10 ml) a un calentamiento con microondas a 180°C durante 15 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se diluyó con DCM y se filtró sobre una capa de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; heptano como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir el compuesto **D16** (0,071 g, 79%).

20 CGEM: PM (teórico): 313; [M⁺]: 313; TR (min): 13,6 (Método 21).

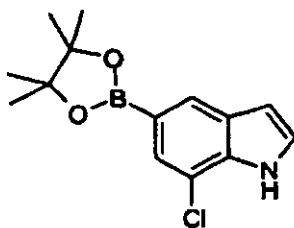
Descripción 17**7-Cloro-1-(tetrahidropiran-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (D17)**

25 Se añadieron bis (pinacolato) de diboro (0,275 g, 1,083 mmol) y acetato potásico (0,199 g, 2,031 mmol) a una disolución del intermedio **D16** (0,071 g, 0,226 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y DMF (4 ml). Se burbujeó una corriente de nitrógeno a través de la mezcla y después se añadió un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-

dicloropaladio (II) con DCM (1:1) (14,9 mg, 0,0203 mmol). La mezcla de reacción se sometió a un calentamiento con microondas a 150°C durante 40 min. Sólo se observó una conversión menor hacia el producto deseado mediante CLEM. Se requirieron dos radiaciones con microondas adicionales para completar la conversión hacia el producto deseado, primero a 170°C durante 50 min y segundo a 175°C durante 1 h, con sus correspondientes cantidades adicionales de bis (pinacolato) de diboro (1,6 eq), acetato potásico (3 eq), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II) con DCM (1:1) (0,03 eq) y DMF (2 ml) para cada una de las radiaciones adicionales. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: heptano/DCM hasta 50% como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío para producir **D17** (0,072 g, 88%) en forma de un aceite incoloro.

Descripción 18

7-Cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (D18)

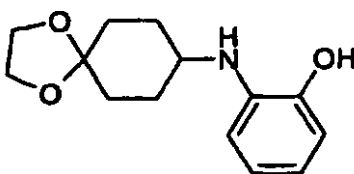


Se añadieron bis (pinacolato) de diboro (1,058 g, 4,165 mmol) y acetato potásico (0,383 g, 3,905 mmol) a una disolución de 5-bromo-7-cloro-1H-indol (0,3 g, 1,302 mmol) [C.A.S. 180623-89-6] en dioxano (10 ml) y DMF (2 ml). Se burbujó una corriente de nitrógeno a través de la mezcla y después se añadió un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II) con DCM (1:1) (47,75 mg, 0,0651 mmol). La mezcla de reacción se sometió a un calentamiento con microondas a 150°C durante 30 min. Sólo se observó una conversión menor hacia el producto deseado mediante CLEM. Entonces, la reacción se cargó con una cantidad adicional de complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II) con DCM (1:1) (48 mg) y se sometió de nuevo a una radiación con microondas a 150°C durante 30 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice: Heptano/EtOAc hasta 10% como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío para producir **D18** (0,08 g, 22%) en forma de un sólido blanco.

CLEM: PM (teórico): 277; [M-H⁺]: 276; TR (min): 4,66 (Método 9).

Descripción 19

2-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-ilamino)-fenol (D19)

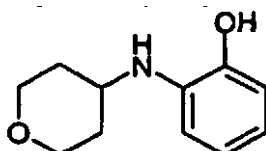


Se agitó una mezcla de 2-aminofenol (2 g, 18,327 mmol), 1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ona (3,721 g, 23,825 mmol) y triacetoxiborhidruro sódico (5,826 g, 27,491 mmol) en DCE (20 ml) y ácido acético (0,2 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ (disolución acuosa saturada), se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó a vacío. El sólido residuo se trituroó con diisopropil éter para producir **D19** (3,78 g) en forma de un sólido blanco.

CLEM: PM (teórico): 327; [MH⁺]: 328; TR (min): 3,92 (Método 9).

Descripción 20

2-(Tetrahidropiran-4-ilamino)-fenol (D20)

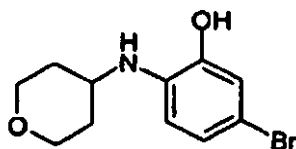


Se agitó una mezcla de 2-aminofenol (1 g, 9,164 mmol), tetrahidropiran-4-ona (1,099 ml, 11,913 mmol) y triacetoxiborhidruro sódico (0,71 g, 3,42 mmol) en DCE (50 ml) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla en bruto se filtró a través de tierra de diatomeas, se lavó con DCM y el filtrado se evaporó a vacío para producir **D20** (0,69 g) que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

5 CLEM: PM (teórico): 193; [MH⁺]: 194; TR (min): 2,19 (Método 9).

Descripción 21

5-Bromo-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-fenol (D21)

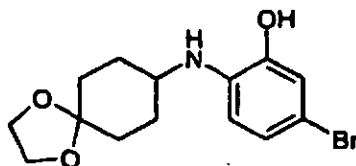


10 Se agitó una disolución del intermedio **D20** (0,66 g, 3,415 mmol) y N-bromosuccinimida (0,669 g, 3,757 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ (disolución acuosa saturada). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/EtOAc 8:2 como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir **D21** (0,433 g, 46,6%) como un sólido rojizo.

15 CLEM: PM (teórico): 271; [MH⁺]: 272; TR (min): 3,33 (Método 9).

Descripción 22

5-Bromo-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ilamino)-fenol (D22)

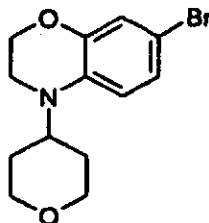


20 Se agitó una disolución del intermedio **D19** (1 g, 4,011 mmol) y N-bromosuccinimida (0,785 g, 4,412 mmol) en DMF (15 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ (disolución acuosa saturada). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), y el disolvente se evaporó a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/EtOAc 8:2 como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir **D22** (0,433 g, 32,89%) como un sólido rojizo.

CLEM: PM (teórico): 327; [MH⁺]: 328; TR (min): 2,82 (Método 15)

Descripción 23

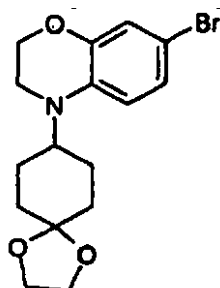
7-Bromo-4-(tetrahidropiran-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (D23)



30 Se sometió una mezcla del intermedio **D21** (0,433 g, 1,591 mmol), 1,2-dibromoetano (0,411 ml, 4,773 mmol) y K₂CO₃ (1,099 g, 7,955 mmol) en DMF (10 ml) a un calentamiento con microondas a 180°C durante 15 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó a vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir un aceite incoloro que cristalizó para producir **D23** (0,267 g, 56%) en forma de un sólido blanco.

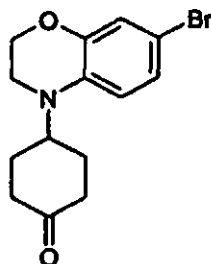
P. F.: 66,2°C.

35 CLEM: PM (teórico): 297; [MH⁺]: 298; TR (min): 4,24 (Método 9).

Descripción 24**7-Bromo-4-(1,4-dioxo-espiro(4.5)dec-8-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (D24)**

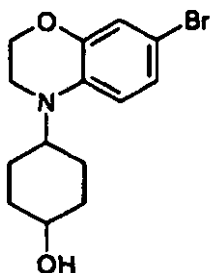
5 Se sometió una mezcla del intermedio **D22** (0,433 g, 1,319 mmol), 1,2-dibromoetano (0,341 ml, 3,958 mmol) y carbonato potásico (0,912 g, 6,596 mmol) en DMF (10 ml) a un calentamiento con microondas a 180°C durante 15 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó a vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir un aceite incoloro que cristalizó para producir **D24** (0,271 g, 58%).

10 CLEM: PM (teórico): 353; [MH⁺]: 354; TR (min): 4,71 (Método 9)

Descripción 25**4-(7-Bromo-2,3-dihidrobenczo[1,4]oxazin-4-il)-ciclohexanona (D25)**

15 Se sometió una mezcla del intermedio **D24** (0,250 g, 0,706 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (13,424 mg, 0,0706 mmol) en H₂O (5 ml) y acetona (2,5 ml) a un calentamiento con microondas a 100°C durante 15 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ (disolución acuosa saturada), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir **D25** (0,172 g, 78%) en forma de un sólido blanco. P. F.: 101,8°C.

20 CLEM: PM (teórico): 309; [MH⁺]: 310; TR (min): 3,77 (Método 16).

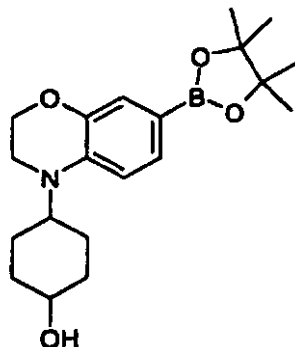
Descripción 26**4-(7-Bromo-2,3-dihidrobenczo[1,4]oxazin-4-il)-ciclohexanol (D26)**

25 Se agitó una mezcla del intermedio **D25** (1,3 g, 4,191 mmol) y borhidruro sódico (0,476 g, 12,573 mmol) en MeOH (15 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. Entonces, la mezcla resultante se inactivó cuidadosamente con NH₄Cl (disolución acuosa saturada) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío. El residuo se trituroó con una mezcla de diisopropil éter/dietil éter para producir **D26** (1,045 g, 63%) como una mezcla de isómeros *cis/trans* (34% y 66% respectivamente)

CLEM: PM (teórico): 311; [MH⁺]: 312; TR (min): 2,83. (Método 15)

Descripción 27

4-(7-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzo[1,4]oxazin-4-il)-ciclohexanol (D27)

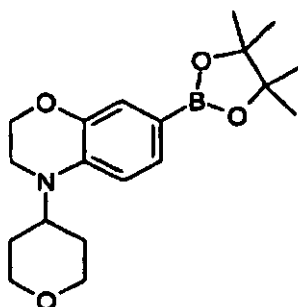


5 Se añadieron bis (pinacolato) de diboro (0,552 g, 2,174 mmol) y acetato potásico (0,492 g, 5,016 mmol) a una disolución del intermedio **D26** (mezcla *cis/trans*) (0,522 g, 1,672 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). Se burbujeó una corriente de nitrógeno a través de la mezcla y después se añadió un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaldio (II) con DCM (1:1) (0,0736 g, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante una noche a 95°C en un tubo precintado. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó adicionalmente con 1,4-dioxano. Los filtrados combinados se evaporaron a vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/EtOAc en gradiente hasta 5% como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para proporcionar un residuo oleoso incoloro que cristalizó después de un periodo de reposo para producir **D27** (0,6 g, 99%) como una mezcla de isómeros *cis/trans*. Mediante LCMS (67% *trans* y 33% *cis*)

15 CLEM: PM (teórico): 359; [MH⁺]: 360; TR (min): 2,74. (Método 17)

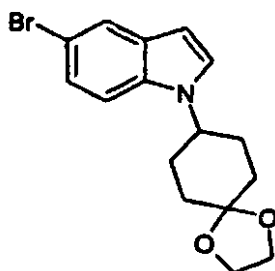
Descripción 28

4-(Tetrahidropiran-4-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (D28)



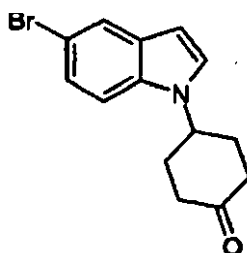
20 Se añadieron bis (pinacolato) de diboro (315,956 mg, 1,244 mmol) y acetato potásico (261,659 mg, 2,666 mmol) a una disolución del intermedio **D23** (265 mg, 0,889 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml). Se burbujeó una corriente de nitrógeno a través de la mezcla y después se añadió un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaldio (II) con DCM (1:1) (39,125 mg, 0,0533 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante una noche a 95°C en un tubo precintado. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó a vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío para producir un residuo oleoso incoloro que cristalizó después de un periodo de reposo para producir **D28** (0,61 g, 19,88%) en forma de un sólido blanco.

CLEM: PM (teórico): 345; [MH⁺]: 346; TR (min): 4,52 (Método 9).

Descripción 29**5-Bromo-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1H-indol (D29)**

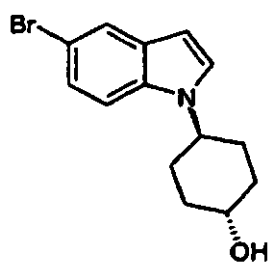
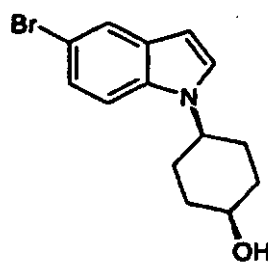
5 Se agitó una mezcla de 5-bromoindol (8,472 g, 43,216 mmol), éster del ácido 1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il toluen-4-sulfónico (13,5 g, 43,216 mmol) (preparado según el procedimiento descrito en Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1 (2002), (20), 2251 - 2255) e hidróxido potásico en polvo (13,239 g, 235,958 mmol) en DMSO (300 ml) a 80°C durante 6 h. Posteriormente, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua enfriada con hielo. La mezcla acuosa resultante se extrajo con Et₂O, se secó (Na₂SO₄), y los volátiles se evaporaron a vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/heptano 1:1 como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir **D29** (2,897 g, 19,93%) en forma de un sólido blanco.

10 CLEM: PM (teórico): 335; [MH⁺]: 336; TR (min): 4,38 (Método 18)

Descripción 30**4-(5-Bromo-1H-indol-1-il)-ciclohexanona (D30)**

15 Se sometió una mezcla del intermedio **D29** (24 g, 71,38 mmol) y ácido p-toluensulfónico (0,679 mg, 3,569 mmol) en agua (72 ml) y acetona (168 ml) a un calentamiento con microondas a 100°C durante 15 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ (disolución acuosa saturada), se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se trituroó con una mezcla de Et₂O (100 ml)/acetona (30 ml). El sólido se eliminó mediante filtración y el filtrado se evaporó a vacío para producir **D30** (18,13 g, 73%) en forma de un aceite amarillo.

20 CGEM: PM (teórico): 291; [M⁺]: 291; TR (min): 14,5.

Descripción 31**4-(5-Bromo-1H-indol-1-il)-ciclohexanol (D31)****trans-D31****cis-D31**

25 Se añadió borhidruro sódico (62,198 mg, 1,644 mmol) a una mezcla del intermedio **D30** (2,074 g, 7,098 mmol) en MeOH (50 ml) agitada a 0°C. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó adicionalmente durante 1 h. Posteriormente, la mezcla se concentró a vacío y el residuo se disolvió en DCM. Esta

disolución se lavó con NH_4Cl (disolución acuosa saturada). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; EtOAc/heptano gradiente desde 0:100 hasta 30:70 como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío para producir *trans*-**D31** (1,809 g, 86,6%) y *cis*-**D31** (0,110 g, 5,27%).

5 *trans*-**D31**

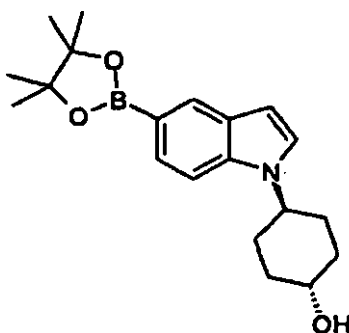
CLEM: PM (teórico): 293; $[\text{MH}^+]$: 294; TR (min): 3,88 (Método 19)

cis-**D31**

CLEM: PM (teórico): 293; $[\text{MH}^+]$: 294; TR (min): 3,88 (Método 19)

Descripción *trans*-32

10 *trans*-4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-1-il]-ciclohexanol (*trans*-**D32**)

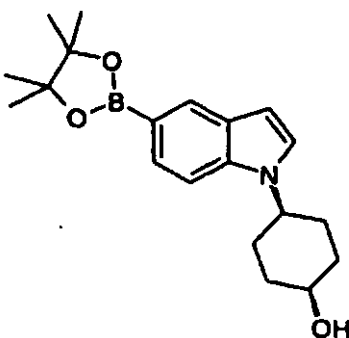


Se añadieron bis (pinacolato) de diboro (0,829 g, 3,263 mmol) y acetato potásico (0,300 g, 3,059 mmol) a una disolución del intermedio *trans*-**D31** (0,300 g, 1,02 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y DMF (2 ml). Se burbujeó una corriente de nitrógeno a través de la mezcla y después se añadió un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II) con DCM (1:1) (0,0374 g, 0,051 mmol). La mezcla de reacción se sometió a un calentamiento con microondas a 160°C durante 1 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: DCM/EtOAc gradiente desde 100:0 hasta 60:40). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío para producir *trans*-**D32** (0,260 g, 74,6%).

20 CLEM: PM (teórico): 341; $[\text{MH}^+]$: 342; TR (min): 4,74 (Método 10).

Descripción *cis*-32

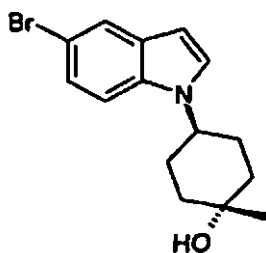
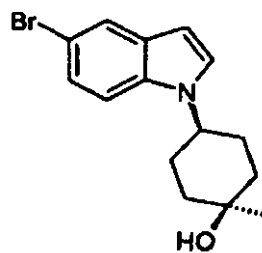
cis-4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-1-il]-ciclohexanol (*cis*-**D32**)



25 Se añadieron bis (pinacolato) de diboro (0,265 g, 1,042 mmol) y acetato potásico (0,219 g, 2,233 mmol) a una disolución del intermedio *cis*-**D31** (0,219 g, 0,744 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml). Se burbujeó una corriente de nitrógeno a través de la mezcla y después se añadió un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II) con DCM (1:1) (0,033 g, 0,045 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 2 h a 95°C. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; heptano/EtOAc gradiente desde 100:0 hasta 80:20 como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío para producir el intermedio *cis*-**D32** (0,213 g, 83,8%). P. F.: 187,7°C.

30

CLEM: PM (teórico): 341; $[\text{MH}^+]$: 342; TR (min): 4,74 (Método 3)

Descripción 33**4-(5-Bromo-1*H*-indol-1-il)-1-metil-ciclohexanol (D33)****trans-D33****cis-D33**

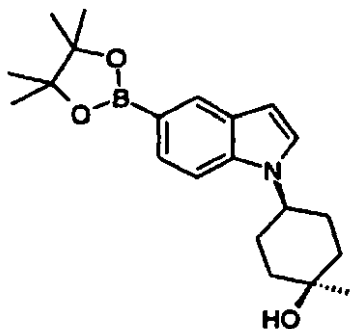
Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (disolución 1,4 M en tolueno/THF) (3,667 ml, 5,134 mmol) a una disolución enfriada (a 0°C) del intermedio **D30** (0,5 g, 1,711 mmol) en THF (20 ml) bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 4 h. Después de enfriar en un baño de hielo, la mezcla se inactivó cuidadosamente con NH₄Cl (disolución acuosa saturada), y subsiguientemente se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; 0 - 30% EtOAc/heptano como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío para producir *cis*-**D33** (0,096 g, 18,2%) y *trans*-**D33** (0,12 g, 22,7%).

P. F.: *cis*-**D33**: 111°C.

CLEM: PM (teórico): 307; [MH⁺]: 308; TR (min): 4,06 (Método 20)

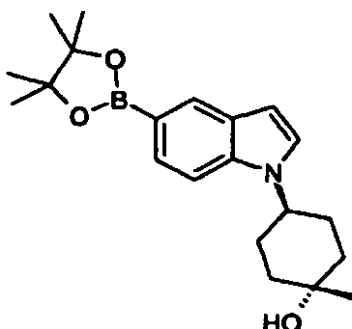
P. F.: *trans*-**D33**: 95,9°C.

CLEM: PM (teórico): 307; [MH⁺]: 308; TR (min): 4,30 (Método 18)

Descripción *cis*-34***cis*-1-Metil-4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-1-il]-ciclohexanol (*cis*-D34)**

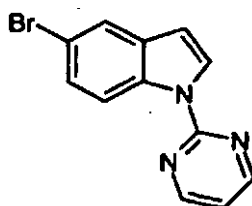
Se añadieron bis (pinacolato) de diboro (0,111 g, 0,436 mmol) y acetato potásico (0,0917 g, 0,934 mmol) a una disolución del intermedio *cis*-**D33** (0,096 g, 0,311 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml). Se burbujeó una corriente de nitrógeno a través de la mezcla y después se añadió un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II) con DCM (1:1) (0,0137 g, 0,0187 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1,5 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; heptano/EtOAc gradiente desde 100:0 hasta 80:20 como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío para producir *cis*-**D34** (0,074 g, 66,87%).

CLEM: PM (teórico): 355; [MH⁺]: 356; TR (min): 3,86 (Método 6)

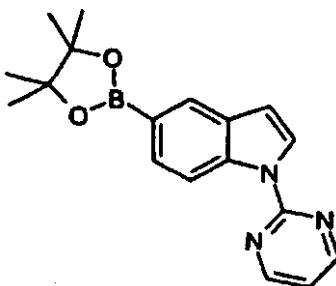
Descripción *trans*-34***trans*-1-Metil-4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-idol-1-il]-ciclohexanol (*trans*-D34)**

5 Se añadieron bis (pinacolato) de diboro (0,130 g, 0,513 mmol) y acetato potásico (0,108 g, 1,1 mmol) a una disolución del intermedio *trans*-D33 (0,113 g, 0,367 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). Se burbujeó una corriente de nitrógeno a través de la mezcla y después se añadió un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II) con DCM (1:1) (0,0161 g, 0,022 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2,5 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; heptano/EtOAc gradiente desde 100:0 hasta 80:20 como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir *trans*-D34 (0,096 g, 74%).

10 CLEM: PM (teórico): 355; [MH⁺]: 356; TR (min): 3,97 (Método 6)

Descripción 35**5-Bromo-1-pirimidin-2-il-1*H*-indol (D35)**

15 Se burbujeó una corriente de nitrógeno a través de una mezcla de 5-bromoindol (2 g, 10,201 mmol) en DMSO (10 ml). Entonces se añadieron K₂CO₃ (4,23 g, 30,604 mmol), yoduro de cobre (I) (0,097 g, 0,51 mmol), L-prolina, ácido trifluoroacético (0,234 g, 1,02 mmol) y 2-bromopirimidina (1,622 g, 10,201 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 90°C durante 48 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir D35 (2,6 g, 92%).

Descripción 36**1-Pirimidin-2-il-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (D36)**

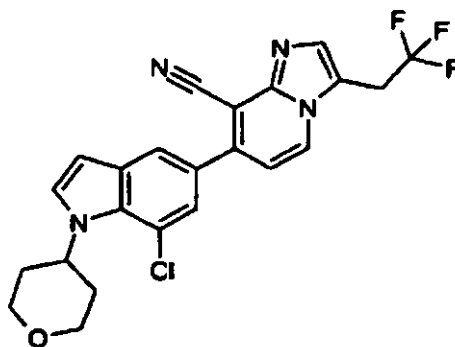
25 Se añadieron bis (pinacolato) de diboro (2 g, 7,88 mmol) y acetato potásico (1,933 g, 19,699 mmol) a una disolución del intermedio D35 (1,8 g, 6,566 mmol) en DMSO (13 ml). Se burbujeó una corriente de nitrógeno a través de la mezcla y después se añadió un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II) con DCM (1:1) (0,145 g, 0,197 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Sólo se observó una conversión parcial hacia el producto deseado mediante CLEM. Entonces, el recipiente de reacción se cargó con una cantidad

30

adicional de tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,145 g) y se calentó de nuevo a 110°C durante 4,5 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; heptano/EtOAc gradiente desde 100:0 hasta 90:10 como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir **D36** (2,19 g, 73%).

Ejemplo 1

7-(7-Cloro-1-(tetrahidropiran-4-il)-1H-indol-5-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (E1)

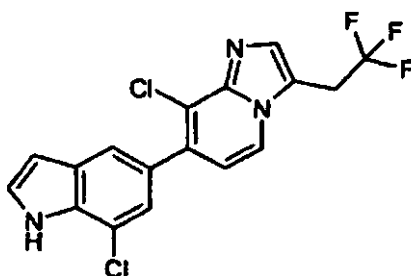


Se sometió una mezcla del intermedio **D17** (0,07 g, 0,194 mmol), del intermedio **D9** (0,107 g, 0,194 mmol), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,011 g, 0,00968 mmol) y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml) en 1,4-dioxano (5 ml) a un calentamiento con microondas a 150°C durante 10 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, el filtrado se diluyó con DCM y la capa orgánica se lavó primero con agua y subsiguientemente con salmuera. La fracción orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/EtOAc hasta 30% como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir **E1** (9,1 mg, 9,6%) en forma de un jarabe amarillo.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,03 - 2,13 (m, 2 H), 2,14 - 2,20 (m, 2 H), 3,64 (td, *J* = 11,8, 1,6 Hz, 2 H), 3,80 (c, *J* = 9,9 Hz, 2 H), 4,17 (dd, *J* = 11,7, 4,2 Hz, 2 H), 5,55 (tt, *J* = 11,6, 4,0 Hz, 1 H), 6,69 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 7,15 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,39 (d, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 7,47 (d, *J* = 1,4 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,91 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 8,22 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H).

Ejemplo 2

8-Cloro-7-(7-cloro-1H-indol-5-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-imidazo(1,2-a)-piridina (E2)

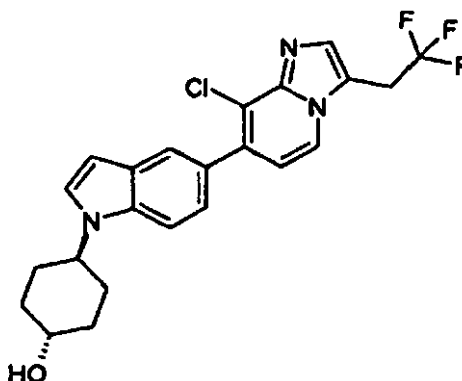


Una mezcla del intermedio **D18** (0,09 g, 0,324 mmol), del intermedio **D12** (0,106 g, 0,295 mmol), K₃PO₄ (0,187 g, 0,884 mmol) y DAPCy (8,624 mg, 0,0147 mmol) en EtOH (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/EtOAc hasta 5% como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío. El residuo se trituró con heptano para dar un sólido que se eliminó mediante filtración y se secó en el horno para producir **E2** (0,07 g, 61,8%) en forma de un sólido blanco.

P. F.: descompuesto

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,78 (c, *J* = 9,9 Hz, 1 H), 6,68 (dd, *J* = 3,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,01 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,35 (dd, *J* = 2,8, 2,8 Hz, 1 H), 7,39 (d, *J* = 1,4 Hz, 1 H), 7,70 - 7,73 (m, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 8,00 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 8,57 (sa, 1 H).

Ejemplo 3

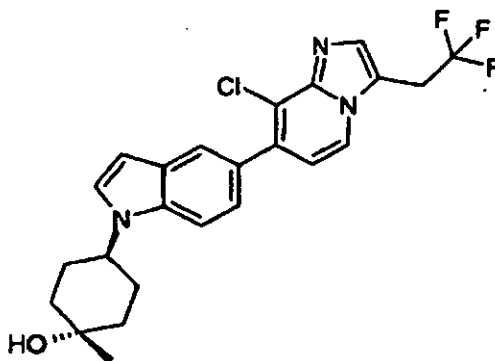
trans-4-[5-(8-Cloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1H-indol-1-il]-ciclohexanol (E3)

5 Se sometió una mezcla del intermedio *trans*-**D32** (0,255 g, 0,748 mmol), del intermedio **D12** (0,35 g, 0,68 mmol), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,039 g, 0,034 mmol) y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (1,5 ml) en 1,4-dioxano (3 ml) a un calentamiento con microondas a 150°C durante 10 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, la tierra de diatomeas se lavó adicionalmente con EtOAc y los filtrados combinados se lavaron con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/MeOH(NH₃) hasta 10%, seguido de heptano/EtOAc como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío. El residuo se trituroó con éter dietílico. El precipitado blanco se eliminó mediante filtración y se secó a vacío para producir **E3** (0,14 g, 46%) en forma de un sólido blanco.

P. F.: 129,4°C

15 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,53 - 1,68 (m, 3 H), 1,80 - 1,95 (m, 2 H), 2,21 (d. a., *J* = 10,9 Hz, 4 H), 3,78 (c, *J* = 9,9 Hz, 2 H), 3,79 - 3,89 (m, 1 H), 4,25 - 4,37 (m, 1 H), 6,60 (d, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 7,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,80 (d, *J* = 1,4 Hz, 1 H), 7,99 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H).

Ejemplo 4

trans-4-[5-[8-Cloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-1H-indol-1-il]-1-metilciclohexanol (E4)

20 Se sometió una mezcla del intermedio *trans*-**D34** (0,221 g, 0,373 mmol), **D12** (0,112 g, 0,311 mmol), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,018 g, 0,0155 mmol) y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 ml) en 1,4-dioxano (8 ml) a un calentamiento con microondas a 150°C durante 10 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, la tierra de diatomeas se lavó adicionalmente con EtOAc y los filtrados combinados se lavaron con agua y salmuera. La fracción orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/EtOAc hasta 15% como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se trituroó con Et₂O. El precipitado blanco se eliminó mediante filtración y se secó a vacío para producir un residuo que se trituroó con DIPE, se filtró y se secó en el horno para producir **E4** (0,75 g, 52%) en forma de un sólido blanco.

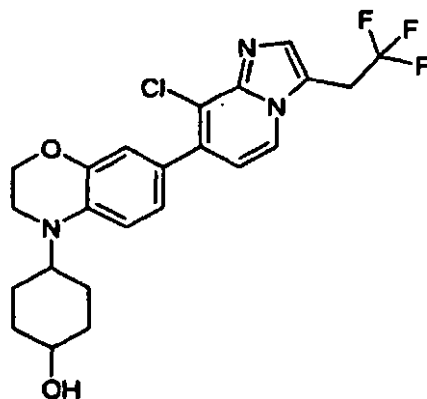
P. F.: 162,2°C

30 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,11 (sa, 1 H), 1,36 (s, 3 H), 1,69 (td, *J* = 13,9, 3,9 Hz, 2 H), 1,83 - 1,93 (m, 2 H),

1,94 - 2,04 (m, 2 H), 2,25 (cd, $J = 13,2, 3,7$ Hz, 2 H), 3,77 (c, $J = 9,9$ Hz, 2 H), 4,26 (tt, $J = 12,3, 3,9$ Hz, 1 H), 6,59 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 7,04 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 7,35 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 7,39 (dd, $J = 8,8, 1,6$ Hz, 1 H), 7,48 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,80 (d, $J = 1,4$ Hz, 1 H), 7,98 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H).

Ejemplo 5

5 4-[7-(8-Cloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]-ciclohexanol (E5)

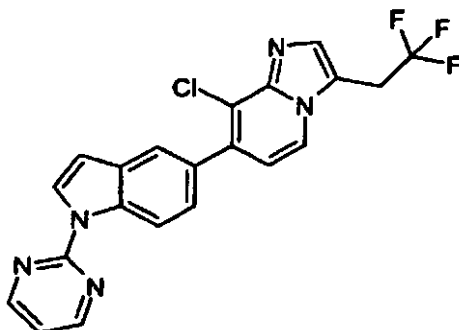


Se calentó una mezcla del intermedio **D27** (0,3 g, 0,835 mmol), **D12** (0,301 g, 0,835 mmol), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,0482 g, 0,0418 mmol) y NaHCO_3 (disolución acuosa saturada) (1,5 ml) en 1,4-dioxano (5 ml) a 150°C durante 10 min bajo radiación de microondas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se sometió adicionalmente a un calentamiento con microondas a 150°C durante 10 min adicionales. Sólo se observó una conversión parcial hacia el producto deseado mediante CLEM. Entonces, el recipiente de reacción se cargó con una cantidad adicional de tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,0482 g) y una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (0,5 ml) y se calentó de nuevo a 150°C durante 10 min bajo radiación de microondas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y la tierra de diatomeas se lavó adicionalmente con 1,4-dioxano. Los filtrados combinados se evaporaron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice: DCM/EtOAc hasta 50% como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío para producir **E5** como una mezcla de diastereoisómeros según se determinó mediante RMN^{-1}H . *trans/cis* = 88:12 (0,097 g, 10%)

(*trans*-**E5**) RMN^{-1}H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,11 (sa, 1 H), 1,38 - 1,73 (m, 4 H), 1,90 (da, $J = 12,3$ Hz, 2 H), 2,13 (d a, $J = 12,5$ Hz, 2 H), 3,29 - 3,36 (m, 2 H), 3,60 - 3,73 (m, 2 H), 3,74 (c, $J = 9,9$ Hz, 2 H), 4,20 - 4,29 (m, 2 H), 6,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 6,95 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,04 (d, $J = 1,4$ Hz, 1 H), 7,10 (da, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,94 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H).

Ejemplo 25

25 8-Cloro-7-(1-pirimidin-2-il-1H-indol-5-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-imidazol[1,2-a] piridina



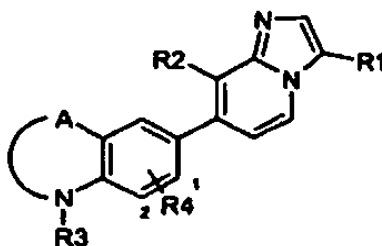
Se calentó una mezcla del intermedio **D36** (0,267 g, 0,832 mmol), **D12** (0,25 g, 0,693 mmol), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,0401 g, 0,0347 mmol) y NaHCO_3 (disolución acuosa saturada) (1,7 ml) en 1,4-dioxano (6,8 ml) a 150°C durante 5 min bajo radiación de microondas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se extrajo con EtOAc, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice: DCM/EtOAc hasta 15% como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío, para producir un residuo que se trituró con DIPE, se filtró y se secó en el horno para producir **E25** (0,135 g, 46%)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,78 (c, *J* = 9,9 Hz, 2 H), 6,78 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 7,06 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 7,10 (t, *J* = 4,7 Hz, 1 H), 7,51 (dd, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 1 H), 7,73 (s, H), 7,80 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,01 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 8,36 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 8,74 (d, *J* = 4,6 Hz, 2 H), 8,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H).

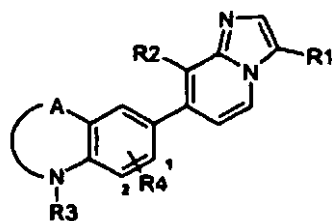
P. F.: descompuesto

- 5 La Tabla 1 enumera compuestos de Fórmula (I) que se prepararon según uno de los anteriores Ejemplos (Ej. N°).

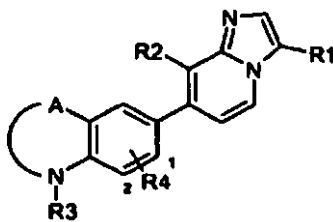
Tabla 1:



Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A
1	E1	-CH ₂ -CF ₃	-CN		2-Cl	-CH=CH-
2	E2	-CH ₂ -CF ₃	-Cl	H	2Cl	-CH=CH-
3	E3	-CH ₂ -CF ₃	-Cl		H	-CH=CH-
4	E4	-CH ₂ -CF _j	-Cl		H	-CH=CH-
5	E5	-CH ₂ -CF ₃	-Cl		H	-CH ₂ -CH ₂ -O-
6	E1	-CH ₂ -CF ₃	-CN		H	-CH=CH-
7	E1	-CH ₂ -CF ₃	-CN	Me	H	-CH=CH-
8	E1	-CH ₂ -CF ₃	-CN	H	2-Cl	-CH=CH-
9	E1	-CH ₂ -CF ₃	-CN		H	-CH=CH-



Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A
10	E1	-CH ₂ -CF ₃	-CN	Me	2-Cl	-CH=CH-
11	E1	-CH ₂ -CF ₃	-CN		2-Cl	-CH=CH-
12	E1	-CH ₂ -CF ₃	-CN		H	-CH ₂ -CH ₂ -O-
13	E1	-CH ₂ -CF ₃	-CN		H	-CH=CH-
14	E1	-CH ₂ -CF ₃	-CN		H	-CH=CH-
15	E1	-CH ₂ -CF ₃	-CN	Me	H	-CH ₂ -CH ₂ -O-
16	E1	-CH ₂ -CF ₃	-CN		H	-CH=CH-
17	E1	-CH ₂ -CF ₃	-CN		H	-CH ₂ -CH ₂ -O-
18	E1	-CH ₂ -CF ₃	-Cl		2-Cl	-CH=CH-
19	E1	-CH ₂ -CF ₃	-CN		H	-CH ₂ -CH ₂ -O-
20	E1	-CH ₂ -CF ₃	-CN	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -O-
21	E1	-CH ₂ -CF ₃	-CN		H	-CH=CH-



Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A
22	E1	-CH ₂ -CF ₃	-CN		H	-CH=CH-
23	E1	-CH ₂ -CF ₃	-Cl		H	-CH=CH-
24	E2	-CH ₂ -CF ₃	-Cl		H	-CH=CH-
25	E2	-CH ₂ -CF ₃	-Cl		H	-CH=CH-
26	E1	-CH ₂ -CF ₃	-CN	H	H	-CH=CMe-
27	E1	-CH ₂ -CF ₃	-CN		H	-CH=CH-
28	E1	-CH ₂ -CF ₃	-CN		H	-CH=CH-
29	E1	-CH ₂ -CF ₃	-CN		H	-CH=CH-
30	E1	-CH ₂ -CF ₃	-CN		H	-CH=CH-

Datos fisicoquímicos

- 5 Procedimiento general para los instrumentos Waters MS (TOF, ZQ, SQD, Platform)

10 La medición mediante HPLC se realizó usando un HP 1100 de Agilent Technologies que comprende una bomba (cuaternaria o binaria) con desgasificador, un automuestreador, un horno de columna, un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna, según se especifica en los respectivos procedimientos, a continuación. El flujo procedente de la columna se dividió hacia el espectrómetro de EM. El detector del EM se configuró bien con una fuente de ionización por electropulverización o bien con una fuente de ionización doble ESCI (electropulverización combinada con una ionización química a presión atmosférica). Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La

temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. La adquisición de datos se realizó con el programa informático MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general para el instrumento Agilent MS (MSD)

5 La medición mediante HPLC se realizó usando un HP 1100 de Agilent Technologies que comprende una bomba binaria con un desgasificador, un automuestreador, un horno de columna, un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna, según se especifica en los respectivos procedimientos, a continuación. El flujo procedente de la columna se dividió hacia un espectrómetro de EM. El detector del EM se configuró con una fuente de ionización doble ESCI (electropulverización combinada con una ionización química a presión atmosférica). Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La temperatura de la fuente se mantuvo a 100°C. La adquisición de datos se realizó con el programa informático Chemsation-Agilent Data Browser.

Procedimiento general para los instrumentos Waters MS (Acquity-SQD)

15 La medición mediante UPLC se realizó usando un sistema Acquity de Waters que comprende un organizador de muestras, una bomba binaria con desgasificador, un horno de cuatro columnas, un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna, según se especifica en los respectivos procedimientos, a continuación. El flujo procedente de la columna se usa sin dividir hacia el detector del EM. El detector del EM está configurado con una fuente de ionización doble ESCI (electropulverización combinada con una ionización química a presión atmosférica). Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. La adquisición de datos se realizó con el programa informático MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general para el instrumento Agilent GC/MSD

20 La medición mediante CG se realizó usando un sistema de Cromatógrafo de Gases de la serie 6890 (Agilent Technologies) que comprende un inyector de la serie 7683 y un automuestreador, un horno de columna y una columna, según se especifica en los respectivos procedimientos, a continuación, acoplado a un detector selectivo de masas S973N MSD (cuadropolo único, Agilent Technologies). El detector del EM se configuró con una fuente de ionización por impacto electrónico / una fuente de ionización química (EI/CI). Los espectros de masas de baja resolución se adquirieron con barridos desde 50 hasta 550 a una velocidad de 14,29 barridos/s. La temperatura de la fuente se mantuvo a 230°C. Se usó helio como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con el programa informático Chemstation-Open Action.

Procedimiento 1

30 Además del procedimiento general: se llevó a cabo una HPLC en fase inversa en un cartucho XDB-C18 (1,8 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, a 60°C con un caudal de 1 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 90% de A (0,5 g/l de disolución de acetato amónico), 5% de B (acetonitrilo), 5% de C (metanol) hasta 50% de B y 50% de C en 6,5 minutos, hasta 100% de B a los 7 minutos, y se equilibró a las condiciones iniciales a los 7,5 minutos hasta los 9,0 minutos. Volumen de inyección de 2 µl. Los espectros de masas de alta resolución (tiempo de vuelo, TOF) se adquirieron barriendo desde 100 hasta 750 en 0,5 segundos usando un tiempo de demora de 0,3 segundos. El voltaje de la aguja capilar era de 2,5 kV para el modo de ionización positiva, y de 2,9 kV para el modo de ionización negativa. El voltaje del cono era de 20 V para ambos modos de ionización positiva y negativa. La sustancia estándar usada para la calibración interna del detector de masas fue Leucina-Encefalina.

Procedimiento 2

40 Además del procedimiento general: se llevó a cabo una HPLC en fase inversa en un cartucho XDB-C18 (1,8 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, a 60°C con un caudal de 1 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 90% de A (0,5 g/l de disolución de acetato amónico), 5% de B (acetonitrilo), 5% de C (metanol) hasta 50% de B y 50% de C en 6,5 minutos, hasta 100% de B a los 7 minutos, y se equilibró a las condiciones iniciales a los 7,5 minutos hasta los 9,0 minutos. Volumen de inyección de 2 µl. Los espectros de masas de alta resolución (tiempo de vuelo, TOF) se adquirieron únicamente en el modo de ionización positiva barriendo desde 100 hasta 750 en 0,5 segundos usando un tiempo de demora de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar era de 2,5 kV y el voltaje del cono era de 20 V. La sustancia estándar usada para la calibración interna del detector de masas fue Leucina-Encefalina.

Procedimiento 3

50 Además del procedimiento general: se llevó a cabo una HPLC en fase inversa en una columna Sunfire-C18 (2,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 95% de A (0,5 g/l de disolución de acetato amónico + 5% de acetonitrilo), 2,5% de B (acetonitrilo), 2,5% de C (metanol) hasta 50% de B, 50% de C en 6,5 minutos, se mantuvieron hasta los 7,0 minutos, y se equilibró a las condiciones iniciales a los 7,5 minutos hasta los 9,0 minutos. Volumen de inyección de 2 µl. Los espectros de masas de alta resolución (tiempo de vuelo, TOF) se adquirieron barriendo desde 100 hasta 750 en 0,5 segundos usando un tiempo de demora de 0,3 segundos. El voltaje de la aguja capilar era de 2,5 kV para el modo de ionización positiva, y de 2,9 kV para el modo de ionización negativa. El voltaje del cono era de 20 V para ambos modos de ionización positiva y negativa. La sustancia estándar usada para la calibración interna del detector de masas fue Leucina-Encefalina.

Procedimiento 4

Además del procedimiento general: se llevó a cabo una HPLC en fase inversa en una columna Sunfire-C18 (2,5 μm , 2,1 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60°C sin dividir hacia el detector de EM. Las condiciones de gradiente usadas son: 95% de A (0,5 g/l de disolución de acetato amónico + 5% de acetonitrilo), 5% de B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), hasta 100% de B a los 6,5 minutos, se mantuvieron hasta los 7,0 minutos y se equilibró a las condiciones iniciales a los 7,3 minutos hasta los 9,0 minutos. Volumen de inyección de 2 μl . Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo, SQD) se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1.000 en 0,1 segundos usando un retraso intercanal de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar era de 3 kV. El voltaje del cono era de 20 V para el modo de ionización positiva y de 30 V para el modo de ionización negativa.

10 Procedimiento 5

Además del procedimiento general: se llevó a cabo una UPLC en fase inversa en una columna BEH-C18 (1,7 μm , 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 0,8 ml/min, a 60°C sin dividir hacia el detector de EM. Las condiciones de gradiente usadas son: 90% de A (0,5 g/l de disolución de acetato amónico), 10% de B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), hasta 20% de A, 80% de B en 6,3 minutos, hasta 100% de B en 6,85 minutos, se mantuvieron hasta los 7,50 minutos y se equilibró a las condiciones iniciales a los 7,75 minutos hasta los 9,0 minutos. Volumen de inyección de 0,5 μl . Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo, SQD) se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1.000 en 0,1 segundos usando un retraso intercanal de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar era de 3 kV. El voltaje del cono era de 20 V para el modo de ionización positiva y de 30 V para el modo de ionización negativa.

20 Procedimiento 6

Además del procedimiento general: se llevó a cabo una UPLC en fase inversa en una columna BEH-C18 (1,7 μm , 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 0,8 ml/min, a 60°C sin dividir hacia el detector de EM. Las condiciones de gradiente usadas son: 95% de A (0,5 g/l de disolución de acetato amónico + 5% de acetonitrilo), 5% de B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), hasta 20% de A, 80% de B en 4,9 minutos, hasta 100% de B en 5,3 minutos, se mantuvieron hasta los 5,8 minutos y se equilibró a las condiciones iniciales a los 6,0 minutos hasta los 7,0 minutos. Volumen de inyección de 0,5 μl . Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo, SQD) se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1.000 en 0,1 segundos usando un retraso intercanal de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar era de 3 kV. El voltaje del cono era de 20 V para el modo de ionización positiva y de 30 V para el modo de ionización negativa.

30 Procedimiento 7

Además del procedimiento general: se llevó a cabo una HPLC en fase inversa en una columna Sunfire-C18 (2,5 μm , 2,1 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 90% de A (0,5 g/l de disolución de acetato amónico), 10% de B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), se mantuvieron 0,20 minutos, hasta 100% de B en 3,5 minutos, se mantuvieron hasta los 3,65 minutos y se equilibró a las condiciones iniciales a los 3,8 minutos hasta los 5,0 minutos. Volumen de inyección de 2 μl . Los espectros de masas de baja resolución (Cuadrupolo, MSD) se adquirieron en modo de electropulverización barriendo desde 100 hasta 1.000 en 0,99 segundos, tamaño de la etapa de 0,30 y ancho del pico de 0,10 minutos. El voltaje de la aguja capilar era de 1,0 kV y el voltaje del fragmentador era de 70 V para ambos modos de ionización positiva y negativa.

Procedimiento 8

Además del procedimiento general: se llevó a cabo una UPLC en fase inversa en una columna BEH-C18 (1,7 μm , 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 0,8 ml/min, a 60°C sin dividir hacia el detector de EM. Las condiciones de gradiente usadas son: 90% de A (0,5 g/l de disolución de acetato amónico), 10% de B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), se mantuvieron 0,2 minutos, hasta 20% de A, 80% de B en 3,5 minutos, hasta 100% de B en 3,8 minutos, se mantuvieron hasta los 4,15 minutos y se equilibró a las condiciones iniciales a los 4,3 minutos hasta los 5,0 minutos. Volumen de inyección de 0,5 μl . Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo, SQD) se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1.000 en 0,1 segundos usando un retraso intercanal de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar era de 3 kV. El voltaje del cono era de 20 V para el modo de ionización positiva y de 30 V para el modo de ionización negativa.

Procedimiento 9

Además del procedimiento general: se llevó a cabo una HPLC en fase inversa en un cartucho XDB-C18 (1,8 μm , 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 0,8 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 90% de A (0,5 g/l de disolución de acetato amónico), 10% de B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), hasta 100% de B en 6,0 minutos, se mantuvieron hasta los 6,5 minutos y se equilibró a las condiciones iniciales a los 7,0 minutos hasta los 9,0 minutos. Volumen de inyección de 2 μl . Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo, SQD) se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1.000 en 0,1 segundos usando un retraso intercanal de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar era de 3 kV. El voltaje del cono era de 20 V y de 50 V para el modo de ionización positiva

y de 30 V para el modo de ionización negativa.

Procedimiento 10

Además del procedimiento general: se llevó a cabo una HPLC en fase inversa en una columna Sunfire-C18 (2,5 μm , 2,1 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 95% de A (0,5 g/l de disolución de acetato amónico + 5% de acetonitrilo), 2,5% de B (acetonitrilo), 2,5% de C (metanol) hasta 50% de B, 50% de C en 6,5 minutos, se mantuvieron hasta los 7,0 minutos y se equilibró a las condiciones iniciales a los 7,3 minutos hasta los 9,0 minutos. Volumen de inyección de 2 μl . Los espectros de masas de alta resolución (tiempo de vuelo, TOF) se adquirieron barriendo desde 100 hasta 750 en 0,5 segundos usando un tiempo de demora de 0,3 segundos. El voltaje del agujero capilar era de 2,5 kV para el modo de ionización positiva y de 2,9 kV para el modo de ionización negativa. El voltaje del cono era de 20 V para ambos modos de ionización positiva y negativa. La sustancia estándar usada para la calibración interna del detector de masas fue Leucina-Encefalina.

Procedimiento 11

Además del procedimiento general: se llevó a cabo una HPLC en fase inversa en un cartucho XDB-C18 (1,8 μm , 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 0,8 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 90% de A (0,5 g/l de disolución de acetato amónico), 10% de B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), se mantuvieron 0,2 minutos, hasta 100% de B en 3,0 minutos, se mantuvieron hasta los 3,15 minutos y se equilibró a las condiciones iniciales a los 3,3 minutos hasta los 5,0 minutos. Volumen de inyección de 2 μl . Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo, SQD) se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1.000 en 0,1 segundos usando un retraso intercanal de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar era de 3 kV. El voltaje del cono era de 20 V y de 50 V para el modo de ionización positiva y de 30 V para el modo de ionización negativa.

Procedimiento 12

Además del procedimiento general: se llevó a cabo una HPLC en fase inversa en un cartucho XDB-C18 (1,8 μm , 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 90% de A (0,5 g/l de disolución de acetato amónico), 10% de B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), se mantuvieron 0,2 minutos, hasta 100% de B en 3,5 minutos, se mantuvieron hasta los 3,65 minutos y se equilibró a las condiciones iniciales a los 3,8 minutos hasta los 5,0 minutos. Volumen de inyección de 2 μl . Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo único, detector ZQ) se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1.000 en 0,5 segundos usando un tiempo de demora de 0,1 segundos. El voltaje del agujero capilar era de 3 kV. El voltaje del cono era de 20 V y de 50 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Procedimiento 13

Además del procedimiento general: se llevó a cabo una HPLC en fase inversa en un cartucho XDB-C18 (1,8 μm , 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 90% de A (0,5 g/l de disolución de acetato amónico), 10% de B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), se mantuvieron 0,20 minutos, hasta 100% de B en 3,5 minutos, se mantuvieron hasta los 3,65 minutos y se equilibró a las condiciones iniciales a los 3,8 minutos hasta los 5,0 minutos. Volumen de inyección de 2 μl . Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo único, detector MSD) se adquirieron en modo de electropulverización barriendo desde 100 hasta 1.000 en 0,99 segundos, tamaño de la etapa de 0,30 y ancho del pico de 0,10 minutos. El voltaje de la aguja capilar era de 1,0 kV y el voltaje del fragmentador era de 70 V para ambos modos de ionización positiva y negativa.

Procedimiento 14

Además del procedimiento general: se llevó a cabo una HPLC en fase inversa en una columna Sunfire-C18 (2,5 μm , 2,1 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 90% de A (0,5 g/l de disolución de acetato amónico), 10% de B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), se mantuvieron 0,20 minutos, hasta 100% de B en 3,5 minutos, se mantuvieron hasta los 3,65 minutos y se equilibró a las condiciones iniciales a los 3,8 minutos hasta los 5,0 minutos. Volumen de inyección de 2 μl . Los espectros de masas de baja resolución (Cuadrupolo, MSD) se adquirieron en modo de electropulverización barriendo desde 100 hasta 1.000 en 0,99 segundos, tamaño de la etapa de 0,30 y ancho del pico de 0,10 minutos. El voltaje de la aguja capilar era de 1,0 kV y el voltaje del fragmentador era de 70 V para ambos modos de ionización positiva y negativa.

Procedimiento 15

Además del procedimiento general: se llevó a cabo una HPLC en fase inversa en una columna Sunfire-C18 (2,5 μm , 2,1 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60°C sin dividir hacia el detector de EM. Las condiciones de gradiente usadas son: 95% de A (0,5 g/l de disolución de acetato amónico + 5% de acetonitrilo), 5% de B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), se mantuvieron 0,2 minutos, hasta 100% de B en 3,0 minutos, se mantuvieron hasta los 3,15 minutos y se equilibró a las condiciones iniciales a los 3,30 minutos hasta los 5,0 minutos. Volumen de inyección de 2 μl . Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo único, detector SQD) se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1.000 en 0,1 segundos usando un retraso intercanal de 0,08 segundos. El voltaje de la

aguja capilar era de 3 kV. El voltaje del cono era de 20 V y de 50 V para el modo de ionización positiva y de 30 V para el modo de ionización negativa.

Procedimiento 16

5 Además del procedimiento general: se llevó a cabo una HPLC en fase inversa en un cartucho XDB-C18 (1,8 μm , 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 90% de A (0,5 g/l de disolución de acetato amónico), 10% de B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), hasta 100% de B en 5,2 minutos, se mantuvieron hasta los 5,6 minutos y se equilibró a las condiciones iniciales a los 5,8 minutos hasta los 7,0 minutos. Volumen de inyección de 2 μl . Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo único, detector MSD) se adquirieron en modo de electropulverización barriendo desde 100 hasta 1.000 en 0,99 segundos, tamaño de la etapa de 0,30 y ancho del pico de 0,10 minutos. El voltaje de la aguja capilar era de 1,0 kV y el voltaje del fragmentador era de 70 V para ambos modos de ionización positiva y negativa.

Procedimiento 17

15 Además del procedimiento general: se llevó a cabo una UPLC en fase inversa en una columna BEH-C18 (1,7 μm , 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 0,8 ml/min, a 60°C sin dividir hacia el detector de EM. Las condiciones de gradiente usadas son: 95% de A (0,5 g/l de disolución de acetato amónico + 5% de acetonitrilo), 5% de B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), se mantuvieron 0,2 minutos, hasta 20% de A, 80% de B en 3,5 minutos, hasta 100% de B en 3,8 minutos, se mantuvieron hasta los 4,15 minutos y se equilibró a las condiciones iniciales a los 4,3 minutos hasta los 5,0 minutos. Volumen de inyección de 0,5 μl . Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo único, detector SQD) se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1.000 en 0,1 segundos usando un retraso intercanal de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar era de 3 kV. El voltaje del cono era de 20 V para el modo de ionización positiva y de 30 V para el modo de ionización negativa.

Procedimiento 18

25 Además del procedimiento general: se llevó a cabo una HPLC en fase inversa en un cartucho XDB-C18 (1,8 μm , 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 0,8 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 95% de A (0,5 g/l de disolución de acetato amónico + 5% de acetonitrilo), 5% de B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), hasta 100% de B en 5,0 minutos, se mantuvieron hasta los 5,15 minutos y se equilibró a las condiciones iniciales a los 5,3 hasta los 7,0 minutos. Volumen de inyección de 2 μl . Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo único, detector MSD) se adquirieron en modo de electropulverización barriendo desde 100 hasta 1.000 en 0,99 segundos, tamaño de la etapa de 0,30 y ancho del pico de 0,10 minutos. El voltaje de la aguja capilar era de 1,0 kV y el voltaje del fragmentador era de 70 V para ambos modos de ionización positiva y negativa.

Procedimiento 19

35 Además del procedimiento general: se llevó a cabo una HPLC en fase inversa en un cartucho XDB-C18 (1,8 μm , 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 0,8 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 90% de A (0,5 g/l de disolución de acetato amónico), 10% de B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), hasta 100% de B en 5,0 minutos, se mantuvieron hasta los 5,4 minutos y se equilibró a las condiciones iniciales a los 5,6 minutos hasta los 7,0 minutos. Volumen de inyección de 2 μl . Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo único, detector MSD) se adquirieron en modo de electropulverización barriendo desde 100 hasta 1.000 en 0,99 segundos, tamaño de la etapa de 0,30 y ancho del pico de 0,10 minutos. El voltaje de la aguja capilar era de 1,0 kV y el voltaje del fragmentador era de 70 V para ambos modos de ionización positiva y negativa.

Procedimiento 20

40 Además del procedimiento general: se llevó a cabo una UPLC en fase inversa en una columna Sunfire-C18 (2,5 μm , 2,1 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 95% de A (0,5 g/l de disolución de acetato amónico + 5% de acetonitrilo), 5% de B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), hasta 100% de B en 5,0 minutos, se mantuvieron hasta los 5,15 minutos y se equilibró a las condiciones iniciales a los 5,3 minutos hasta los 7,0 minutos. Volumen de inyección de 2 μl . Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo único, detector MSD) se adquirieron en modo de electropulverización barriendo desde 100 hasta 1.000 en 0,99 segundos, tamaño de la etapa de 0,30 y ancho del pico de 0,10 minutos. El voltaje de la aguja capilar era de 1,0 kV y el voltaje del fragmentador era de 70 V para ambos modos de ionización positiva y negativa.

Procedimiento 21

50 Además del procedimiento general: se llevó a cabo una CG en una columna J&W HP-5MS (0,25 μm , 0,25 mm x 30 m) de Agilent Technologies, con un caudal constante de 1,2 ml/min. El gradiente de temperatura aplicado fue: temperatura inicial de 50°C, se mantiene durante 3 min, después se aplica un ascenso de 20°C/min durante 10 min hasta los 250°C, que se mantuvieron durante 2 min en un ciclo de 15 min. La temperatura de la entrada frontal era de 250°C. Se usó el modo de inyección dividida, volumen de inyección de 1 μl , con una proporción de 50/1 en el sistema de CG-EM.

55

Puntos de fusión

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

Resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de RMN-¹H se registraron en un espectrómetro Bruker DPX-400 y Bruker AV-500 con secuencias de pulso estándar, operando a 400 MHz y 500 MHz respectivamente, usando CDCl₃ y C₆D₆ como disolventes. Los desplazamientos químicos (δ) se indican como partes por millón (ppm) campo abajo partir de tetrametilsilano (TMS), que se usó como un estándar interno.

Tabla 2: datos fisicoquímicos de algunos compuestos (n. d. = no determinado).

Comp. N°	Punto de fusión (°C)	PM (teórico)	[MH ⁺]	TR (min)	Procedimiento de CLEM
1	n. d.	458	459	4,53	2
2	182,8	383	384	4,2	3
3	131,6	447	448	4,0	5
4	262,2	461	462	3,64	6
5	n. d.	465	466	4,15 / 4,28	4
6	232,9	424	425	4,08	2
7	n. d.	354	355	3,93	2
8	n. d.	374	375	3,77	2
9	n. d.	412	413	3,85	1
10	172	388	389	4,38	2
11	175,3	428	429	4,98	2
12	n. d.	412	413	4,57	2
13	117,9	394	395	4,57	2
14	n. d.	426	427	4,47	2
15	n. d.	372	373	3,83	2
16	n. d.	438	439	4,07	3
17	n. d.	442	443	4,01	2
18	151,3	437	438	5,35	2
19	n. d.	456	457	3,83	2
20	descompuesto	358	359	2,52	6
21	138,6	452	453	4,39	4
22	171,1	452	453	4,28	4
23	261,9	461	462	3,53	6
24	descompuesto	426	427	4,55	6
25	descompuesto	427	428	3,85	6

Comp. N°	Punto de fusión (°C)	PM (teórico)	[MH ⁺]	TR (min)	Procedimiento de CLEM
26	descompuesto	354	355	3,76	2
27	descompuesto	431	432	3,85	2
28	descompuesto	416	417	4,88	2
29	197,3	434	435	4,93	2
30	descompuesto	445	446	4,06	2

n. d.: no determinados

Ejemplos farmacológicos

5 Los compuestos proporcionados en la presente invención son moduladores alostéricos positivos del mGluR2. Estos compuestos parecen potenciar las respuestas al glutamato uniéndose a un sitio alostérico distinto al sitio de unión del glutamato. La respuesta del mGluR2 a una concentración de glutamato aumenta cuando están presentes los compuestos de Fórmula (I). Se espera que los compuestos de Fórmula (I) tengan su efecto sustancialmente en el mGluR2 en virtud de su capacidad para mejorar la función del receptor. El comportamiento de los moduladores alostéricos positivos ensayados en el mGluR2 usando el procedimiento del ensayo de unión de [³⁵S]GTP_γS descrito a continuación, y que es adecuado para la identificación de dichos compuestos, y más particularmente de los compuestos según la Fórmula (I), se muestra en la Tabla 4.

Ensayo de unión de [³⁵S]GTP_γS

15 El ensayo de unión de [³⁵S]GTP_γS es un ensayo funcional basado en membrana usado para estudiar la función del receptor acoplado a proteínas G (GPCR) mediante el cual se mide la incorporación de una forma no hidrolizable de GTP, el [³⁵S]GTP_γS (5'-trifosfato de guanosina, marcado con ³⁵S emisor de rayos gamma). La subunidad α de la proteína G cataliza el intercambio de 5'-difosfato de guanosina (GDP) por trifosfato de guanosina (GTP) y con la activación del GPCR por un agonista, [³⁵S]GTP_γS, queda incorporada y no puede ser escindida para continuar el ciclo de intercambio (Harper (1998) Current Protocols in Pharmacology 2.6.1 - 10, John Wiley & Sons, Inc.). La cantidad de incorporación de [³⁵S]GTP_γS radiactivo es una medida directa de la actividad de la proteína G, y por lo tanto puede determinarse la actividad del agonista. Se ha demostrado que los receptores mGluR2 se acoplan preferiblemente a proteínas G_{αi}, un acoplamiento preferente para este procedimiento, y por lo tanto se usa ampliamente para estudiar la activación de los receptores mGluR2 tanto en líneas celulares recombinantes como en tejidos (Schaffhauser y col. 2003, Pinkerton y col., 2004, Mutel y col. (1998) Journal of Neurochemistry. 71: 2558 - 64; Schaffhauser y col. (1998) Molecular Pharmacology 53: 228 - 33). Aquí describimos el uso del ensayo de unión de [³⁵S]GTP_γS usando membranas de células transfectadas con el receptor mGluR2 humano y adaptado a partir de Schaffhauser y col. ((2003) Molecular Pharmacology 4: 798 - 810) para la detección de las propiedades de modulación alostérica positiva (PAM) de los compuestos de esta invención.

Preparación de la membrana

30 Se cultivaron células CHO hasta preconfluencia y se estimularon con butirato 5 mM durante 24 h, antes de lavar con PBS (disolución salina tamponada con fosfato), y después se recogieron mediante raspado en un tampón de homogeneización (tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, 4°C). Los lisados celulares se homogenizaron brevemente (15 s) usando un homogeneizador ultra-turrax. El homogeneizado se centrifugó a 23.500 x g durante 10 min y se desechó el sobrenadante. El sedimento se resuspendió en Tris-HCl 5 mM, pH 7,4 y se centrifugó de nuevo (30.000 x g, 20 min, 4 °C). El sedimento final se resuspendió en HEPES 50 mM, pH 7,4 y se almacenó a -80°C en las alícuotas apropiadas antes de su uso. La concentración de proteínas se determina mediante el método de Bradford (Bio-Rad, EE.UU.) con albúmina sérica bovina como estándar.

Ensayo de unión del [³⁵S]GTP_γS

40 La medición de la actividad moduladora alostérica positiva del mGluR2 de los compuestos de prueba en membranas que contienen mGluR2 humanos se realizó usando membranas congeladas que 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 pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 3 mM, GDP 50 μM, 10 μg/ml de saponina) con concentraciones crecientes del modulador alostérico positivo (desde 0,3 nM hasta 50 μM) y se añadió una concentración mínima predeterminada de glutamato (ensayo de PAM), o no se añadió glutamato. Para el ensayo de PAM, las membranas se preincubaron con glutamato a una concentración CE₂₅, es decir, a una concentración que proporciona 25% de la respuesta máxima al glutamato, y es conforme con los datos publicados (Pin y col. (1999) Eur. J. Pharmacol. 375: 277 - 294). Después de la adición del [³⁵S]GTP_γS (0,1 nM, f.c.) para

conseguir un volumen de reacción total de 200 μ l, las microplacas se agitaron brevemente y se incubaron adicionalmente para permitir la incorporación del [35 S]GTP γ S tras su activación (30 minutos, 30°C). La reacción se detuvo mediante una rápida filtración a vacío sobre microplacas con placas de filtro de fibra de vidrio (placas de filtro Unifilter del 96 pocillos GF/B, Perkin-Elmer, Downers Grove, EE.UU.) usando un cosechador celular con una placa de 96 pocillos (Filtermate, Perkin-Elmer, USA), y lavando después tres veces con 300 μ l de tampón de lavado enfriado en hielo ($\text{Na}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ 10 mM, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 10 mM, pH = 7,4). Los filtros se secaron entonces al aire y se añadieron 40 μ l de cóctel de líquido de centelleo (Microscint-O) a cada pocillo, y se midió el [35 S]GTP γ S unido a la membrana en el lector de placas de centelleo de 96 pocillos (Top-Count, Perkin-Elmer, EE.UU.). La unión no específica del [35 S]GTP γ S se determina en presencia de GTP 10 μ M frío. Cada curva se realiza al menos una vez usando muestras por duplicado para los puntos de datos y a 11 concentraciones.

Análisis de los datos

Se generaron curvas de concentración-respuesta de compuestos representativos de la presente invención en presencia de una CE_{25} añadida de glutamato agonista del mGluR2 para determinar la modulación alostérica positiva (PAM), usando el programa informático Prism GraphPad (Graph Pad Inc, San Diego, EE.UU.). Las curvas se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros ($Y = \text{inferior} + (\text{superior} - \text{inferior}) / (1 + 10^{\text{LogCE}_{50} - X})$ * pendiente de la curva), permitiendo la determinación de los valores de la CE_{50} . La CE_{50} es la concentración de un compuesto que provoca la mitad de la potencia máxima de la respuesta al glutamato. Esto se calculó restando las respuestas máximas del glutamato en respuesta de una concentración totalmente saturante de un modulador alostérico positivo de la respuesta al glutamato en ausencia de un modulador alostérico positivo. Entonces se calculó la concentración que produce la mitad del efecto máximo como la CE_{50} .

Tabla 3: datos farmacológicos para los compuestos según la invención.

Todos los compuestos se ensayaron en presencia del agonista del mGluR2, glutamato, a una concentración CE_{25} predeterminada, para determinar la modulación alostérica positiva (GTP γ S-PAM). Los valores mostrados son las medias de los valores por duplicado de 11 curvas de concentración-respuesta, a partir de al menos un experimento. Todos los compuestos ensayados mostraron un valor de pCE_{50} ($-\log \text{CE}_{50}$) de más de 5,0, desde 5,78 (actividad débil) hasta 7,07 (actividad muy alta). Se estima que el error en la determinación de un valor de pCE_{50} para un único experimento es de aproximadamente 0,3 unidades logarítmicas.

Comp. Nº	PAM de GTP γ S - hR2 pCE_{50}
1	6,42
2	7,07
3	6,78
4	6,89
5	6,95
6	6,30
7	6,64
8	6,50
9	5,97
10	6,93
11	6,96
12	6,93
13	6,73
14	6,09
15	6,24
16	6,61

Comp. N°	PAM de GTP γ S - hR2 pCE ₅₀
17	6,24
18	6,60
19	6,72
20	5,76
21	6,51
22	6,30
23	6,39
24	6,33
25	6,46
26	6,27
27	6,93
28	6,66
29	6,70
30	7,47

Ejemplos de composición

5 "Principio activo", según se usa a lo largo de estos ejemplos, se refiere a un compuesto final de fórmula (I), a las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, a los solvatos y a las formas estereoquímicamente isómeras del mismo.

Algunos ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son como sigue:

1. Comprimidos

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

15 En este Ejemplo, el principio activo puede sustituirse por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

2. Suspensión

Se preparó una suspensión acuosa para su administración oral, de forma que cada mililitro contiene desde 1 hasta 5 mg de uno de los compuestos activos, 50 mg de carboximetil celulosa sódica, 1 mg de benzoato sódico, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

20 3. Inyectable

Se prepara una composición parenteral agitando 1,5% en peso del principio activo de la invención en 10% en volumen de propilenglicol en agua.

4. Ungüento

Principio activo	desde 5 hasta 1.000 mg
25 Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g

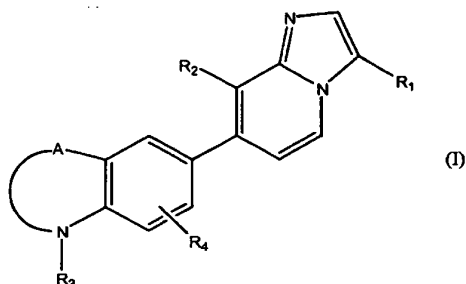
Vaselina blanca	15 g
Agua	hasta 100 g

En este Ejemplo, el principio activo puede sustituirse por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

- 5 Las variaciones razonables no deben contemplarse como una desviación del ámbito de la invención. Para los expertos en la materia será obvio que la invención así descrita puede variar de muchas formas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



o una forma estereoquímicamente isómera de la misma, en la que

5 R^1 es alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-7} ; trifluorometilo; alquilo C_{1-3} sustituido con trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetoxi, cicloalquilo C_{3-7} , fenilo o fenilo sustituido con halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi; fenilo; fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes elegidos del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo y trifluorometoxi, o 4-tetrahidropirano;

R^2 es ciano, halógeno, trifluorometilo, alquilo C_{1-3} o ciclopropilo;

10 R^3 es hidrógeno; alquilo C_{1-3} ; alquilo C_{1-3} sustituido con cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes elegidos del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo; piridinilo o piridinilo sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo C_{1-3} ; hidroxialquilo C_{2-4} ; alquilo C_{1-3} alquilo C_{2-4} ; 4-tetrahidropirano; 1-oxa-espiro[3,5]non-7-ilo; 2-oxa-espiro[3,5]non-7-ilo; 1-oxa-espiro[4,5]dec-8-ilo; 2-oxa-espiro[4,5]dec-8-ilo; 4-(hidroxi)-ciclohexanilo; 4-(hidroxi)-4-(alquilo C_{1-3}) ciclohexanilo; 4-(hidroxi)-4-(cicloalquilo C_{3-7})-ciclohexanilo; 4-(alquilo C_{1-3}) ciclohexanilo; fenilo; piridinilo; piridinilmetilo; o fenilo, piridinilo o piridinilmetilo sustituido con uno o dos sustituyentes elegidos del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo;

R^4 es hidrógeno o halógeno;

A es un radical de fórmula

20 $-\text{CH}=\text{CH}-$ (a), o

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ (b);

en la que uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por alquilo C_{1-3} o polihaloalquilo C_{1-3} ;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

25 R^1 es alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-3} sustituido con trifluorometilo o cicloalquilo C_{3-7} ;

R^2 es ciano o halógeno;

R^3 es hidrógeno; alquilo C_{1-3} ; alquilo C_{1-3} sustituido con cicloalquilo C_{3-7} ; hidroxialquilo C_{2-4} ; alquilo C_{1-3} alquilo C_{2-4} ; 4-tetrahidropirano; 4-(hidroxi)-ciclohexanilo; o 4-(hidroxi)-4-(alquilo C_{1-3}) ciclohexanilo;

R^4 es hidrógeno, cloro o flúor;

30 A es un radical de fórmula

$-\text{CH}=\text{CH}-$ (a), o

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ (b);

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

35 R^1 es alquilo C_{1-3} sustituido con trifluorometilo;

R^2 es ciano o cloro;

R^3 es hidrógeno; metilo; metilo sustituido con ciclopropilo; 2-hidroxi-2,2-dimetiletilo; 1-metiletiloietilo; 4-tetrahidropirano; 4-(hidroxi)-ciclohexanilo; o 4-(hidroxi)-4-(metil) ciclohexanilo;

R^4 es hidrógeno o cloro;

40 A es un radical de fórmula

$-\text{CH}=\text{CH}-$ (a), o

-CH₂-CH₂-O- (b);

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R¹ es 2,2,2-trifluoroetilo;

5 R² es ciano o cloro;

A es un radical de fórmula -CH=CH- (a);

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R¹ es 2,2,2-trifluoroetilo;

10 R² es ciano o cloro;

A es un radical de fórmula -CH₂-CH₂-O- (b);

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso como un medicamento.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una composición farmacéutica según la reivindicación 6 para su uso en el tratamiento o la prevención de una alteración del sistema nervioso central elegida del grupo de trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, alteraciones de la personalidad, alteraciones relacionadas con sustancias, trastornos alimentarios, alteraciones del estado de ánimo, migraña, epilepsia o alteraciones convulsivas, alteraciones en la infancia, trastornos cognitivos, neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia.

9. Un compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que la alteración del sistema nervioso central es un trastorno de ansiedad elegido del grupo de agorafobia, trastorno de ansiedad generalizado (TAG), trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de pánico, trastorno por estrés postraumático (PTSD), fobias sociales y otras fobias.

10. Un compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que la alteración del sistema nervioso central es un trastorno psicótico elegido del grupo de esquizofrenia, trastorno delirante, alteraciones esquizoafectivas, alteraciones esquizofreniformes y alteraciones psicóticas inducidas por sustancias, o un trastorno de la personalidad elegido del grupo de trastorno obsesivo compulsivo de la personalidad, trastorno esquizoide de la personalidad o trastorno esquizotípico de la personalidad.

11. Un compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que la alteración del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con sustancias elegido del grupo de abuso del alcohol, dependencia del alcohol, abandono del alcohol, delirio por abandono del alcohol, alteraciones psicóticas inducidas por el alcohol, dependencia de anfetaminas, abandono de anfetaminas, dependencia de cocaína, abandono de cocaína, dependencia de nicotina, abandono de nicotina, dependencia de opioides y abandono de opioides.

12. Un compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que la alteración del sistema nervioso central es un trastorno del estado de ánimo elegido del grupo de trastornos bipolares (I & II), trastornos ciclotímicos, depresión, trastornos distímicos, trastornos de depresión mayor y alteraciones del estado de ánimo inducidas por sustancias.

13. Un compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que la alteración del sistema nervioso central es epilepsia o un trastorno convulsivo elegido del grupo de epilepsia no convulsiva generalizada, epilepsia convulsiva generalizada, estado epiléptico de epilepsia menor, estado epiléptico de epilepsia mayor, epilepsia parcial con o sin deterioro de la consciencia, espasmos infantiles, epilepsia parcial continua y otras formas de epilepsia.

14. Un compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que la alteración en la infancia es un trastorno por déficit de atención/hiperactividad.

15. Un compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que la alteración del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo elegido del grupo de delirios, delirios persistentes inducidos por sustancias, demencia, demencia debida a enfermedad por 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 deterioro cognitivo leve.