(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 409 006**

(51) Int. CI.:

C07D 519/00 (2006.01)
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: **11.05.2010 E 10721118 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013 EP 2430031**

(54) Título: **Derivados de 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y su uso como moduladores alostéricos positivos de los receptores mGluR2**

(30) Prioridad:

12.05.2009 EP 09160067

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.06.2013

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

CID-NÚNEZ, JOSÉ MARÍA;
DE LUCAS OLIVARES, ANA, ISABEL;
TRABANCO-SUÁREZ, ANDRÉS, AVELINO y
MACDONALD, GREGOR, JAMES

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

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 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y su uso como moduladores alostéricos positivos de los receptores mGluR2

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de triazolo[4,3-a]piridina que son moduladores alostéricos positivos del receptor metabotrópico de glutamato subtipo 2 ("mGluR2") y que son útiles para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de glutamato y de enfermedades en las que está implicado el subtipo mGluR2 de receptores metabotrópicos. La invención se dirige también a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a procedimientos para preparar tales compuestos y composiciones, y al uso de tales compuestos para la prevención o tratamiento de trastornos y enfermedades neurológicas y psiquiátricas en las que está implicado el mGluR2.

Antecedentes de la invención

El glutamato es el principal aminoácido neurotransmisor en el sistema nervioso central de los mamíferos. El glutamato desempeña un importante papel en numerosas funciones fisiológicas, tales como el aprendizaje y la memoria pero también en la percepción sensorial, desarrollo de la plasticidad sináptica, control motor, respiración, y regulación de la función cardiovascular. Además, 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 receptores ionotrópicos de glutamato (iGluRs), y de los receptores NMDA, AMPA y cainato que son responsables de una transmisión excitadora rápida.

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

El glutamato activa los mGluRs mediante la unión al gran dominio amino-terminal extracelular del receptor, llamado aquí el sitio de unión ortostérico. Esta unión induce un cambio conformacional en el receptor que produce la activación de la proteína G y de las rutas de señalización intracelulares.

El subtipo mGluR2 se acopla negativamente a la adenilato-ciclasa mediante la activación de la proteína $G_{\alpha i}$, y su activación lleva a la inhibición de la liberación de glutamato en la sinapsis. En el sistema nervioso central (CNS), los receptores mGluR2 son abundantes principalmente en la corteza, regiones talámicas, bulbo olfativo accesorio, hipocampo, amígdalas, caudado-putamen y núcleo accumbens.

En ensayos clínicos se ha demostrado que la activación de mGluR2 es eficaz para tratar los trastornos de ansiedad. En adición, se ha demostrado que la activación de mGluR2 en diferentes modelos animales es eficaz, representando de este modo una potencial estrategia terapéutica nueva para el tratamiento de la esquizofrenia, epilepsia, adicción/dependencia a las drogas, enfermedad de Parkinson, dolor, trastornos del sueño y enfermedad de Huntington.

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

Una nueva vía para desarrollar compuestos selectivos que actúen en los mGluRs es identificar los compuestos que actúan a través de mecanismos alostéricos, que modulan el receptor mediante la unión a un sitio diferente del sitio de unión ortostérico altamente conservado.

Los moduladores alostéricos positivos de los mGluRs han surgido recientemente como nuevas entidades farmacológicas que ofrecen esta atractiva alternativa. Se han descrito diferentes compuestos como moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Ninguno de los compuestos específicamente expuestos aquí está relacionado estructuralmente con los compuestos expuestos en la técnica.

Se demostró que tales compuestos no activan el receptor por sí mismos. Más bien, ellos hacen posible que el receptor produzca una respuesta máxima a una concentración de glutamato, que por sí misma induce una respuesta mínima. El análisis mutacional ha demostrado de forma inequívoca que la unión de los moduladores alostéricos positivos de mGluR2 no tiene lugar en el sitio ortostérico, sino en un sitio alostérico situado dentro de las siete regiones transmembranales del receptor.

Los datos animales dan a entender que los moduladores alostéricos positivos de los mGluRs tienen efectos en los modelos de ansiedad y de psicosis similares a los obtenidos con los agonistas ortostéricos. Se ha demostrado que los moduladores alostéricos de los mGluRs son activos en los modelos de ansiedad de sobresalto potenciado por miedo, y de hipertermia inducida por estrés. Además, se ha demostrado que tales compuestos son activos en la

anulación de la hiperlocomoción inducida por ketamina o por anfetamina, y en la anulación de la ruptura inducida por anfetamina de la inhibición prepulso de los modelos de esquizofrenia con efecto de sobresalto acústico.

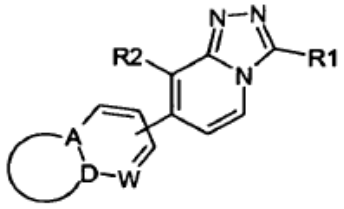
Estudios recientes en animales han revelado además que el modulador alostérico positivo selectivo del receptor metabotrópico de glutamato subtipo 2, bifenil-indanona (BINA), bloquea un modelo de psicosis por drogas alucinógenas, lo que justifica la estrategia de dirigirse a los receptores mGluR2 para tratar la disfunción glutamatérgica en la esquizofrenia.

Los moduladores alostéricos positivos facilitan la potenciación de la respuesta al glutamato, pero se ha demostrado que potencian también la respuesta a los agonistas ortostéricos de mGluR2 tales como LY379268 o DCG-IV. Estos datos proporcionan pruebas para otra nueva estrategia terapéutica más para tratar las enfermedades neurológicas y psiquiátricas mencionadas antes que implican el mGluR2, que utilizaría una combinación de un modulador alostérico positivo de mGluR2 junto con un agonista ortostérico de mGluR2. Los documentos WO 2006/030031, WO 2006/030032, WO 2008/012622 y WO 2007/039439 describen derivados de tieno-piridina, tieno-pirimidina, piridinona, azabencimidazol y pirazolo-pirimidina como moduladores de mGluR2.

Los presentes derivados de triazolopiridina son compuestos potentes centralmente activos, que proporcionan moduladores alostéricos positivos alternativos de mGluR2 con mejor solubilidad y mejores propiedades de formación de sales.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a los compuestos que tienen actividad de moduladores metabotrópicos del receptor 2 de glutamato, teniendo dichos compuestos la fórmula (I)



(I)

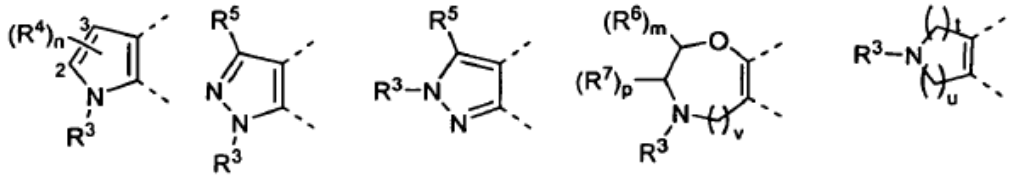
y a las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en donde

el enlace dibujado hacia dentro del anillo indica que el enlace puede estar unido a cualquier átomo de carbono del anillo;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6}, (alquiloxi C_{1-3})alquilo C_{1-3}; [(alquiloxi C_{1-3})-alquiloxi C_{1-3}]alquilo C_{1-3}; alquilo C_{1-3} sustituido con uno o más sustituyentes halo seleccionados independientemente; bencilo no sustituido; bencilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3}, (alquiloxi C_{1-3})alquilo C_{1-3}, alquiloxi C_{1-3}, hidroxi-alquilo C_{1-3}, ciano, hidroxilo, amino, C(=O)R', C(=O)OR', C(=O)NR'R'', mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, morfolinilo, (cicloalquil C_{3-7})alquiloxi C_{1-3}, trifluorometilo y trifluorometoxi, en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6}; (benciloxi)alquilo C_{1-3}; cicloalquilo C_{3-7} no sustituido; cicloalquilo C_{3-7} sustituido con uno o más sustituyentes halo seleccionados independientemente; (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3}; 4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepina)metilo; Het^1; Het^1-alquilo C_{1-3}; Het^2; y Het^2-alquilo C_{1-3};

R^2 se selecciona del grupo que consiste en ciano; halo; alquilo C_{1-3} sustituido con uno o más sustituyentes halo seleccionados independientemente; alquiloxi C_{1-3} sustituido con uno o más sustituyentes halo seleccionados independientemente; alquilo C_{1-3}; cicloalquilo C_{3-7}; y (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3};

forma un radical seleccionado de (a), (b), (c), (d) y (e):



(a) (b) (c) (d) (e)

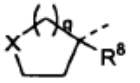
en donde

el enlace dibujado hacia dentro de (a) indica que R^4 puede estar unido a cualquiera de los átomos de carbono 2 y 3 del anillo;

cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6} no sustituido; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo; cicloalquilo C_{3-7} no sustituido; cicloalquilo C_{3-7} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3}, hidroxi, alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo; (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3}; fenilo no sustituido; fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo; Het^3; y Het^3-alquilo C_{1-3};

o

cada R^3 se selecciona independientemente de un radical cíclico de la fórmula (f)



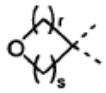
(f)

en donde R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-3}, alquiloxi C_{1-3} e hidroxi-alquilo C_{1-3};

q es 1 o 2;

X se selecciona de O, CH_2 y $CR^9(OH)$, en donde R^9 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-7}; o

X es un radical cíclico de la fórmula (g)



(g)

en donde r y s se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2, con la condición de que $r + s \geq 2$;

cada R^4, R^6 y R^7 se selecciona cada uno independientemente de alquilo C_{1-3} y alquilo C_{1-3} sustituido con uno o más sustituyentes halo seleccionados independientemente;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-3} y alquilo C_{1-3} sustituido con uno o más sustituyentes halo seleccionados independientemente;

n, m y p se seleccionan cada uno independientemente de 0, 1 y 2;

v es 0 o 1; y

t y u se seleccionan cada uno independientemente de 1 y 2;

W se selecciona de N y CR^{10};

en donde R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo y trifluorometilo;

en donde

cada Het^1 es un radical heterocíclico saturado seleccionado de pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; y morfolinilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno

independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}; mono-, di- y tri-halo-alquilo C_{1-3}; fenilo no sustituido; y fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, trifluorometilo, y trifluorometoxi;

cada Het^2 es piridilo o pirimidilo; y

cada Het^3 es un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropirano, piridilo; y pirimidinilo; estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo;

halo se selecciona de fluoro, cloro, bromo y yodo;

y a las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los nombres de los compuestos de la presente invención se generaron según las reglas de nomenclatura acordadas por el Chemical Abstracts Service (CAS) utilizando el software Advanced Chemical Development, Inc., (ACD/Name product version 10.01; Build 15494, 1 Dec 2006). En el caso de formas tautoméricas, se generó el nombre de la forma tautomérica de la estructura representada. Sin embargo, debe quedar claro que la otra forma tautomérica no representada también está incluida dentro del alcance de la presente invención.

Definiciones

La notación alquilo C_{1-3} o alquilo C_{1-6} como se usa aquí, solo o como parte de un grupo, define un radical hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, que tiene, a menos que se indique otra cosa, de 1 a 3 o de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, 1-propilo, 1-metiletilo, butilo, 2-metil-1-propilo, 1,1-dimetiletilo, 3-metil-1-butilo, 1-pentilo, 1-hexilo y similares.

La notación cicloalquilo C_{3-7}, como se usa aquí, solo o como parte de un grupo, define un radical hidrocarburo cíclico, saturado, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término “cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-3}” como se emplea aquí, solo o como parte de un grupo, define un radical hidrocarburo cíclico, saturado, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono unidos a través de un radical hidrocarburo saturado, lineal, que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, tal como ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, y similares.

La notación halógeno o halo como se usa aquí, solo o como parte de otro grupo, se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo, siendo preferidos fluoro o cloro.

La notación mono-, di- o tri-halo-alquilo C_{1-3} define un grupo alquilo como se ha definido antes, sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, tal como fluorometilo; difluorometilo; trifluorometilo; 2,2,2-trifluoroetilo; 1,1-difluoroetilo; 3,3,3-trifluoropropilo. Son ejemplos preferidos de estos grupos trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y 1,1-difluoroetilo.

La expresión “alquilo C_{1-3} sustituido con uno o más sustituyentes halo seleccionados independientemente" como se usa aquí, solo o como parte de otro grupo, define un grupo alquilo como se ha definido antes, sustituido con 1, 2, 3 o más átomos de halógeno, tal como fluorometilo; difluorometilo; trifluorometilo; 2,2,2-trifluoroetilo; 1,1-difluoroetilo; 3,3,3-trifluoropropilo. Son ejemplos preferidos de estos grupos trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo y 1,1-difluoroetilo.

Siempre que se usa el término "sustituido" en la presente invención, significa, a menos que se indique otra cosa o quede claro según el contexto, que uno o más hidrógenos, preferiblemente de 1 a 3 hidrógenos, más preferiblemente de 1 a 2 hidrógenos, más preferiblemente 1 hidrógeno, sobre el átomo o radical indicado en la expresión utilizando "sustituido" están reemplazados con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal, y que la sustitución dé como resultado un compuesto químicamente estable, esto es, un compuesto que sea suficientemente robusto para soportar el aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y la formulación como un agente terapéutico.

Los sustituyentes cubiertos por los términos Het^1, Het^2 o Het^3 pueden estar unidos al resto de la molécula de la fórmula (I) a través de cualquier carbono o heteroátomo, como corresponda, disponible del anillo, si no se especifica otra cosa. Así, por ejemplo. cuando el sustituyente Het^1 es morfolinilo, puede ser 2-morfolinilo, 3-morfolinilo o 4-morfolinilo; cuando el sustituyente Het^2 o Het^3 es piridilo, puede ser 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo. Los sustituyentes Het^3 preferidos son aquellos que están ligados al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.

Se podrá apreciar que algunos de los compuestos de la fórmula (I) y sus sales de adición y solvatos farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros de quiralidad y pueden existir como formas estereoisómeras.

El término "formas estereoisómeras" como se ha usado aquí antes define todas las posibles formas isómeras que puedan tener los compuestos de la fórmula (I). A menos que se mencione o se indique otra cosa, la denominación química de los compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isómeras, conteniendo dichas mezclas todos los diastereoisómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes sobre los radicales saturados (parcialmente) cíclicos bivalentes pueden tener configuración *cis* o *trans.* Los compuestos que incluyen dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E o Z en dicho doble enlace. Las formas estereoisómeras de los compuestos de la fórmula (I) están incluidas dentro del alcance de esta invención.

Cuando se indica una forma estereoisómera específica, esto significa que dicha forma está sustancialmente libre, esto es está asociada con menos del 50 %, preferiblemente menos del 20 %, más preferiblemente menos del 10 %, aún más preferiblemente menos del 5 %, en particular menos del 2 % y lo más preferiblemente menos del 1 %, de los otros isómeros. Por lo tanto, cuando un compuesto de la fórmula (I) se especifica por ejemplo como (R), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (S).

Siguiendo las convenciones de nomenclatura de CAS, cuando dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida están presentes en un compuesto, se asigna un descriptor R o S (basado en la regla de secuencias de Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral de más baja numeración, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica utilizando descriptores relativos [R*,R*] o [R*,S*], donde R* se especifica siempre como el centro de referencia y [R*,R*] indican centros con la misma quiralidad y [R*,S*] indican centros de distinta quiralidad. Por ejemplo, si el centro quiral de numeración más baja en el compuesto tiene una configuración S y el segundo centro es R, el descriptor estéreo debería ser especificado como S-[R*,S*].

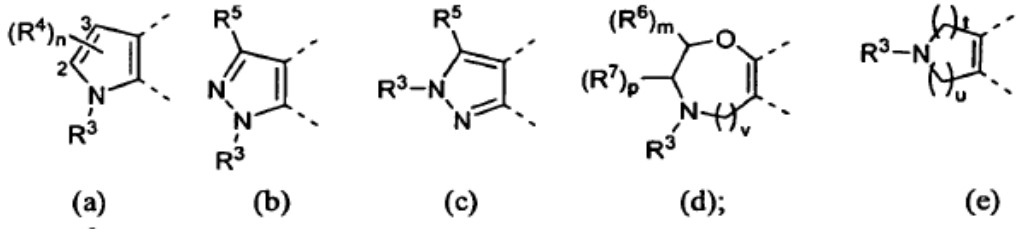
Se presentan ahora las características preferidas de los compuestos de esta invención.

En una realización, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) y a las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}; (alquiloxi C_{1-3})alquilo C_{1-3}; [(alquiloxi C_{1-3})-alquiloxi C_{1-3}]alquilo C_{1-3}; alquilo C_{1-3} sustituido con uno o más sustituyentes halo; bencilo no sustituido; (benciloxi)alquilo C_{1-3}; cicloalquilo C_{3-7} no sustituido; cicloalquilo C_{3-7} sustituido con trihalo-alquilo C_{1-3}; (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3}; 4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepina)metilo; Het^1-alquilo C_{1-3}; Het^2; y Het^2-alquilo C_{1-3};

R^2 se selecciona del grupo que consiste en ciano; halo; alquilo C_{1-3}; cicloalquilo C_{3-7}; y alquilo C_{1-3} sustituido con uno o más sustituyentes halo; y alquilo C_{1-3} sustituido con uno o más sustituyentes halo seleccionados independientemente;

se selecciona de (a), (b), (c) y (d):



cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6} no sustituido; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-3} o trifluorometilo; cicloalquilo C_{3-7} no sustituido; cicloalquilo C_{3-7} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3}, hidroxilo, alcoxi C_{1-3} o trifluorometilo; (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3}; fenilo no sustituido; fenilo sustituido con uno o más sustituyentes halo seleccionados independientemente; Het^3; y Het^3-alquilo C_{1-3};

m, n y p son 0;

v es 0 o 1;

t y u son ambos 1;

cada R^5 es hidrógeno;

W se selecciona de N y CR^{10};

R^{10} se selecciona de hidrógeno y halo;

Het^3 es un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropirano; piridilo; y pirimidinilo; estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente de halo, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo; y

halo se selecciona de fluoro y cloro;

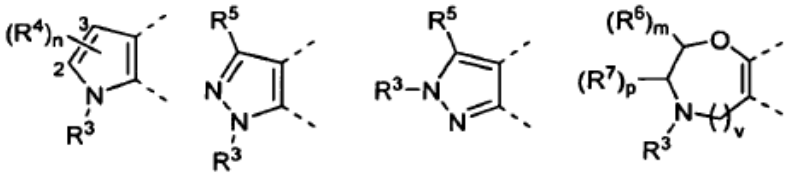
y a las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) y a las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste en (alquiloxi C_{1-3})alquilo C_{1-3}; alquilo C_{1-3} sustituido con uno o más sustituyentes halo seleccionados independientemente; y (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3};

R^2 se selecciona del grupo que consiste en halo; alquilo C_{1-3}; cicloalquilo C_{3-7}; y alquilo C_{1-3} sustituido con uno o más sustituyentes halo seleccionados independientemente;

se selecciona de (a), (b), (c) y (d):



(a) (b) (c) (d);

cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes hidroxilo; cicloalquilo C_{3-7} no sustituido; cicloalquilo C_{3-7} sustituido con uno o más sustituyentes hidroxilo; (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3}; fenilo sustituido con uno o más sustituyentes halo seleccionados independientemente; Het^3; y Het^3-alquilo C_{1-3};

m, n y p son 0;

v es 0 o 1;

cada R^5 es hidrógeno;

W se selecciona de N y CR^{10};

R^{10} se selecciona de hidrógeno y halo;

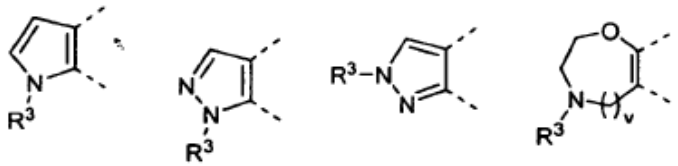
Het^3 es un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropirano; piridilo; y pirimidinilo; estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente de halo y alquilo C_{1-3};

halo se selecciona de fluoro y cloro;

y a las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) y a las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en donde

se selecciona de (a'), (b'), (c') y (d'):



cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; hidroxi-alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-7} sustituido con un sustituyente hidroxi; (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3}; fenilo sustituido con un sustituyente halo; Het^3; y Het^3-alquilo C_{1-3};

v es 0 o 1;

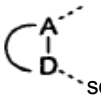
W se selecciona del grupo que consiste en N, CH, CCl y CF;

Het^3 es un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropirano; piridilo opcionalmente con un sustituyente seleccionado de halo y alquilo C_{1-3}; y pirimidinilo;

halo se selecciona de fluoro y cloro;

y a las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) y a las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en donde


se selecciona de (a') y (d'):

R^1 es (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3};

R^2 se selecciona de halo y alquilo C_{1-3} sustituido con uno o más sustituyentes halo seleccionados independientemente;

R^3 se selecciona de hidrógeno; cicloalquilo C_{3-7} sustituido con un sustituyente hidroxi; (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3}; piridilo opcionalmente con un sustituyente seleccionado de halo y alquilo C_{1-3}; y pirimidinilo;

W se selecciona de N, CH y CCl;

v es 0;

halo se selecciona de fluoro y cloro;

y a las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) y a las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste en etoximetilo; 2,2,2-trifluoroetilo; ciclopropilmetilo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en cloro; metilo; trifluorometilo; y ciclopropilo;

se selecciona de (a'), (b'), (c') y (d'):

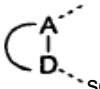
cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; 2-hidroxi-2-metil-propilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; 4-hidroxi-ciclohexilo; 4-fluorofenilo; tetrahidropiran-4-ilo; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; pirimidin-2-ilo; 2-metil-piridin-4-ilo; 3-fluoro-piridin-4-ilo; 2-metil-piridin-5-ilo; y piridin-3-il-metilo;

v es 0 o 1;

W se selecciona del grupo que consiste en N, CH, CF y CCl;

y a las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) y a las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en donde


se selecciona de (a') y (d'):

R^1 es ciclopropilmetilo;

R^2 se selecciona de cloro y trifluorometilo;

R^3 se selecciona de hidrógeno; ciclopropilmetilo; 4-hidroxi-ciclohexilo; piridin-3-ilo; y pirimidin-2-ilo;

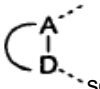
W se selecciona de N, CH y CCl;

v es 0;

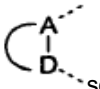
y a las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

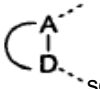
En una realización, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) y a las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, como se han definido previamente, en donde

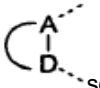
se selecciona de (a') y W se selecciona de N, CH, CF y CCl;


se selecciona de (b') o (c') y W es CH;

se selecciona de (d'); v es 0 o 1; y W es CH;


se selecciona de (a') y W se selecciona de N, CH, CF y CCl;


se selecciona de (a') y W se selecciona de N, CH, y CCl;


se selecciona de (d'); v es 0; y W es CH.

En una realización, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) y a las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en donde

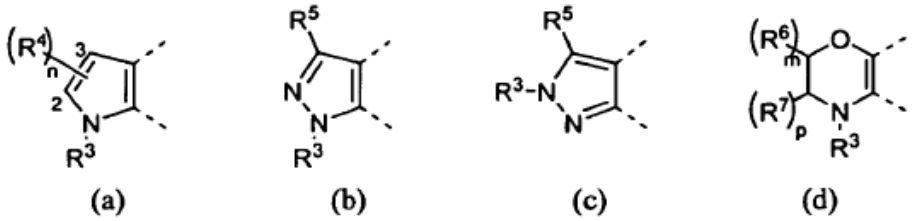
el enlace dibujado hacia dentro del anillo indica que el enlace puede estar unido a cualquier átomo de carbono del anillo;

R^1 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, (alquiloxi C_{1-3})alquilo C_{1-3}; [(alquiloxi C_{1-3})-alquiloxi C_{1-3}]alquilo C_{1-3}; mono-, di- y tri-halo-alquilo C_{1-3}; bencilo no sustituido; bencilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3}, (alquiloxi C_{1-3})alquilo C_{1-3}, alquiloxi C_{1-3}, hidroxi-alquilo C_{1-3}, ciano, hidroxilo, amino, C(=O)R', C(=O)OR', C(=O)NR'R'', mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, morfolinilo, (cicloalquil C_{3-7})alquiloxi C_{1-3}, trifluorometilo y trifluorometoxi, en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6}; (benciloxi)alquilo C_{1-3}; cicloalquilo C_{3-7} no sustituido; cicloalquilo C_{3-7} sustituido con

trihalo-alquilo C_{1-3}; (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3}; 4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepina)metilo; Het^1; Het^1-alquilo C_{1-3}; Het^2; y Het^2-alquilo C_{1-3};

R^2 se selecciona de ciano; halo; mono-, di- y tri-halo-alquilo C_{1-3}; mono-, di- o tri-halo-alquiloxi C_{1-3}; alquilo C_{1-3}; cicloalquilo C_{3-7}; y (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3};

forma un radical seleccionado de (a), (b), (c) y (d):



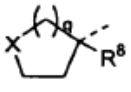
en donde

el enlace dibujado hacia dentro de (a) indica que R^4 puede estar unido a cualquiera de los átomos de carbono 2 y 3 del anillo;

R^3 se selecciona de hidrógeno; alquilo C_{1-6} no sustituido; alquilo C_{1-6} sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, alcoxi C_{1-3} o trifluorometilo; cicloalquilo C_{3-7} no sustituido; cicloalquilo C_{3-7} sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3}, hidroxi, alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo; (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3}; fenilo no sustituido; fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo; Het^3; y Het^3-alquilo C_{1-3};

o

R^3 es un radical cíclico de la fórmula (f)



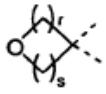
(f)

en donde R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-3}, alquiloxi C_{1-3} e hidroxi-alquilo C_{1-3};

q es 1 o 2;

X se selecciona de O, CH_2 o $CR^9(OH)$, en donde R^9 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-7}; o

X es un radical cíclico de la fórmula (g)



(g)

en donde r y s se seleccionan independientemente de 0, 1 o 2, con la condición de que $r + s \geq 2$;

R^4, R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3} o mono-, di- y tri-halo-alquilo C_{1-3};

R^5 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-3} o mono-, di- y tri-halo-alquilo C_{1-3};

n, m y p se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2;

W se selecciona de N y CR^{10};

en donde R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo y trifluorometilo;

en donde

cada Het^1 es un radical heterocíclico saturado seleccionado de pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; o morfolinilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}; mono-, di- y tri-halo-alquilo C_{1-3}; fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, trifluorometilo, y trifluorometoxi; y

cada Het^2 es un radical heterocíclico aromático seleccionado de piridilo o pirimidilo; y

cada Het^3 es un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropirano, piridilo o pirimidinilo; estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo;

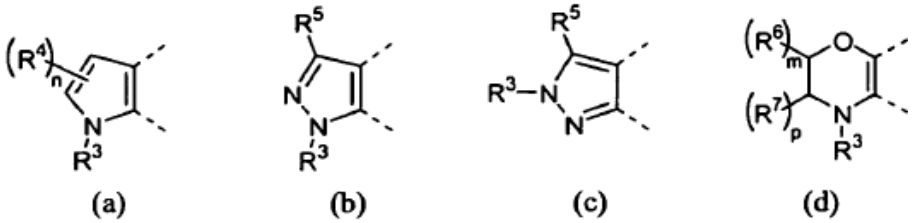
y a las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la invención se refiere a los compuestos según la fórmula (I) y a las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en donde

R^1 se selecciona de alquilo C_{1-6}, mono-, di- o tri-halo-alquilo C_{1-3}; cicloalquilo C_{3-7} no sustituido; cicloalquilo C_{3-7} sustituido con trihalo-alquilo C_{1-3}; (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3}; 4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepina)metilo; Het^1; Het^1-alquilo C_{1-3}; y Het^2-alquilo C_{1-3};

R^2 se selecciona de halo o mono-, di- y tri-halo-alquilo C_{1-3};

forma un radical seleccionado de (a), (b), (c) y (d):



(a) (b) (c) (d)

en donde

R^3 se selecciona de hidrógeno; alquilo C_{1-6} no sustituido; alquilo C_{1-6} sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo; cicloalquilo C_{3-7} no sustituido; cicloalquilo C_{3-7} sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3}, hidroxi, alcoxi C_{1-3} o trifluorometilo; (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3}; Het^3; y Het^3-alquilo C_{1-3};

R^4, R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3} o mono-, di- y tri-halo-alquilo C_{1-3};

R^5 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-3} o mono-, di- y tri-halo-alquilo C_{1-3};

n, m y p se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2;

W se selecciona de N y CR^{10};

en donde R^{10} se selecciona de hidrógeno y halo;

en donde Het^1, Het^2, Het^3 son como se han definido previamente;

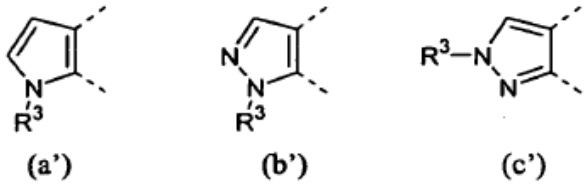
y a las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En la realización previa, R^5 es preferiblemente hidrógeno y n, m y p son preferiblemente, 0.

En una realización, la invención se refiere a los compuestos según la fórmula (I) y a las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en donde

R^1 se selecciona de mono-, di- o tri-halo-alquilo C_{1-3}; cicloalquilo C_{3-7} no sustituido; (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3}; 4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepina)metilo; Het^1; Het^1-alquilo C_{1-3}; y Het^2-alquilo C_{1-3};

forma un radical seleccionado de (a'), (b') y (c'):



en donde

R^3 se selecciona de hidrógeno; alquilo C_{1-6} sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, alcoxi C_{1-3} o trifluorometilo; cicloalquilo C_{3-7} sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3}, hidroxi, alcoxi C_{1-3} o trifluorometilo; (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3}; Het^3; y Het^3-alquilo C_{1-3};

W se selecciona de N y CR^{10};

en donde R^{10} se selecciona de hidrógeno y halo;

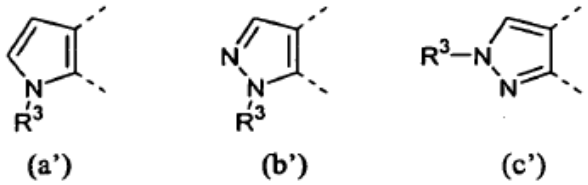
en donde R^2, Het^1, Het^2, Het^3 son como se han definido previamente;

y a las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la invención se refiere a los compuestos según la fórmula (I) y a las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en donde

R^1 se selecciona de mono-, di- o tri-halo-alquilo C_{1-3}; y (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3};

forma un radical seleccionado de (a'), (b') y (c'):



en donde

R^3 se selecciona de hidrógeno; alquilo C_{1-6} sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, y trifluorometilo; cicloalquilo C_{3-7} sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi y trifluorometilo; (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3}; Het^3; y Het^3-alquilo C_{1-3};

en donde Het^3 se selecciona de tetrahidropirano, piridilo y pirimidinilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y trifluorometilo;

y R^2 y W son como se han definido previamente;

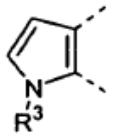
y a las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

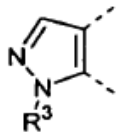
En una realización adicional, la invención se refiere a los compuestos según la fórmula (I) y a las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en donde

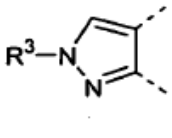
R^1 se selecciona de CH_2CF_3 y ciclopropilmetilo;

R^2 se selecciona de fluoro, cloro y trifluorometilo;

forma un radical seleccionado de (a'), (b') y (c'):


(a')


(b')


(c')

en donde

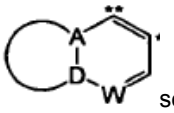
R^3 se selecciona de hidrógeno; 2-hidroxi-2-metil-propilo; 4-hidroxi-ciclohexilo; piridilo; pirimidinilo; tetrahidropiranilo; y piridilmetilo;

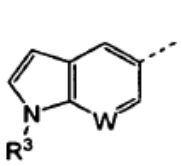
W se selecciona de N y CR^{10};

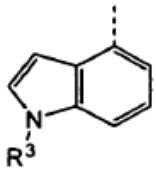
en donde R^{10} se selecciona de hidrógeno y cloro;

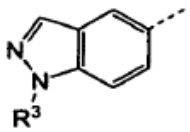
y a las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

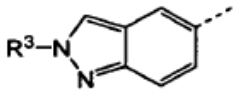
En una realización adicional, la invención se refiere a los compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en donde R^2 es cloro o trifluorometilo y R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; 2-hidroxi-2-metil-propilo; 4-hidroxi-ciclohexilo; 2-piridilo; 2-pirimidinilo; 4-tetrahidropiranilo; y 3-piridilmetilo;

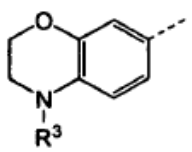
En los compuestos de la fórmula (I) el biciclo  se une al resto de la molécula a través del átomo de carbono * o del átomo de carbono** y R^1, R^2, W, y son como se han definido previamente, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En una realización particular, se puede seleccionar el biciclo de uno de los siguientes:

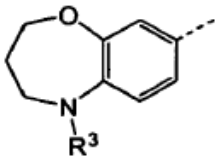

(a'-1)

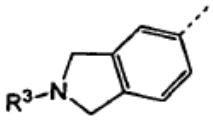

(a'-2)


(b'-1)


(b'-2)


(c'-1)


(c'-2)


(e'-1)

en donde R^3 es como se ha definido previamente.

En una realización más particular, el biciclo se selecciona de (a'-1), (c'-1) y (c'-2), en donde R^3 y W son como se han definido previamente.

En una realización adicional, la invención se refiere a los compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en donde el biciclo se selecciona de (a'-1) y R^3 se selecciona de hidrógeno; ciclohexilo sustituido con un radical hidroxilo; (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3} y piridinilo.

En una realización adicional, la invención se refiere a los compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en donde el biciclo se selecciona de (c'-1) y R^3 se selecciona de pirimidinilo.

Los compuestos particulares preferidos se pueden seleccionar del grupo de:

8-cloro-7-[1-(2-piridinil)-1H-indol-5-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-5-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

3-(ciclopropilmetil)-7-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-5-il]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

trans-4-[5-[3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-1H-indol-5-il]-ciclohexanol;

8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-7-[1-(2-pirimidinil)-1H-indol-5-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

3-(ciclopropilmetil)-7-[1-(2-pirimidinil)-1H-indol-5-il]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-7-(7-cloro-1H-indol-5-il]-3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

5-[8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-α,α-dimetil-1H-indol-1-etanol;

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

8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-[2-(3-piridinilmetil)-2H-indazol-5-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-[1-(3-piridinilmetil)-1H-indazol-5-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-(1H-indol-4-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

7-(7-cloro-1H-indol-5-il)-3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-[1-(2-pirimidinil)-1H-indol-5-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-[1-(2-piridinil)-1H-indol-5-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-[1-(3-piridinil)-1H-indol-5-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-3-(etoximetil)-7-[1-(2-piridinil)-1H-indol-5-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-3-(etoximetil)-7-[1-(2-pirimidinil)-1H-indol-5-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-(1H-indol-5-il)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-[1-(6-metil-3-piridinil)-1H-indol-5-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-7-(7-cloro-1H-indol-5-il]-3-(etoximetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

3-(ciclopropilmetil)-7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

3-(ciclopropilmetil)-7-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-3-(etoximetil)-7-[1-(3-piridinil)-1H-indol-5-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-3-(etoximetil)-7-[1-(6-metil-3-piridinil)-1H-indol-5-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-(7-fluoro-1H-indol-5-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-3-(etoximetil)-7-(1H-indol-5-il)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

3-(etoximetil)-7-[1-(3-piridinil)-1H-indol-5-il]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-[7-fluoro-1-(6-metil-3-piridinil)-1H-indol-5-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

3-(etoximetil)-7-[1-(6-metil-3-piridinil)-1H-indol-5-il]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

3-(etoximetil)-7-(1H-indol-5-il)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

3-(ciclopropilmetil)-7-[1-(3-piridinil)-1H-indol-5-il]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

3-(ciclopropilmetil)-8-metil-7-[1-(6-metil-3-piridinil)-1H-indol-5-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

3-(ciclopropilmetil)-7-[1-(6-metil-3-piridinil)-1H-indol-5-il]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-ciclopropil-3-(ciclopropilmetil)-7-[1-(6-metil-3-piridinil)-1H-indol-5-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

3-(ciclopropilmetil)-7-[7-fluoro-1-(6-metil-3-piridinil)-1H-indol-5-il]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-7-[1-(ciclobutilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

3-(ciclopropilmetil)-7-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-8-metil-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-[1-(2-piridinil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-[1-(3-fluoro-4-piridinil)-1H-indol-5-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

3-(ciclopropilmetil)-7-[1-(4-piridinil)-1H-indol-5-il]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-[1-(4-piridinil)-1H-indol-5-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-[1-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

3-(ciclopropilmetil)-7-[1-(2-metil-4-piridinil)-1H-indol-5-il]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-[1-(2-metil-4-piridinil)-1H-indol-5-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-[7-fluoro-1-(3-piridinil)-1H-indol-5-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

3-(etoximetil)-8-metil-7-[1-(6-metil-3-piridinil)-1H-indol-5-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

7-[3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-3,4-dihidro-4-(2-pirimidinil)-2H-1,4-benzoxazina;

7-[8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-3,4-dihidro-4-(2-pirimidinil)-2H-1,4-benzoxazina;

7-[8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-3,4-dihidro-4-(2-piridinil)-2H-1,4-benzoxazina;

7-[8-cloro-3-(etoximetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-3,4-dihidro-4-(2-piridinil)-2H-1,4-benzoxazina;

7-[8-cloro-3-(etoximetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-3,4-dihidro-4-(2-pirimidinil)-2H-1,4-benzoxazina;

7-[8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-3,4-dihidro-4-(3-piridinil)-2H-1,4-benzoxazina;

7-[3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-3,4-dihidro-4-(3-piridinil)-2H-1,4-benzoxazina;

7-[3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-3,4-dihidro-4-(6-metil-3-piridinil)-2H-1,4-benzoxazina;

7-[8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-3,4-dihidro-4-(6-metil-3-piridinil)-2H-1,4-benzoxazina;

7-[3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-3,4-dihidro-4-(4-piridinil)-2H-1,4-benzoxazina;

7-[3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-3,4-dihidro-4-(2-metil-4-piridinil)-2H-1,4-benzoxazina;

7-[3-(ciclopropilmetil-8-trifluorometil-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepina, y

3-(ciclopropilmetil)-7-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

y las formas estereoisómeras, las sales de adición de ácido y los solvatos de los mismos.

En una realización, el compuesto de la fórmula (I) se selecciona del grupo de:

trans-4-[5-[3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-1H-indol-5-il]-ciclohexanol;

8-cloro-7-(7-cloro-1H-indol-5-il)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-[1-(3-piridinil)-1H-indol-5-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina; y

7-[8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-3,4-dihidro-4-(2-pirimidinil)-2H-1,4-benzoxazina;

y las formas estereoisómeras, las sales de adición de ácido y los solvatos de los mismos.

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

Las sales de adición de ácido y de base farmacéuticamente aceptables como las mencionadas antes o las que se mencionan de aquí en adelante se supone que comprenden las formas de sales de adición de ácido y de base terapéuticamente activas, no tóxicas, que pueden formar los compuestos de la fórmula (I). Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden obtener de forma conveniente tratando la forma de base con el ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como los ácidos hidrohálicos, p.ej. los ácidos clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, los ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (esto es, etanodioico), malónico, succínico (esto es, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares. A la inversa, dichas formas de sales se pueden convertir en la forma de base libre por tratamiento con una base apropiada.

Los compuestos de la fórmula (I) que contienen un protón ácido se pueden convertir también en sus formas de sales de adición de metales o de aminas no tóxicas, por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sales básicas apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos, p.ej. las sales de litio, de sodio, de potasio, de magnesio, de calcio y similares, las sales con bases orgánicas, p.ej. sales de aminas primarias, secundarias y terciarias alifáticas y aromáticas tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; la benzatina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. A la inversa la forma de sal se puede convertir en forma de ácido libre por tratamiento con un ácido.

El término solvato comprende las formas de adición del disolvente así como las sales de las mismas, que pueden formar los compuestos de la fórmula (I). Son ejemplos de tales formas de adición de disolvente p.ej. hidratos, alcoholatos y similares.

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

Preparación

Los compuestos según la invención se pueden preparar en general por una sucesión de etapas, cada una de las cuales es conocida por los expertos. En particular, los compuestos se pueden preparar según los siguientes métodos de síntesis.

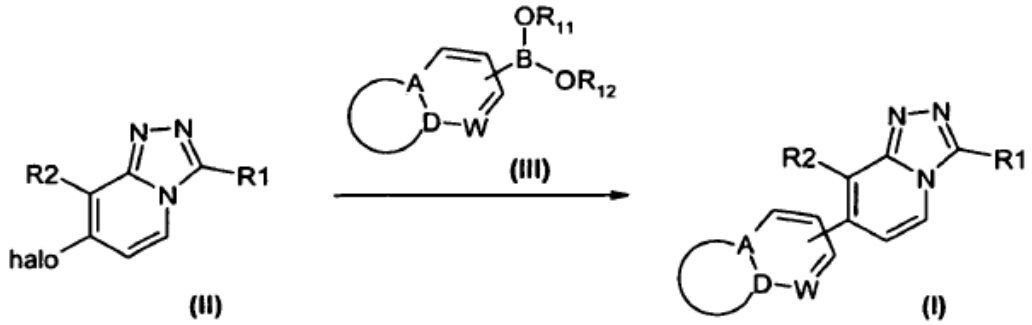
Los compuestos de la fórmula (I) se pueden sintetizar en la forma de mezclas racémicas de los enantiómeros que se pueden separar uno de otro siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de la fórmula (I) se pueden convertir en las correspondientes formas de sales diastereoisómeras por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sales diastereoisómeras se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan mediante álcalis. Una manera alternativa de separación de las formas enantiómeras de los compuestos de la fórmula (I) implica la cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras se pueden derivar también de las correspondientes formas estereoquímicamente isómeras puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción tenga lugar de forma estereoespecífica.

A. Preparación de los compuestos finales

Procedimiento experimental 1

Los compuestos finales según la fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III) según el esquema de reacción (1), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente de reacción inerte adecuado, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano/DMF, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, $NaHCO_3$ o Na_2CO_3 acuoso, un catalizador de complejo de Pd tal como, por ejemplo, $Pd(PPh_3)_4$ en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 150 ºC bajo irradiación con microondas, por ejemplo durante 10 min. En el esquema de reacción (1), todas las variables son como se definen en la fórmula (I) y halo es cloro, bromo o yodo. R^{11} y R^{12} pueden ser hidrógeno o alquilo, o se pueden considerar juntos para formar, por ejemplo, un radical bivalente de la fórmula $–CH_2CH_2$-, $–CH_2CH_2CH_2$-, o $–C(CH_3)_2C(CH_3)_2$-.

Esquema de reacción 1



Procedimiento experimental 2

Los compuestos finales según la fórmula (I) se pueden preparar siguiendo procedimientos conocidos en la técnica por ciclación de un compuesto intermedio de la fórmula (IV) en presencia de un agente halogenante tal como, por ejemplo, oxicloruro de fósforo(V) ($POCl_3$) o mezcla de tricloroacetonitrilo-trifenilfosfina en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dicloroetano o acetonitrilo agitado bajo irradiación con microondas, durante un período de tiempo adecuado que permita la terminación de la reacción, tal como, por ejemplo, 50 min a una temperatura entre 140-200 ºC.

Alternativamente, los compuestos finales de la fórmula (I) se pueden preparar calentando el compuesto intermedio de la fórmula (IV) durante un período de tiempo adecuado que permita la terminación de la reacción, tal como, por ejemplo, 1 h a una temperatura entre 140-200 °C. En el esquema de reacción (2), todas las variables se definen como en la fórmula (I).

Esquema de reacción 2

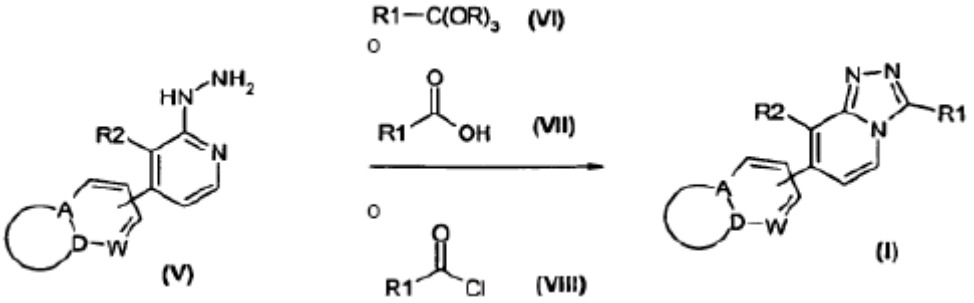
Procedimiento experimental 3

Los compuestos finales según la fórmula (I) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica análogos a las síntesis descritas en *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 251, o *J. Heterocycl. Chem.*, **1970**, *7*, 1019, por ciclación de los compuestos intermedios de la fórmula (V) en condiciones adecuadas en presencia de un orto-éster adecuado de la fórmula (VI), en donde R es un sustituyente adecuado tal como, por ejemplo, un grupo metilo, según el esquema de reacción (3). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, xileno. Típicamente, se puede agitar la mezcla durante 1 a 48 h a una temperatura entre 100-200 ºC. En el esquema de reacción (3), todas las variables se definen como en la fórmula (I).

Alternativamente, los compuestos finales según la fórmula (I) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica análogos a la síntesis descrita en *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 2237-2240 por reacción del compuesto intermedio de la fórmula (V) con ácidos carboxílicos de la fórmula (VII) o equivalentes ácidos tales como haluros de

ácido de la fórmula (VIII) para obtener los compuestos finales de la fórmula (I). La reacción se puede llevar a cabo utilizando un agente halogenante tal como, por ejemplo, una mezcla de tricloroacetonitrilo-trifenilfosfina en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dicloroetano agitado a una temperatura entre 100-200 ºC durante 1 a 48 h o bajo irradiación con microondas durante 20 min. En el esquema de reacción (3), todas las variables se definen como en la fórmula (I).

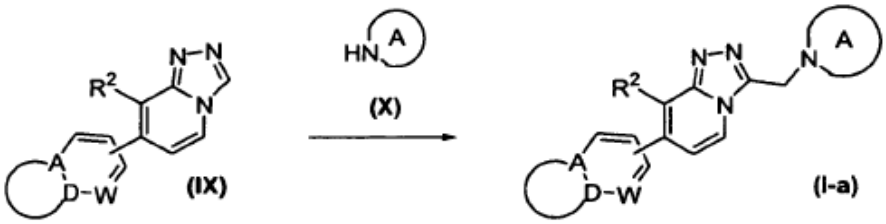
Esquema de reacción 3



Procedimiento experimental 4

Los compuestos finales según la fórmula (I), en donde R^1 es Het^1-alquiloC_1 o un sustituyente 4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin)metilo como se ha definido previamente, en donde Het^1 se representa aquí como y está unido por medio del átomo de nitrógeno, denominados en esta memoria (I-a), se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica por la reacción de un compuesto intermedio de la fórmula (IX) en condiciones estándar de Mannich con un compuesto intermedio de la fórmula (X) en donde es como se ha definido antes. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de formaldehído con un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, AcOH agitado a una temperatura adecuada por ejemplo, 80 ºC durante un período de tiempo que permita la terminación de la reacción, por ejemplo, 16 h. En el esquema de reacción (4), todas las variables se definen como en la fórmula (I).

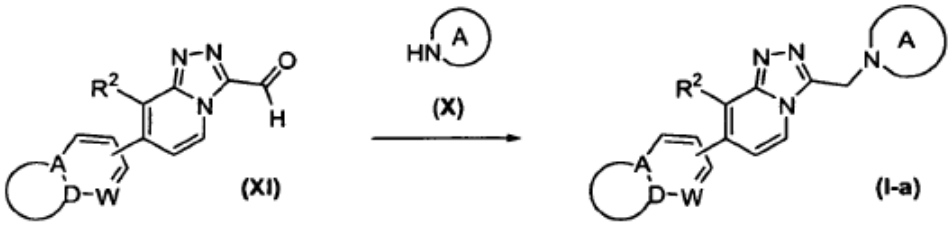
Esquema de reacción 4



Procedimiento experimental 5

Alternativamente, los compuestos finales según la fórmula (I), en donde R^1 es Het^1-alquiloC_1 o un sustituyente 4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin)metilo como se ha definido previamente, en donde Het^1 está unido por medio del átomo de nitrógeno, denominados en esta memoria (I-a), se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (X) con un intermedio de la fórmula (XI) bajo condiciones de aminación reductora que son conocidas para los expertos en la técnica. Esto se ilustra en el esquema de reacción (5), en donde todas las variables se definen como en la fórmula (I). La reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, en presencia de borohidruro de triacetoxi en un disolvente de reacción inerte adecuado tal como, por ejemplo, DCE a una temperatura adecuada, típicamente a temperatura ambiente, durante un período de tiempo que permita la terminación de la reacción.

Esquema de reacción 5



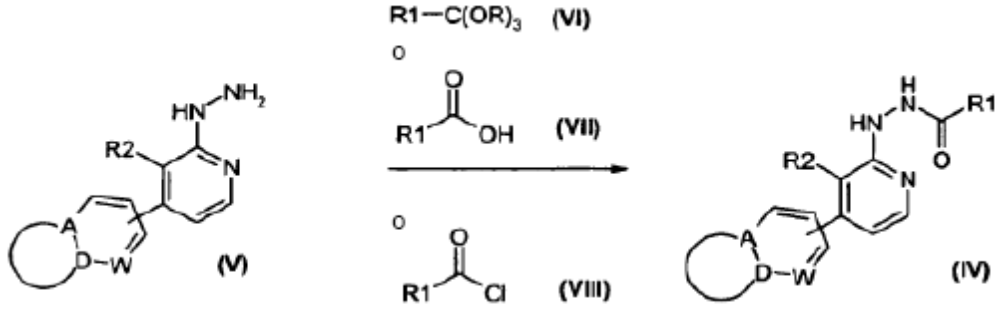
Las transformaciones de diferentes grupos funcionales presentes en los compuestos finales, en otros grupos funcionales según la fórmula (I), se pueden llevar a cabo por métodos de síntesis bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) que contienen la función carbamato en su estructura, podrían ser hidrolizados siguiendo procedimientos conocidos por los expertos en la técnica para dar los compuestos finales de la fórmula (I) que contienen un amino.

B. Preparación de los compuestos intermedios

Procedimiento experimental 6

Los compuestos intermedios según la fórmula (IV) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica análogos a las síntesis descritas en *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 251, o *J. Heterocycl. Chem.*, **1970**, *7*, 1019, por reacción de los compuestos intermedios de la fórmula (V) en condiciones adecuadas en presencia de un orto-éster adecuado de la fórmula (VI), en donde R es un grupo adecuado como, por ejemplo, metilo, según el esquema de reacción (6). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, xileno. Típicamente, se puede agitar la mezcla durante 1 a 48 h a una temperatura entre 100-200 °C. En el esquema de reacción (6), todas las variables se definen como en la fórmula (I). Alternativamente, los compuestos finales según la fórmula (IV) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica análogos a la síntesis descrita en *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 2237-2240 por reacción del compuesto intermedio de la fórmula (V) con ácidos carboxílicos de la fórmula (VII) o equivalentes ácidos tales como haluros de ácido de la fórmula (VIII) para obtener los compuestos finales de la fórmula (IV). La reacción se puede llevar a cabo utilizando un agente halogenante tal como, por ejemplo, una mezcla de tricloroacetonitrilo-trifenilfosfina en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dicloroetano agitado a una temperatura entre 100-200 ºC durante 1 a 48 horas o bajo irradiación con microondas durante 20 min. En el esquema de reacción (6), todas las variables se definen como en la fórmula (I).

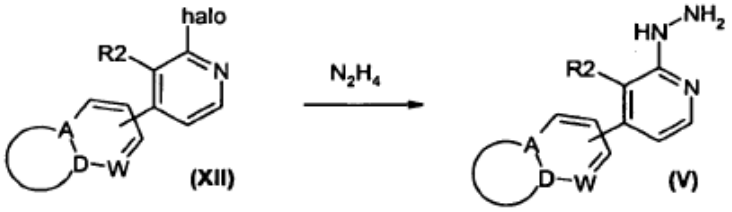
Esquema de reacción 6



Procedimiento experimental 7

Los compuestos intermedios según la fórmula (V) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de la fórmula (XII) con hidrazina según el esquema de reacción (7), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente de reacción inerte adecuado, tal como, por ejemplo, etanol o THF, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción, por ejemplo, a 160 ºC bajo irradiación con microondas, durante 20 min o por el clásico calentamiento térmico a 90 ºC durante 16 h.. En el esquema de reacción (7), todas las variables se definen como en la fórmula (I) y halo es cloro, bromo o yodo.

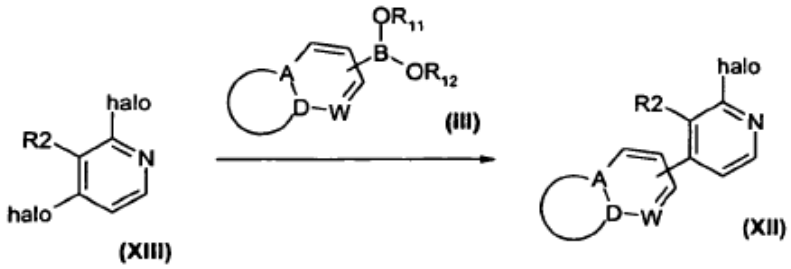
Esquema de reacción 7



Procedimiento experimental 8

Los compuestos intermedios según la fórmula (XII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de la fórmula (XIII) con un compuesto de la fórmula (III) según el esquema de reacción (8). Todas las variables se definen como en la fórmula (I) y (III) y halo es cloro, bromo o yodo.

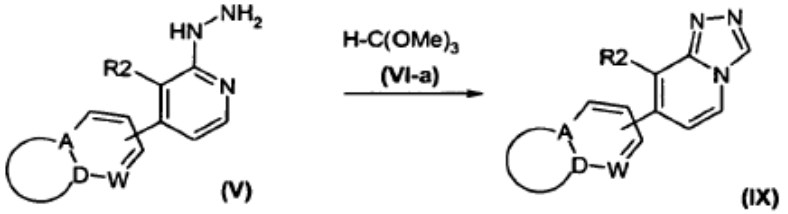
Esquema de reacción 8



Procedimiento experimental 9

Los compuestos intermedios según la fórmula (IX) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica análogos a las síntesis descritas en *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 251, *o J. Heterocycl. Chem.*, **1970**, *7*, 1019, por ciclación del compuesto intermedio de la fórmula (V) en condiciones adecuadas en presencia de un orto-éster adecuado de la fórmula (VI), tal como, por ejemplo, ortoformiato de metilo, en donde R^1 es H y R es metilo, según el esquema de reacción (9). La reacción se puede llevar a cabo de forma neta o en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, xileno. Típicamente, se puede agitar la mezcla durante 1 a 48 h a una temperatura entre 100-200 ºC. En el esquema de reacción (9), todas las variables se definen como en la fórmula (I).

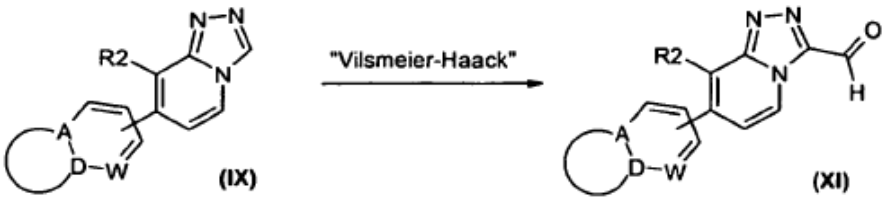
Esquema de reacción 9



Procedimiento experimental 10

Los compuestos intermedios de la fórmula (XI) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de la fórmula (IX) en condiciones de reacción estándar de Vilsmeir-Haack tales como, por ejemplo, DMF y oxicloruro de fósforo(V) ($POCl_3$) de temperatura ambiente a 140 ºC con calentamiento térmico clásico o bajo irradiación con microondas, durante un período de tiempo adecuado que permita la terminación de la reacción, tal como, por ejemplo, 1 h. En el esquema de reacción (10), todas las variables se definen como en la fórmula (I).

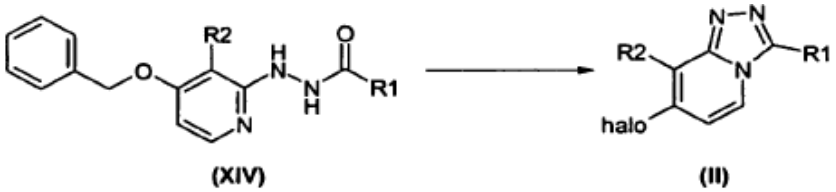
Esquema de reacción 10



Procedimiento experimental 11

Los compuestos intermedios de la fórmula (II) se pueden preparar siguiendo procedimientos conocidos en la técnica por ciclación de un compuesto intermedio de la fórmula (XIV) en presencia de un agente halogenante tal como, por ejemplo, oxicloruro de fósforo(V) ($POCl_3$) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dicloroetano agitado bajo irradiación con microondas, durante un período de tiempo adecuado que permita la terminación de la reacción, tal como, por ejemplo, 5 min a una temperatura entre 140-200 ºC. En el esquema de reacción (11), todas las variables se definen como en la fórmula (I) y halo es cloro, bromo o yodo.

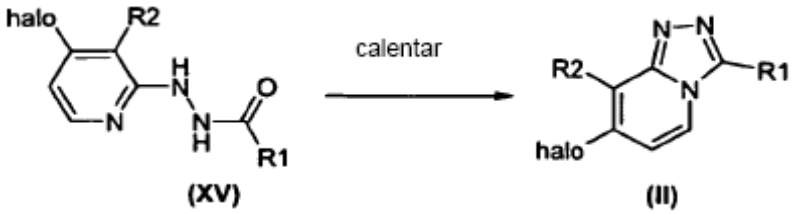
Esquema de reacción 11



Procedimiento experimental 12

Alternativamente, los compuestos intermedios de la fórmula (II) se pueden preparar siguiendo procedimientos conocidos en la técnica por ciclación de un compuesto intermedio de la fórmula (XV) con calentamiento durante un período de tiempo adecuado que permita la terminación de la reacción, tal como, por ejemplo, 1 h a una temperatura entre 140-200 ºC. En el esquema de reacción (12), todas las variables se definen como en la fórmula (I) y halo es cloro, bromo o yodo.

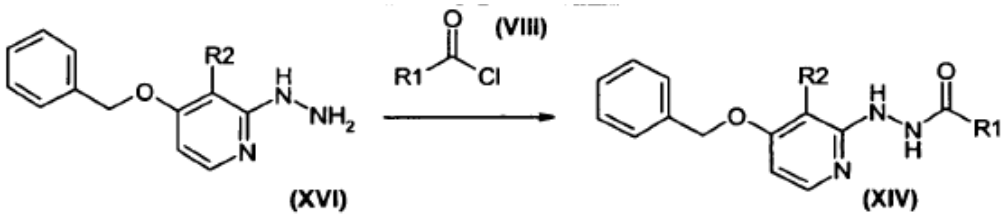
Esquema de reacción 12



Procedimiento experimental 13

Los compuestos intermedios según la fórmula (XIV) se pueden preparar siguiendo procedimientos conocidos en la técnica por reacción de un compuesto intermedio de la fórmula (XVI) con haluros de ácido de la fórmula (VIII). La reacción se puede llevar a cabo utilizando un disolvente inerte tal como, por ejemplo, DCM, en presencia de una base tal como, por ejemplo, TEA, por ejemplo a temperatura ambiente durante un período de tiempo adecuado que permita la terminación de la reacción, por ejemplo 20 min. En el esquema de reacción (13), todas las variables se definen como en la fórmula (I).

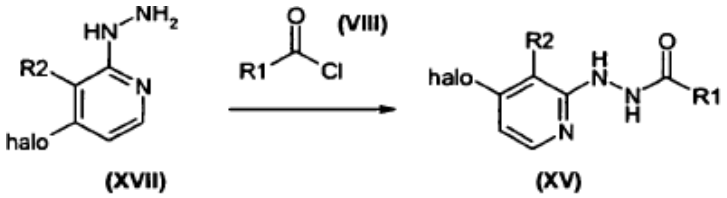
Esquema de reacción 13



Procedimiento experimental 14

Los compuestos intermedios según la fórmula (XV) se pueden preparar siguiendo procedimientos conocidos en la técnica por reacción de un compuesto intermedio de la fórmula (XVII) con haluros de ácido de la fórmula (VIII). La reacción se puede llevar a cabo utilizando un disolvente inerte tal como, por ejemplo, DCM, en presencia de una base tal como, por ejemplo, TEA, por ejemplo a temperatura ambiente durante un período de tiempo adecuado que permita la terminación de la reacción, por ejemplo 20 min. En el esquema de reacción (14), todas las variables se definen como en la fórmula (I) y halo es cloro, bromo o yodo.

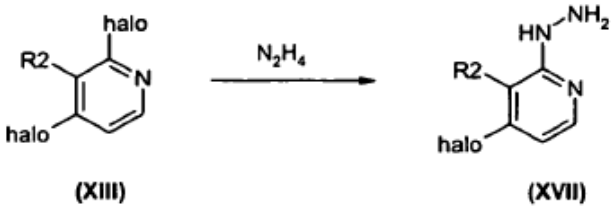
Esquema de reacción 14



Procedimiento experimental 15

Los compuestos intermedios según la fórmula (XVII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de la fórmula (XIII) con hidrazina según el esquema de reacción (15), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente de reacción inerte adecuado, tal como, por ejemplo, etanol, THF o 1,4-dioxano en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción por ejemplo a 160 ºC bajo irradiación con microondas durante 30 min o por calentamiento térmico clásico a 70 ºC durante 16 h. En el esquema de reacción (15), R^2 es como se define en la fórmula (I) y halo es cloro, bromo o yodo.

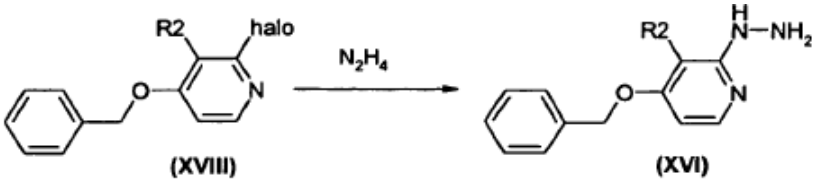
Esquema de reacción 15



Procedimiento experimental 16

Los compuestos intermedios según la fórmula (XVI) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de la fórmula (XVIII) con hidrazina según el esquema de reacción (16), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente de reacción inerte adecuado, tal como, por ejemplo, etanol, THF o 1,4-dioxano en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción por ejemplo a 160 ºC bajo irradiación con microondas durante 30 min o por calentamiento térmico clásico a 70 ºC durante 16 h. En el esquema de reacción (16), R^2 es como se define en la fórmula (I) y halo es cloro, bromo o yodo.

Esquema de reacción 16



(XVIII) (XVI)

Procedimiento experimental 17

Los compuestos intermedios según la fórmula (XVIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de la fórmula (XIII) con alcohol bencílico según el esquema de reacción (17), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente de reacción inerte adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio a temperatura ambiente durante un período de tiempo adecuado que permita la terminación de la reacción, tal como, por ejemplo, 1 h. En el esquema de reacción (17), R^2 se define como en la fórmula (I) y halo es cloro, bromo o yodo.

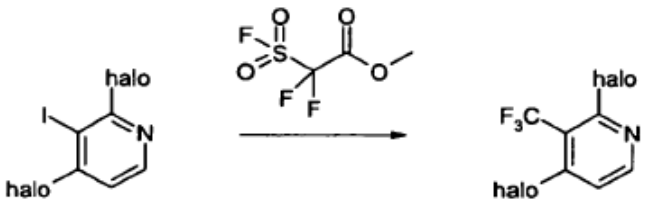
Esquema de reacción 17

(XIII) (XVIII)

Procedimiento experimental 18

Los compuestos intermedios de la fórmula (XIII) en donde R^2 es trifluorometilo, denominados aquí (XIII-a), se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (XIII) en donde R^2 es yodo, denominado aquí (XIII-b), con un agente trifluorometilante adecuado, tal como, por ejemplo, éster metílico del ácido fluorosulfonil(difluoro)acético, según el esquema de reacción (18). Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente de reacción inerte adecuado tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como por ejemplo, yoduro de cobre, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción por ejemplo a 160 ºC bajo irradiación con microondas durante 45 min. En el esquema de reacción (18), halo es cloro, bromo o yodo.

Esquema de reacción 18



(XIII-b) (XIII-a)

Procedimiento experimental 19

Los compuestos intermedios de la fórmula (XIII) en donde R^2 es yodo, denominados aquí (XIII-b), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de la fórmula (XIX) con una base fuerte, tal como por ejemplo, n-butil-litio, y tratamiento posterior con un agente yodante, tal como por ejemplo, yodo. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente de reacción inerte adecuado tal como, por ejemplo, THF a una temperatura de por ejemplo -78 ºC durante un período de tiempo que permita la terminación de la reacción tal como por ejemplo, 2 h. En el esquema de reacción (19), halo puede ser cloro, bromo o yodo.

Esquema de reacción 19

(XIX) (XIII-b)

Procedimiento experimental 20

Los intermedios de la fórmula (III) se pueden preparar siguiendo procedimientos conocidos en la técnica por reacción de un intermedio de la fórmula (XX) con una fuente de boro adecuada tal como, por ejemplo, bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador de paladio tal como, por ejemplo, dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) en un disolvente de reacción inerte tal como, por ejemplo, DCM, como se muestra en el esquema de reacción (20). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una sal adecuada tal como, por ejemplo, acetato de potasio a una temperatura de, por ejemplo, 110 ºC durante, por ejemplo, 16 h.

Adicionalmente los intermedios de la fórmula (III) se pueden preparar siguiendo procedimientos conocidos en la técnica de intercambio halógeno-metal y posterior reacción con una fuente apropiada de boro a partir de los intermedios de la fórmula (XX). Este tipo de reacción se puede llevar a cabo utilizando, por ejemplo, un intermedio de la fórmula (XX) y un compuesto órgano-litio tal como, por ejemplo, n-butil-litio. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de, por ejemplo, -40 ºC en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, THF. Esta reacción va seguida por la posterior reacción con una fuente de boro adecuada tal como, por ejemplo, trimetoxiborano.

En el esquema de reacción (20), todas las variables se definen como en la fórmula (I), R^{11} y R^{12} pueden ser hidrógeno o alquilo, o se pueden considerar juntos para formar por ejemplo un radical bivalente de la fórmula $–CH_2CH_2-$, $–CH_2CH_2CH_2-$, o $–C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$.y halo es un halógeno adecuado tal como, por ejemplo, bromo.

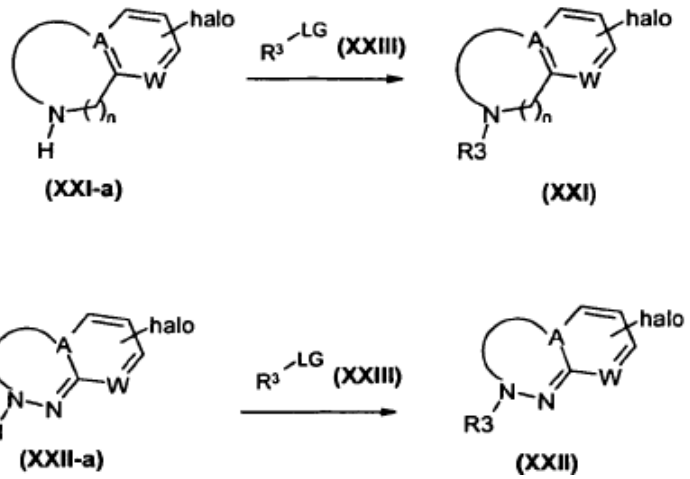
Esquema de reacción 20

(XX) (III)

Procedimiento experimental 21

Los intermedios de la fórmula (XX) en los que forma un radical seleccionado de (a), (b), (c), (d) o (e) y en donde R^3 es como se define en la fórmula (I) pero distinto de hidrógeno, denominados aquí (XXI) o (XXII), se pueden preparar siguiendo procedimientos conocidos en la técnica haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (XXI-a) o (XXII-a) en donde R^3 es hidrógeno, con un compuesto intermedio de la fórmula (XXIII) en condiciones de alquilación, por ejemplo, en presencia de una base tal como, por ejemplo, K_2CO_3 o NaH en un disolvente de reacción inerte adecuado tal como, por ejemplo, DMF. La reacción se puede llevar a cabo bajo irradiación con microondas a una temperatura adecuada, típicamente 150 ºC, durante un período de tiempo adecuado que permita la terminación de la reacción. En el esquema de reacción (21), todas las variables se definen como en la fórmula (I). LG es un grupo saliente adecuado para las reacciones de alquilación tal como, por ejemplo, halo, tosilo y mesilo, y halo puede ser cloro, bromo o yodo.

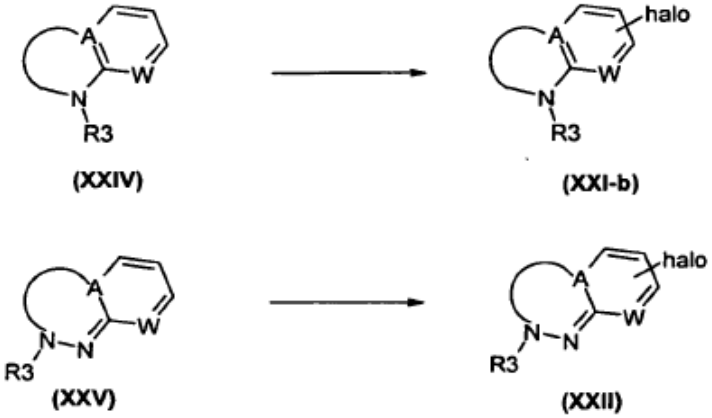
Esquema de reacción 21



Procedimiento experimental 22

Los intermedios de la fórmula (XXI) en donde n es cero, denominados aquí (XXI-b) y (XXII) donde halo es bromo o yodo, se pueden preparar siguiendo procedimientos conocidos en la técnica haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (XXIV) o (XXV) con un agente halogenante adecuado. Esta reacción se muestra en el esquema de reacción (22). La reacción se puede llevar a cabo con agentes halogenantes tales como N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, a temperaturas que varían de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, en un disolvente de reacción inerte tal como, DMF, DCM, $CHCl_3$ o AcOH. Típicamente, se puede agitar la mezcla de reacción durante 15 minutos a 48 h a una temperatura entre 0-100 ºC. En el esquema de reacción (22), todas las variables se definen como en la fórmula (I) y halo puede ser cloro, bromo o yodo.

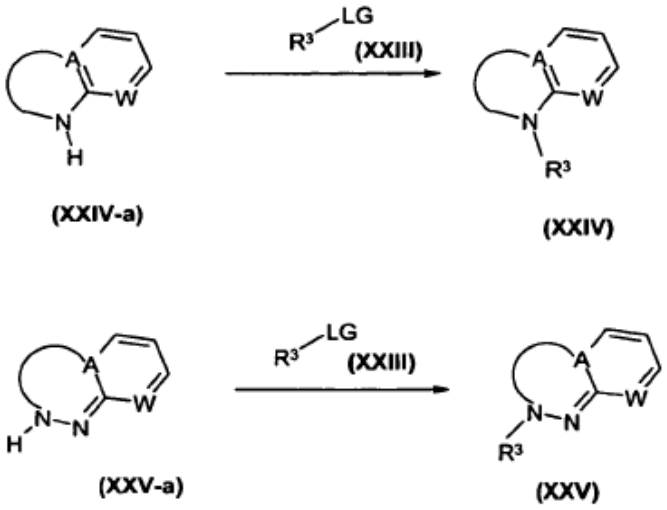
Esquema de reacción 22



Procedimiento experimental 23

Los intermedios de la fórmula (XXIV) o (XXV) en donde R^3 es como se define en la fórmula (I) pero distinto de hidrógeno, se pueden preparar siguiendo procedimientos conocidos en la técnica haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (XXIV) o (XXV), en donde R^3 es hidrógeno, denominados aquí (XXIV-a) o (XXV-a), con un compuesto intermedio de la fórmula (XXIII) en condiciones de alquilación, como se ilustra en el esquema de reacción (23). En el esquema de reacción (23), todas las variables se definen como en la fórmula (I), LG es un grupo saliente adecuado para alquilación tal como, por ejemplo, halo, tosilo, mesilo, y halo puede ser cloro, bromo o yodo.

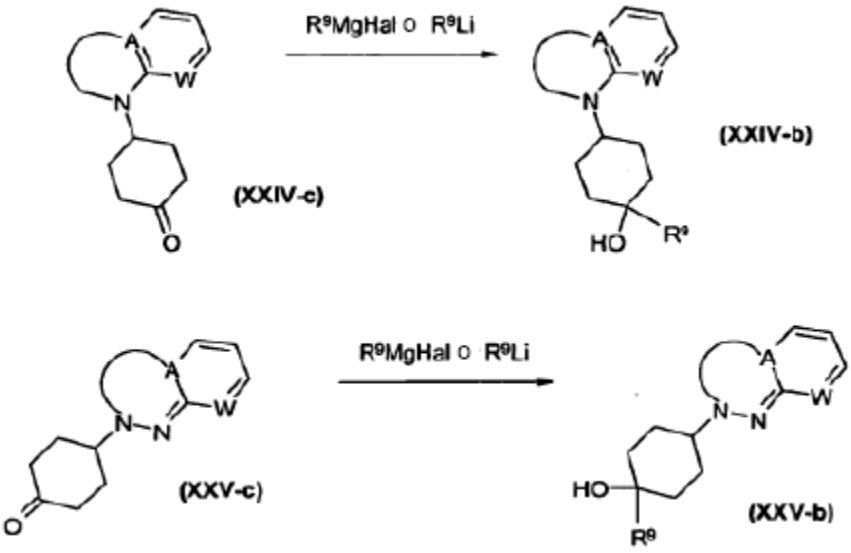
Esquema de reacción 23



Procedimiento experimental 24

Los intermedios de la fórmula (XXIV) o (XXV) en donde R^3 es 4-hidroxi-4-alquilciclohexan-1-ilo, denominados aquí (XXIV-b) o (XXV-b), se pueden preparar siguiendo procedimientos conocidos en la técnica haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (XXIV-c) o (XXV-c) con una fuente de alquilo organometálico tal como, por ejemplo, R^9MgHal o R^9Li, en donde Hal es un haluro. Esta reacción se muestra en el esquema de reacción (24). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente de reacción inerte tal como, por ejemplo, THF, éter dietílico o 1,4-dioxano. Típicamente, la mezcla se puede agitar de 1 a 48 h a una temperatura entre 0-100 ºC. En el esquema de reacción (24), todas las variables se definen como en la fórmula (I), halo puede ser cloro o bromo y R^9 es alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-7}.

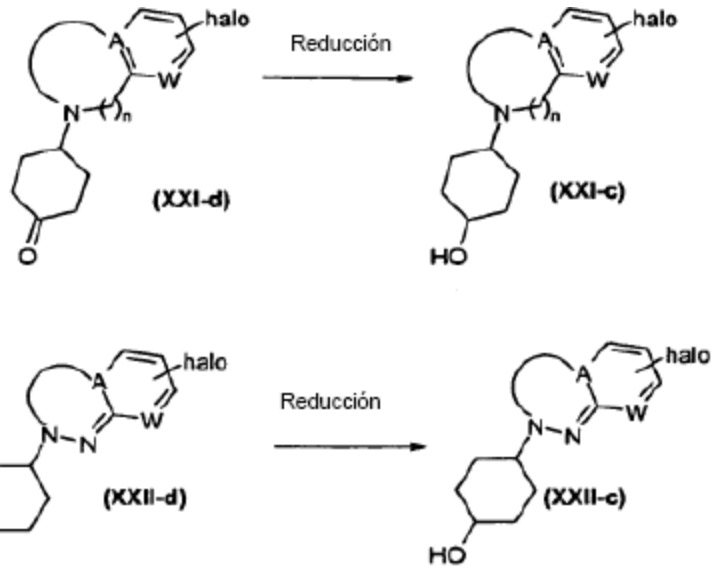
Esquema de reacción 24



Procedimiento experimental 25

Los intermedios de la fórmula (XXI) o (XXII) en donde R^3 es 4-hidroxi-ciclohexan-1-ilo, denominados aquí (XXI-c) o (XXII-c), se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (XXI-d) o (XXII-d) en condiciones reductoras que son conocidas por los expertos en la técnica. La reacción se ilustra en el esquema de reacción (25). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un agente reductor tal como, por ejemplo, borohidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol. La reacción se puede realizar a una temperatura adecuada, típicamente temperatura ambiente, durante un período de tiempo adecuado que permita la terminación de la reacción. En el esquema de reacción (25), todas las variables se definen como en la fórmula (I) y halo puede ser cloro, bromo o yodo.

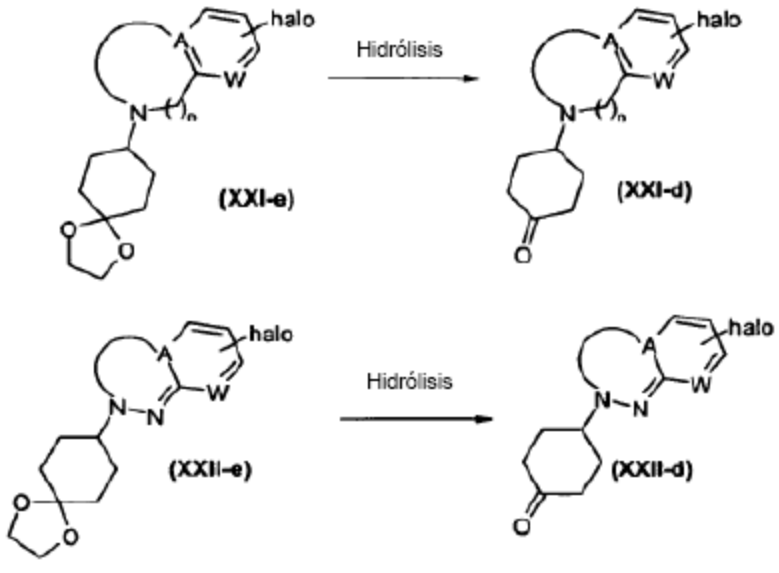
Esquema de reacción 25



Procedimiento experimental 26

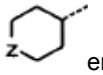
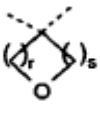
Los intermedios de la fórmula (XXI) y (XXII) en donde R^3 es 4-oxo-ciclohexan-1-ilo, denominados aquí (XXI-d) o (XXII-d), se pueden preparar sometiendo un intermedio acetal de la fórmula (XXI-e) o (XXII-e) a condiciones de desprotección adecuadas para la función carbonilo conocidas por los expertos en la técnica. Esta reacción se ilustra en el esquema de reacción (26). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un ácido tal como, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente de reacción adecuado tal como, por ejemplo, acetona. La reacción se puede realizar convenientemente bajo irradiación con microondas a una temperatura adecuada, típicamente a 100 ºC, durante un período de tiempo adecuado que permita la terminación de la reacción. En el esquema de reacción (26), todas las variables se definen como en la fórmula (I) y halo puede ser cloro, bromo o yodo.

Esquema de reacción 26



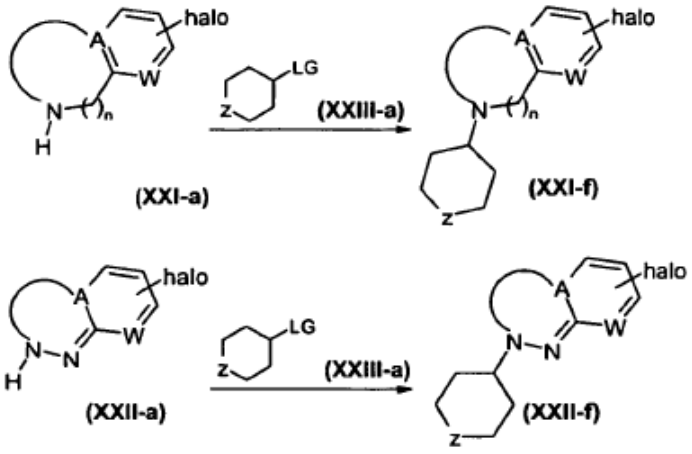
Procedimiento experimental 27

Los intermedios de la fórmula (XXI) o (XXII) en donde es un radical de la fórmula (a), (b), (c), (d) o (e) y R^3 es


en donde Z es –O-, 
,

o
y cada r y s es como se ha definido en la fórmula (I), denominados aquí (XXI-c) o (XXI'-c), se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (XXI) en donde
es un radical de la fórmula (a), (b), (c), (d) o (e) y R^3 es H, denominado aquí (XXI-f) o (XXI'-f) con un intermedio de la fórmula R^3-LG (XXIII) en donde R^3 es como se ha definido anteriormente, denominado aquí (XXIII-a) según el esquema de reacción (27). La reacción se puede llevar a cabo en condiciones de alquilación que son conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, en presencia de una base tal como, por ejemplo, hidróxido de potasio en un disolvente de reacción adecuado tal como, por ejemplo, dimetilsulfóxido. La reacción se puede realizar a una temperatura adecuada, típicamente a 60 ºC, durante un período de tiempo adecuado que permita la terminación de la reacción. En el esquema de reacción (27), todas las variables se definen como en la fórmula (I), LG es un grupo saliente adecuado para alquilación tal como por ejemplo, halo, tosilo, mesilo y halo puede ser cloro, bromo o yodo.

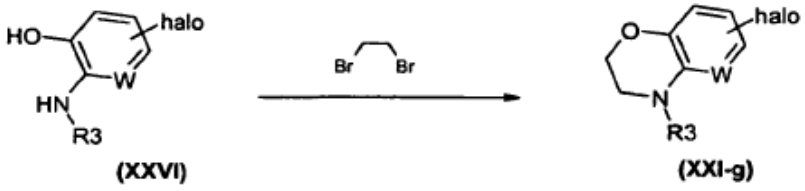
Esquema de reacción 27



Procedimiento experimental 28

Los intermedios de la fórmula (XXI) en donde
es un radical de la fórmula (d), denominados aquí (XXI-g), se pueden preparar haciendo reaccionar un derivado orto-aminofenol de la fórmula (XXVI) con 1,2-dibromoetano comercialmente disponible en condiciones de alquilación, tales como por ejemplo, llevando a cabo la reacción en presencia de una base tal como, por ejemplo, K_2CO_3 en un disolvente de reacción inerte adecuado tal como, por ejemplo, DMF. La reacción se puede llevar a cabo bajo irradiación con microondas a una temperatura adecuada, típicamente 180 ºC, durante un período de tiempo adecuado que permita la terminación de la reacción. En el esquema de reacción (28), todas las variables se definen como en la fórmula (I) y halo puede ser cloro, bromo o yodo.

Esquema de reacción 28

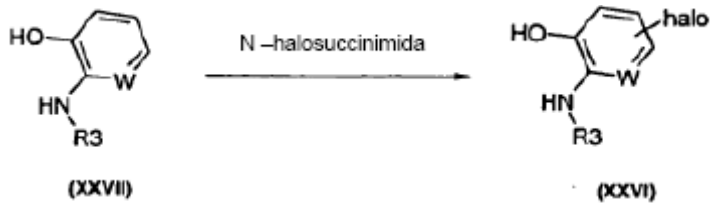


Procedimiento experimental 29

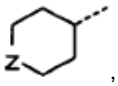
Los intermedios de la fórmula (XXVI), se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (XXVII) con una N-halosuccinimida tal como N-clorosuccinimida (NCS), N-bromosuccinimida (NBS), o N-yodosuccinimida

(NIS) según el esquema de reacción (29). Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente de reacción inerte adecuado tal como, por ejemplo, DMF, DCM o AcOH. La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente durante 1 a 24 h. En el esquema de reacción (29), todas las variables se definen como en la fórmula (I) y halo puede ser cloro, bromo o yodo.

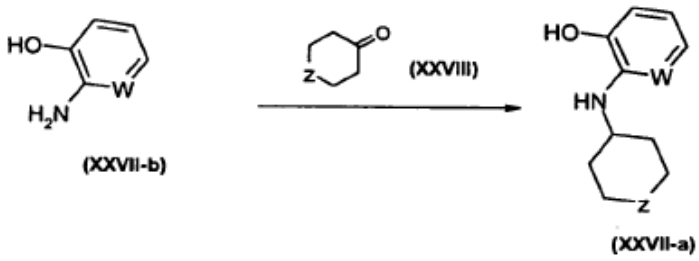
Esquema de reacción 29



Procedimiento experimental 30

Los intermedios de la fórmula (XXVII), en donde R^3 es  , denominados aquí (XXVII-a), se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de la fórmula (XVIII) en donde R^3 es H, denominado aquí (XXVII-b), con un derivado de cetona cíclica de la fórmula (XXVIII), en condiciones de aminación reductora conocidas por los expertos en la técnica. Esto se ilustra en el esquema de reacción (30). La reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente de reacción inerte adecuado tal como, por ejemplo, DCE, a una temperatura de reacción adecuada típicamente a temperatura ambiente durante un período de tiempo adecuado que permita la terminación de la reacción. En el esquema de reacción (30), todas las variables se definen como en la fórmula (I) y Z se define como en el procedimiento experimental (27).

Esquema de reacción 30



Los intermedios de las fórmulas (VI), (VII), (VIII), (XX), (XXII-a), (XXIII), (XXIII-a), (XXVII-b) y (XXVIII) están comercialmente disponibles o se pueden preparar según procedimientos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

Farmacología

Los compuestos proporcionados en esta invención son moduladores alostéricos positivos (PAMs) de los receptores metabotrópicos de glutamato, en particular son moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Los compuestos de la presente invención no parece que se unan al sitio de reconocimiento del glutamato, el sitio del ligando ortostérico, sino en su lugar a un sitio alostérico dentro de las siete regiones transmembranales del receptor. En presencia de glutamato o de un agonista de mGluR2, los compuestos de esta invención aumentan la respuesta del mGluR2. Se espera que los compuestos proporcionados en esta invención tengan sus efectos en el mGluR2 en virtud de su capacidad para aumentar la respuesta de tales receptores al glutamato o a los agonistas de mGluR2, aumentando la respuesta del receptor.

Como se usa aquí, el término "tratamiento" se pretende que se refiera a todos los procesos, en donde pueda haber una ralentización, interrupción, detención o parada de la evolución de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), a sus formas estereoisómeras y a las sales de adición de ácido o de base y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso como un medicamento.

La invención se refiere también al uso de un compuesto según la fórmula general (I), de sus formas estereoisómeras y de las sales de adición de ácido o de base y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, o de una composición farmacéutica según la invención para la fabricación de un medicamento.

La presente invención se refiere también a un compuesto según la fórmula general (I), a sus formas estereoisómeras y a las sales de adición de ácido o de base y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, o a una composición farmacéutica según la invención para uso en el tratamiento o prevención, en particular en el tratamiento, de una enfermedad en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR2, en particular sus moduladores alostéricos positivos.

La presente invención se refiere también al uso de un compuesto según la fórmula general (I), de sus formas estereoisómeras y de las sales de adición de ácido o de base y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, o de una composición farmacéutica según la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención, en particular para el tratamiento, de una enfermedad en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR2, en particular sus moduladores alostéricos positivos.

La presente invención se refiere también a un compuesto según la fórmula general (I), a sus formas estereoisómeras y a las sales de adición de ácido o de base y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, o a una composición farmacéutica según la invención para uso en el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción del riesgo de diferentes trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de glutamato en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos positivos de mGluR2.

También, la presente invención se refiere al uso de un compuesto según la fórmula general (I), de sus formas estereoisómeras y de las sales de adición de ácido o de base y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, o de una composición farmacéutica según la invención en la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de diferentes trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de glutamato en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos positivos de mGluR2.

En particular, los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato, incluyen una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como, por ejemplo, déficits cerebrales subsiguientes a cirugía cardíaca de by-pass e injertos, ictus, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismos de cabeza, hipoxia perinatal, parada cardíaca, daño neuronal hipoglucémico, demencia (incluyendo la demencia inducida por el SIDA), enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, daño ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos, espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad muscular incluyendo temblores, epilepsia, convulsiones, migraña (incluyendo dolor de cabeza con migraña), incontinencia urinaria, dependencia/abuso de sustancias, abstinencia de sustancias (incluyendo sustancias tales como, por ejemplo, opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, y trastorno obsesivo compulsivo), trastornos del estado de ánimo (incluyendo depresión, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, manía, trastornos bipolares, tales como manía bipolar), trastorno de estrés post-traumático, neuralgia del trigémino, pérdida de oído, tinnitus, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, dolor (incluyendo estados agudos y crónicos, dolor severo, dolor incoercible, dolor neuropático, y dolor post-traumático), disquinesia tardía, trastornos del sueño (incluyendo narcolepsia), trastorno de déficit de atención/hiperactividad, y trastorno de conducta.

En particular, la afección o enfermedad es un trastorno del sistema nervioso central seleccionado del grupo de trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, trastornos de personalidad, trastornos relacionados con sustancias, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos del estado de ánimo, migraña, epilepsia o trastornos convulsivos, trastornos de la infancia, trastornos cognitivos, neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia.

Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de ansiedad,, seleccionado del grupo de agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (GAD), trastorno mixto de ansiedad y depresión, trastorno obsesivo compulsivo (OCD), trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático (PTSD), fobia social y otras fobias.

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

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

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

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

Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno del estado de ánimo seleccionado del grupo de trastornos bipolares (I & II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor, depresión resistente a tratamiento, depresión bipolar, y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias.

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

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

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

Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo seleccionado del grupo de delirio, delirio persistente inducido 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, síntomas de comportamiento y psicológicos de la demencia, demencia persistente inducida por sustancias y deterioro cognitivo suave.

De los trastornos mencionados antes, es de particular importancia el tratamiento de las psicosis, tales como esquizofrenia, síntomas de comportamiento y psicológicos de la demencia, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, depresión bipolar, ansiedad, depresión, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés post-traumático, manía bipolar, abuso de sustancias y trastorno mixto de ansiedad y depresión.

De los trastornos mencionados antes, es de particular importancia el tratamiento de la ansiedad, esquizofrenia, migraña, depresión, y epilepsia

Actualmente, la cuarta edición del Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) de la Asociación Psiquiátrica Americana proporciona una herramienta de diagnóstico para la identificación de los trastornos descritos aquí. Los expertos en la técnica reconocerán que existen nomenclaturas, nosologías, y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos aquí, y que éstos evolucionan con el progreso médico y científico.

Por lo tanto, la invención se refiere también a un compuesto según la fórmula general (I), a sus formas estereoisómeras y a las sales de adición de ácido o de base y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, para el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en esta memoria.

La invención se refiere también a un compuesto según la fórmula general (I), a sus formas estereoisómeras y a las sales de adición de ácido o de base y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso en el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas aquí anteriormente.

La invención se refiere también a un compuesto según la fórmula general (I), a sus formas estereoisómeras y a las sales de adición de ácido o de base y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, para el tratamiento o prevención, en particular tratamiento, de una cualquiera de las enfermedades mencionadas aquí anteriormente.

La invención se refiere también al uso de un compuesto según la fórmula general (I), de sus formas estereoisómeras y de las sales de adición de ácido o de base y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en esta memoria.

La invención se refiere también al uso de un compuesto según la fórmula general (I), de sus formas estereoisómeras y de las sales de adición de ácido o de base y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas aquí anteriormente.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los mamíferos, preferiblemente a los seres humanos, para el tratamiento o prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas aquí anteriormente.

Se describe también un método para tratar a los animales de sangre caliente, incluyendo los seres humanos, que padecen una cualquiera de las enfermedades mencionadas aquí anteriormente, y un método para prevenir en los animales de sangre caliente, incluyendo los seres humanos, una cualquiera de las enfermedades mencionadas aquí anteriormente.

Dichos métodos comprenden la administración, esto es administración sistémica o tópica, preferiblemente la administración oral, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I), de una de sus formas estereoisómeras y de una de las sales de adición de ácido o solvato farmacéuticamente aceptables, a los animales de sangre caliente, incluyendo los seres humanos.

Por lo tanto, se describe también un método para la prevención y/o el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en esta memoria que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención a un paciente que lo necesite.

Los expertos en la técnica reconocerán que una cantidad terapéuticamente eficaz de los moduladores alostéricos positivos (PAMs) de la presente invención es la cantidad suficiente para modular la actividad del mGluR2 y que esta cantidad varía entre otros, dependiendo del tipo de enfermedad, de la concentración del compuesto en la formulación terapéutica, y del estado del paciente. En general, la cantidad de PAM a administrar como un agente terapéutico para tratar enfermedades en la que la modulación del mGluR2 es beneficiosa, tales como los trastornos descritos aquí, será determinada caso a caso por el médico.

En general, una dosis adecuada es la que produce una concentración del PAM en el sitio de tratamiento en el intervalo de 0,5 nM a 200 µM, y más usualmente de 5 nM a 50 µM. Para obtener estas concentraciones de tratamiento, probablemente se administrará a un paciente que necesite tratamiento una cantidad terapéutica eficaz diaria de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 2,5 mg/kg de peso corporal, aún más preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto según la presente invención, denominado también aquí ingrediente activo, que se requiere para alcanzar un efecto terapéutico, naturalmente variará caso a caso, variará con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y estado del receptor, y el particular trastorno o enfermedad a tratar. Un método de tratamiento puede incluir también administrar el ingrediente activo en un régimen de entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento los compuestos según la invención se formulan preferiblemente antes de la admisión. Como se describe aquí más adelante, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan por procedimientos conocidos utilizando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles.

Puesto que tales moduladores alostéricos positivos de mGluR2, incluyendo los compuestos de la fórmula (I), aumentan la respuesta de mGluR2 al glutamato, es una ventaja que los presentes métodos utilicen el glutamato endógeno.

Puesto que los moduladores alostéricos positivos de mGluR2, incluyendo los compuestos de la fórmula (I), aumentan la respuesta de mGluR2 a los agonistas, se entiende que la presente invención se extienda al tratamiento de los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato, mediante la administración de una cantidad eficaz de un modulador alostérico positivo de mGluR2, incluyendo los compuestos de la fórmula (I), en combinación con un agonista de mGluR2. Los ejemplos de agonistas de mGluR2 incluyen, por ejemplo, LY-379268; DCG-IV; LY-354740; LY-404039; LY-544344; LY-2140023; LY-181837; LY-389795; LY-446433; LY-450477; talaglumetad; MGS0028; MGS0039; (-)-2-oxa-4-aminobiciclo[3.1.0]hexano-4,6-dicarboxilato; ácido (+)-4-amino-2-sulfonilbiciclo[3.1.0]hexano-4,6-dicarboxílico; ácido (+)-2-amino-4-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 1S,2R,5S,6S-2-amino-6-fluoro-4-oxobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 1S,2R,4S,5S,6S-2-amino-6-fluoro-4-hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 1S,2R,3R,5S,6S-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 1S,2R,3S,5S,6S-2-amino-6-fluoro-3-hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido (+)-4-amino-2-sulfonilbiciclo[3.1.0]hexano-4,6-dicarboxílico; ácido (+)-2-amino-4-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 1S,2R,5S,6S-2-amino-6-fluoro-4-oxobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 1S,2R,4S,5S,6S-2-amino-6-fluoro-4-hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 1S,2R,3R,5S,6S-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; o ácido 1S,2R,3S,5S,6S-2-amino-6-fluoro-3-hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico. Más preferiblemente, los agonistas de mGluR2 incluyen LY-379268; DCG-IV; LY-354740; LY-404039; LY-544344; o LY-2140023.

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

Composiciones farmacéuticas

La presente invención proporciona también composiciones para prevenir o tratar enfermedades en las que la modulación del receptor mGluR2 es beneficiosa, tales como los trastornos descritos aquí. Aunque es posible que el ingrediente activo sea administrado solo, es preferible que se presente como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención, en particular un compuesto según la fórmula (I), una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus solvatos o una de sus formas estereoquímicamente isómeras. El vehículo o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no ser perjudicial para los receptores del mismo.

Los compuestos según la invención, en particular los compuestos según la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los solvatos y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de ellos se pueden formular en diferentes formas farmacéuticas con fines de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones usualmente empleadas para la administración sistémica de los fármacos.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden preparar por cualquier método bien conocido por los expertos en la técnica de farmacia, por ejemplo, utilizando métodos tales como los descritos en Gennaro *et al.* Remington's Pharmaceutical Sciences (18^{th} ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente la Parte 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal, como ingrediente activo, se combina en una mezcla íntima con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, cuyo vehículo o diluyente puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Es deseable que estas composiciones farmacéuticas se presenten en una forma farmacéutica unitaria adecuada, en particular, para administración oral, tópica, rectal o percutánea, por inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, para preparar las composiciones en una forma farmacéutica oral, se pueden emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o excipientes 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 farmacéuticas unitarias orales más ventajosas en cuyo caso se emplean obviamente excipientes farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo comprenderá usualmente agua, al menos en su mayor parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, tensioactivos, para ayudar a la solubilidad. Las soluciones inyectables, por ejemplo se pueden preparar de modo que el vehículo comprenda solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. Se pueden preparar también suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen las preparaciones en forma sólida que se destinan a convertirse, inmediatamente antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente que aumenta la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en menores proporciones, cuyos aditivos no introducen ningún efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varios modos, p.ej., como un parche transdérmico, como *spot-on*, como una pomada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas antes en una forma farmacéutica unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosis. Una forma farmacéutica unitaria como se usa aquí se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Son ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias los comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, sellos, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, cucharaditas, cucharadas, y múltiples segregados de las mismas.

Puesto que los compuestos según la invención son compuestos que se pueden administrar oralmente, son especialmente ventajosas las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos auxiliares para administración oral.

Con el fin de aumentar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de la fórmula (I) en las composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplea α -, β- o γ-ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, p.ej. 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina o sulfobutil-β-ciclodextrina. También los co-

disolventes tales como alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos según la invención en las composiciones farmacéuticas.

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

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

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

Los siguientes ejemplos se destinan a ilustrar pero no a limitar el alcance de la presente invención.

Química

En los siguientes ejemplos se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de esta invención. A menos que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional.

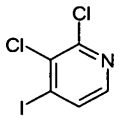
De aquí en adelante, "CI" significa ionización química; "DAD" significa detector de fotodiodos en serie; "THF" significa tetrahidrofurano; "DMF" significa N,N-dimetilformamida; "EtOAc" significa acetato de etilo; “DCM” significa diclorometano; “DCE” significa dicloroetano; “BINAP” significa 1,1’-[1,1’-binaftalen]2,2’-diilbis[1,1-difenil-fosfina]; “DBU” significa 1,8-diaza-7-biciclo[5.4.0]undeceno; "l" o "L" significa litro; "LRMS" significa espectrometría de masas de baja resolución; "HRMS" significa espectrometría de masas de alta resolución; “NH_4Ac” significa acetato de amonio; "NH_4OH" significa hidróxido de amonio; "$NaHCO_3$" significa hidrogenocarbonato de sodio; "Et_2O" significa éter dietílico; “DIPE” significa diisopropiléter; "$MgSO_4$” significa sulfato de magnesio; "EtOH" significa etanol; “Na_2SO_4" significa sulfato de sodio; "CH_3CN" significa acetonitrilo; "NaH" significa hidruro de sodio; "MeOH" significa metanol; "NH_3" significa amoníaco; "$Na_2S_2O_3$" significa tiosulfato de sodio; "AcOH" significa ácido acético; "p.f." significa punto de fusión; "min" significa minutos; "h" significa horas; "s" significa segundos; "Et_3N" o "TEA" significa trietilamina; "ES" significa electronebulización; "TOF" significa tiempo de vuelo; “NH4Cl” significa cloruro de amonio; "K_2CO_3" significa carbonato de potasio; "$Pd(PPh_3)_4$" significa tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0); “S-Phos” significa 2-diciclohexilfosfino-2’,6’-dimetoxibifenilo.

Las reacciones asistidas por microondas se realizaron en un reactor de modo único: reactor de microondas Initiator™ Sixty EXP (Biotage AB), o en un reactor multimodo: MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.).

La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó sobre placas de gel de sílice 60 F254 (Merck) utilizando disolventes grado reactivo. La cromatografía rápida en columna se realizó sobre gel de sílice, tamaño de partícula 60 Å, malla = 230-400 (Merck) utilizando técnicas estándar. Se realizó la cromatografía rápida en columna utilizando cartuchos listos para conectar de Merck, sobre gel de sílice irregular, tamaño de partícula 15-40 µm (columnas rápidas de un solo uso de fase normal) en un sistema SPOT o FLASH de Armen Instrument.

Descripción 1

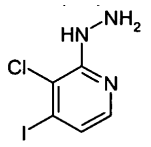
2,3-Dicloro-4-yodo-piridina (D1)



A una solución de n-butil-litio (27,6 ml, 69 mmol, 2,5 M en hexano) en Et_2O seco (150 ml) enfriada a -78 ºC, en atmósfera de nitrógeno, se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (11,64 ml, 69 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 ºC durante 10 min, y después se le añadió gota a gota una solución de 2,3-dicloropiridina (10 g, 67,57 mmol) en THF seco (75 ml). Se agitó la mezcla a -78 ºC durante 30 min y después se añadió una solución de yodo (25,38 g, 100 mmol) en THF seco (75 ml). Se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se sofocó con $Na_2S_2O_3$ (solución acuosa saturada) y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con $NaHCO_3$ (solución acuosa saturada), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. El residuo crudo se precipitó con heptano, se separó por filtración y se concentró para dar el compuesto intermedio D1 (8,21 g, 44 %) como un sólido crema pálido.

Descripción 2

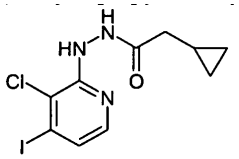
(3-Cloro-4-yodo-piridin-2-il)-hidrazina (D2)



A una solución de compuesto D1 (8 g, 29,21 mmol) en 1,4-dioxano (450 ml), se añadió monohidrato de hidrazina (14,169 ml, 175,255 mmol). Se calentó la mezcla de reacción en un tubo sellado a 70 ºC durante 16 h. Después de enfriar, se añadió NH_4OH (solución acuosa al 32 %) y la mezcla resultante se concentró a vacío. Se recogió el residuo sólido blanco así obtenido en EtOH para obtener una suspensión que se calentó y se filtró. Se enfrió el filtrado y el precipitado así obtenido se separó por filtración. El filtrado resultante se concentró a vacío para dar el compuesto intermedio D2 (2,67 g, 52 %) como un sólido blanco.

Descripción 3

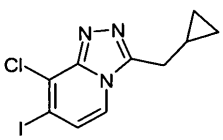
N-(3-cloro-4-yodo-piridin-2-il)-2-ciclopropilacetohidrazida (D3)



A una solución de compuesto D2 (0,73 g, 2,709 mmol) en DCM seco (8 ml), enfriada a 0 ºC, se añadieron Et_3N (0,562 ml, 4,064 mmol) y cloruro de ciclopropil-acetilo (0,385 g, 3,251 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió entonces a esta mezcla $NaHCO_3$ (solución acuosa saturada). La solución resultante se extrajo entonces con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío para dar el compuesto intermedio D3 (0,94 g, 99 %).

Descripción 4

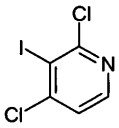
8-Cloro-3-ciclopropilmetil-7-yodo-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina (D4)



Se calentó el compuesto D3 (0,74 g, 2,389 mmol) a 160 ºC durante 40 min. Después de enfriar, se trituró la goma de color pardo con DIPE dando el compuesto intermedio D4 (0,74 g, 93 %), que se usó sin purificación adicional.

Descripción 5

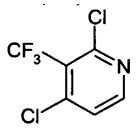
2,4-Dicloro-3-yodo-piridina (D5)



A una solución de 2,4-dicloropiridina (5,2 g, 35,137 mmol) y DIPEA (3,911 g, 38,651 mmol) en THF seco (40 ml) enfriada a -78 ºC en atmósfera de nitrógeno, se añadió n-butil-litio (24,157 ml, 38,651 mmol, 1,6 M en hexano) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción resultante a -78 ºC durante 45 min y después se añadió gota a gota una solución de yodo (9,81 g, 38,651 mmol) en THF seco (20 ml). Se agitó la mezcla a -78 ºC durante 1 h. Se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se sofocó con NH_4Cl (solución acuosa saturada) y $Na_2S_2O_3$ (solución acuosa saturada). Se separaron los extractos orgánicos reunidos, se lavaron con $NaHCO_3$ (solución acuosa saturada), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; heptano/DCM hasta 20 %, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D5 (7,8 g, 81 %).

Descripción 6

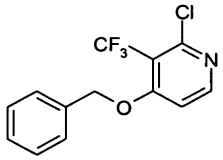
2,4-Dicloro-3-trifluorometil-piridina (D6)



A una mezcla de compuesto D5 (2 g, 7,302 mmol) en DMF (50 ml), se añadieron éster metílico del ácido fluorosulfonil-difluoro-acético (1,858 ml, 14,605 mmol) [C.A.S. 680-15-9] y yoduro de cobre(I) (2,796 g, 14,605 mmol). Se calentó la mezcla de reacción en un tubo sellado a 100 ºC durante 5 h. Después de enfriar, se evaporó el disolvente a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D6 (1,5 g, 95 %).

Descripción 7

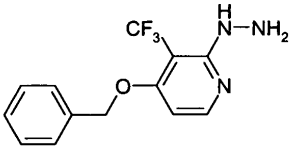
4-Benciloxi-3-trifluorometil-2-cloro-piridina (D7)



A una suspensión de NaH (0,487 g, 12,732 mmol, al 60 % en aceite mineral) en DMF (50 ml) enfriada a 0 ºC, se añadió alcohol bencílico (1,262 ml, 12,2 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 2 min. Después, se añadió el compuesto intermedio D6 (2,5 g, 11,575 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se sofocó con agua la mezcla de reacción y se extrajo con Et_2O. Se separó la capa orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; heptano/DCM en gradiente, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D7 (1,1 g, 33 %).

Descripción 8

(4-Benciloxi-3-trifluorometil-piridin-2-il)-hidrazina (D8)

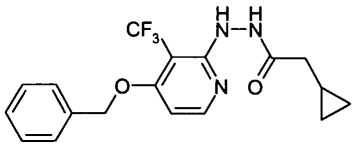


A una suspensión de compuesto D7 (1,09 g, 3,789 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml), se añadió monohidrato de hidrazina (3,676 ml, 75,78 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 160 ºC bajo irradiación con microondas durante 30 min.

Después de enfriar, se concentró la solución resultante a vacío. Se disolvió el residuo así obtenido en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ (solución acuosa saturada). Se separó la capa orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para dar el compuesto intermedio D8 (0,890 g, 83 %) como un sólido blanco.

Descripción 9

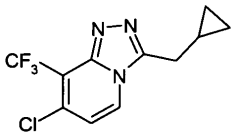
N'-(4-benciloxi-3-trifluorometil-piridin-2-il)-2-ciclopropilacetohidrazida (D9)



A una solución de compuesto D8 (0,890 g, 3,142 mmol) en DCM seco (3 ml), se añadieron Et_3N (0,653 ml, 4,713 mmol) y cloruro de ciclopropil-acetilo [C.A.S. 543222-65-5] (0,373 g, 3,142 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 ºC durante 20 min, después se concentró a vacío para dar el compuesto intermedio D9 (1,1 g, 96 %), que se usó sin purificación adicional.

Descripción 10

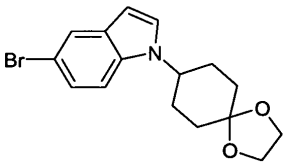
7-Cloro-8-trifluorometil-3-ciclopropilmetil-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina (D10)



Una mezcla de compuesto D9 (1,14 g, 1,872 mmol) y oxicloruro de fósforo(V) (0,349 g, 3,744 mmol) en CH_3CN (10 ml) se calentó a 150 ºC bajo irradiación con microondas durante 10 min. Después de enfriamiento, se diluyó la mezcla de reacción resultante con DCM y se lavó con $NaHCO_3$ (solución acuosa saturada), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/solución 7 M de NH_3 en MeOH hasta 20 %, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D10 (0,261 g, 51%) como un sólido blanco.

Descripción 11

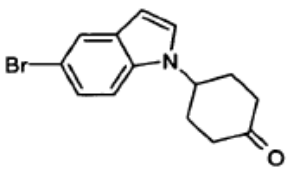
5-Bromo-1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1H-indol (D11)



Se agitó a 80 ºC durante 6 h, una mezcla de 5-bromoindol (8,472 g, 43,216 mmol), [CAS: 10075-50-0]), ácido tolueno-4-sulfónico, 1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il-éster (13,5 g, 43,216 mmol) [C.A.S. 23551-05-9]; (preparado según el procedimiento descrito en *J. Chem. Soc, Perkin Trans*. 1 **2002**, *20*, 2251-2255) e hidróxido de potasio pulverizado (13,239 g, 235,958 mmol) en DMSO (300 ml). A continuación, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo-agua. La mezcla acuosa resultante se extrajo con Et_2O, se secó (Na_2SO_4), y los productos volátiles se evaporaron a vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/heptano 1:1, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D11 (2,897 g, 19,93 %) como un sólido blanco.

Descripción 12

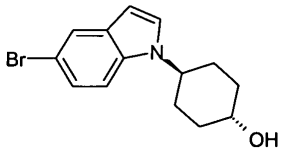
4-(5-Bromo-indol-1-il)-ciclohexanona (D12)



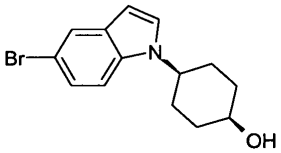
Una mezcla de intermedio D11 (24 g, 71,38 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (0,679 mg, 3,569 mmol) en agua (72 ml) y acetona (168 ml) se calentó a 100 ºC bajo irradiación con microondas durante 15 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se lavó con $NaHCO_3$ (solución acuosa saturada), se secó (Na_2SO_4), y se evaporó el disolvente a vacío. Se trituró el residuo con una mezcla de Et_2O (100 ml)/acetona (30 ml). Se separó el sólido por filtración y se concentró el filtrado a vacío para dar el compuesto intermedio D12 (18,13 g, 73 %) como un aceite amarillo.

Descripción 13

4-(5-Bromo-indol-1-il)-ciclohexanol (D13)



trans-D13

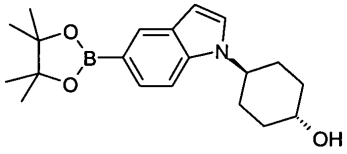


cis-D13

A una mezcla de intermedio D12 (2,074 g, 7,098 mmol) en MeOH (50 ml) agitada a 0 ºC, se añadió borohidruro de sodio (62,198 mg, 1,644 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura ambiente y después se agitó durante 1 h. A continuación, se concentró la mezcla a vacío y se disolvió el residuo en DCM. Se lavó esta solución con NH_4Cl (solución acuosa saturada). Se separó la capa orgánica, se secó (Na_2SO_4), y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice; EtOAc/heptano en gradiente de 0:100 a 30:70, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío para dar el compuesto intermedio *trans*-D13 (1,809 g, 86,6 %) y el compuesto intermedio *cis*-D13 (0,110 g, 5,27 %).

Descripción *trans*-14

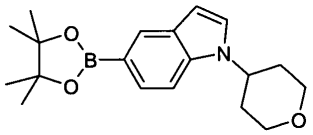
trans-4-[5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indol-1-il]-ciclohexanol (*trans*-D14)



A una solución de intermedio *trans*-D13 (0,300 g, 1,02 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y DMF (2 ml), se añadieron bis(pinacolato)diboro (0,829 g, 3,263 mmol) y acetato de potasio (0,300 g, 3,059 mmol). Se hizo burbujear una corriente de nitrógeno a través de la mezcla y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio(II) con DCM (1:1) (0,0374 g, 0,051 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 160 ºC bajo irradiación con microondas durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas. Se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: DCM/EtOAc en gradiente de 100:0 a 60:40). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío para dar el compuesto intermedio *trans*-D14 (0,260 g, 74,6 %).

Descripción 15

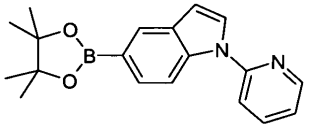
1-(Tetrahidro-piran-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (D15)



A una solución de 5-bromo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-indol [C.A.S. 954387-14-5] (0,380 g, 1,356 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), se añadieron bis(pinacolato)diboro (0,482 g, 1,899 mmol) y acetato de potasio (0,399 g, 4,069 mmol). Se hizo burbujear una corriente de nitrógeno a través de la mezcla y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio(II) con DCM (1:1) (0,0597 g, 0,0814 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 95 ºC durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. Se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío para dar el compuesto intermedio D15 (0,312 g, 74,6 %) como un sólido blanco.

Descripción 16

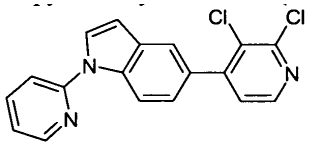
1-Piridin-2-il-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (D16)



A una solución de 5-bromo-1-piridin-2-il-1H-indol [CA.S. 504424-71-9] (1,73 g, 6,334 mmol) en DMSO (13 ml), se añadieron bis(pinacolato)diboro (0,482 g, 1,899 mmol) y acetato de potasio (1,865 g, 19,002 mmol). Se hizo burbujear una corriente de nitrógeno a través de la mezcla y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio(II) con DCM (1:1) (0,139 g, 0,19 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 110 ºC durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se recargó la mezcla de reacción con complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio(II) con DCM (1:1) (0,280 g) y se agitó a 110 ºC durante 2 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. Se lavó el filtrado con agua y NaCl (solución acuosa saturada). Se separó la capa orgánica, se secó (Na_2SO_4), y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: heptano/EtOAc 9:1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío para dar el compuesto intermedio D16 (0,868 g, 42,8 %) como un sólido blanco.

Descripción 17

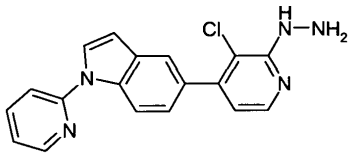
5-(2,3-Dicloro-piridin-4-il)-1-piridin-2-il-1H-indol (D17)



A una mezcla del compuesto intermedio D1 (0,5 g, 1,826 mmol) en 1,4-dioxano (11,25 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron el compuesto intermedio D16 (0,684 g, 2,136 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,105 g, 0,0913 mmol) y $NaHCO_3$ (3,75 ml, solución acuosa saturada). Se calentó la mezcla de reacción a 150 ºC bajo irradiación con microondas durante 5 min. Después de enfriar, se filtró la mezcla a través de un lecho de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua y NaCl (solución acuosa saturada). Se separó la capa orgánica, se secó (Na_2SO_4), y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: heptano/EtOAc hasta 20 %). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío para dar el compuesto intermedio D17 (0,489 g, 79 %).

Descripción 18

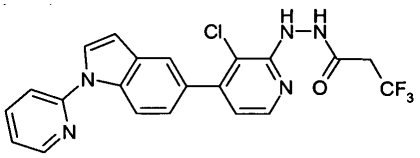
[3-Cloro-4-(1-piridin-2-il-1H-indol-5-il)-piridin-2-il]-hidrazina (D18)



A una solución del compuesto intermedio D17 (0,489 g, 1,438 mmol) en EtOH (4 ml), se añadió monohidrato de hidrazina (2,537 ml, 28,765 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 90 ºC durante 16 horas. Entonces, después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se recargó con monohidrato de hidrazina (2,5 ml) y se calentó de nuevo a 100 ºC durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado que se desarrolló se recogió y se lavó con agua, EtOH y DIPE para dar el compuesto intermedio D18 (0,388 g, 80 %) como un sólido blanco. Punto de fusión: 173,3 °C.

Descripción 19

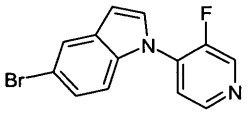
2-[3-Cloro-4-[1-(2-piridinil)-1H-indol-5-il]-2-piridinil]hidrazida del ácido 3,3,3-trifluoropropiónico (D19)



A una solución del compuesto intermedio D18 (0,388 g, 1,155 mmol) en DCM seco (8 ml) a 0 ºC, se añadieron trietilamina (0,126 ml, 0,902 mmol) y cloruro de 3,3,3-trifluoro-propionilo [C.A.S. 41463-83-6] (0,203 g, 1,387 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se añadió trietilamina adicional (0,22 ml) y se agitó adicionalmente la mezcla durante 2 horas. Se lavó entonces la mezcla con $NaHCO_3$ (solución acuosa saturada), se separó la capa orgánica, se secó (Na_2SO_4), y se evaporó el disolvente a vacío para dar el compuesto intermedio D19 (0,46 g, 66 %), que se usó sin purificación adicional.

Descripción 20

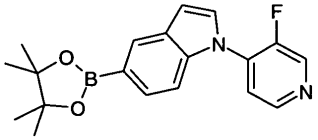
5-Bromo-1-(3-fluoro-piridin-4-il)-1H-indol (D20)



Se disolvió en DMF (16 ml) 5-bromo-1H-indol [CA.S. 10075-50-0] (2 g, 10,202 mmol). Se hizo burbujear una corriente de nitrógeno a través de la mezcla y después se añadieron 3-fluoro-4-yodopiridina [CA.S. 22282-75-3] (2,502 g, 11,222 mmol), cloruro de litio (0,432 g, 10,202 mmol), yoduro de cobre(I) (0,0195 g, 0,102 mmol) y K_2CO_3 (4,23 g, 30,605 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 120 ºC durante 2 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, se recargó la mezcla de reacción con cloruro de litio (0,100 g) y yoduro de cobre(I) (0,010) y se agitó a 120 ºC durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se lavó la mezcla de reacción con NH_3 (solución acuosa saturada) y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4), y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: heptano/EtOAc hasta 15 %). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío para dar el compuesto intermedio D20 (1,37 g, 46 %).

Descripción 21

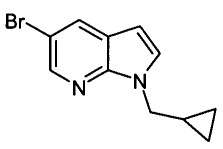
1-(3-Fluoro-piridin-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (D21)



A una solución del compuesto intermedio D20 (1,3 g, 4,465 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,701 g, 6,698 mmol) y acetato de potasio (1,315 g, 13,396 mmol). Se hizo burbujear una corriente de nitrógeno a través de la mezcla y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio(II) con DCM (1:1) (0,197 g, 0,268 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 95 ºC durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se recargó la mezcla de reacción con bis(pinacolato)diboro (0,100 g) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio(II) con DCM (1:1) (0,05 g) y se agitó a 95 ºC durante 2 días por la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se lavó con DCM. Se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: heptano/EtOAc hasta 4 %). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío para dar el compuesto intermedio D21 (1,18 g, 78 %).

Descripción 22

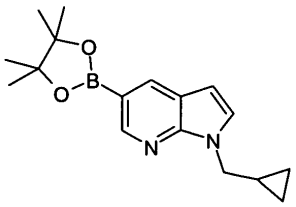
5-Bromo-1-ciclopropilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (D22)



A una solución de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina [CA.S. 183208-35-7] (0,95 g, 4,821 mmol) en DMF (8 ml) enfriada a 0 ºC, se añadió en porciones NaH (0,289 g, 7,232 mmol, al 60 % en aceite mineral). Se agitó la mezcla resultante durante 15 min., y después, se añadió bromuro de ciclopropilmetilo [CA.S. 7051-34-5] (0,716 g, 5,304 mmol). Se calentó gradualmente la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se recargó la mezcla de reacción con bromuro de ciclopropilmetilo (0,430 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se sofocó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para dar el compuesto intermedio D22 (1,2 g, 99 %).

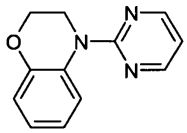
Descripción 23

1-Ciclopropilmetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (D23)



A una solución del compuesto intermedio D22 (1,2 g, 4,778 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,82 g, 7,168 mmol) y acetato de potasio (1,407 g, 14,335 mmol). Se hizo burbujear una corriente de nitrógeno a través de la mezcla y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio(II) con DCM (1:1) (0,21 g, 0,287 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 95 ºC durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se lavó con DCM. Se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: heptano/EtOAc hasta 3 %). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío para dar el compuesto intermedio D23 (1,02 g, 71 %).

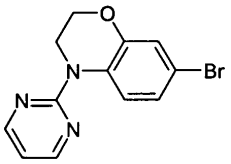
Descripción 244-Pirimidin-2-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (D24)



Se hizo burbujear una corriente de nitrógeno a través de una mezcla de 2-cloropirimidina (1 g, 8,731 mmol), y acetato de potasio (0,098 g, 0,437 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (0,407 g, 0,655 mmol) y Cs_2CO_3 (5,689 g, 17,462 mmol). Después, se añadió 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazino [CA.S. 5735-53-5] (1,77 g, 13,097 mmol) en THF (0,5 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 110 ºC bajo irradiación con microondas durante 10 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se lavó la mezcla de reacción con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4), y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: DCM/heptano hasta 20 %). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío para dar el compuesto intermedio D24 (1,9 g, 81 %).

Descripción 25

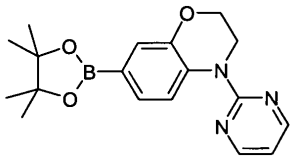
7-Bromo-4-pirimidin-2-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (D25)



A una solución del compuesto intermedio D24 (1,67 g, 7,832 mmol) en DMF (10 ml) se añadió N-bromosuccinimida (1,533 g, 8,615 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 180 ºC bajo irradiación con microondas durante 20 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se recargó la mezcla de reacción con N-bromosuccinimida (1,53 g) y se calentó a 180 ºC bajo irradiación con microondas durante 20 min. Después de enfriar, se lavó la mezcla de reacción con $NaHCO_3$ (solución acuosa saturada) y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó el disolvente a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; heptano/DCM/EtOAc de 100/0 hasta 40/60, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio D25 (1,2 g, 52 %) como un aceite naranja.

Descripción 26

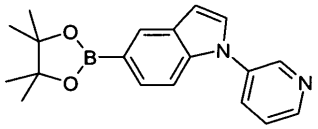
4-Pirimidin-2-il-7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (D26)



A una solución del compuesto intermedio D25 (1,1 g, 3,765 mmol) en 1,4-dioxano (14 ml), se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,434 g, 5,648 mmol) y acetato de potasio (1,109 g, 11,296 mmol). Se hizo burbujear una corriente de nitrógeno a través de la mezcla y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio(II) con DCM (1:1) (0,138 g, 0,188 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 100 ºC durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. Se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío para dar el compuesto intermedio D26 (1,11 g, 86 %) como un aceite amarillo pálido que se solidificó en reposo.

Descripción 27

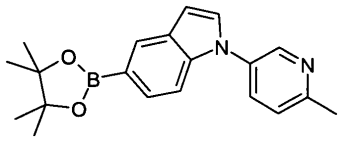
1-Piridin-3-il-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (D27)



A una solución de 5-bromo-1-piridin-3-il-1H-indol [CA.S. 95519-86-1] (1,1 g, 4,027 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml), se añadieron bis(pinacolato)diboro (0,125 g, 4,43 mmol) y acetato de potasio (1,186 g, 12,082 mmol). Se hizo burbujear una corriente de nitrógeno a través de la mezcla y después se añadió el complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio(II) con DCM (1:1) (0,177 g, 0,242 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 90 ºC durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se lavó con 1,4-dioxano y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: heptano/EtOAc de 100/0 a 85/15). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío para dar el compuesto intermedio D27 (0,96 g, 74 %) como un sólido blanco.

Descripción 28

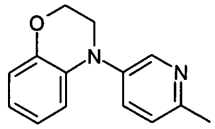
1-(2-Metilpiridin-5-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (D28)



A una solución en agitación de 5-bromo-1-(2-metil-5-piridin-3-il-1H-indol [CA.S. 504424-81-1] (2 g, 6,965 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,946 g, 7,661 mmol) y acetato de potasio (2,051 g, 20,894 mmol). Se hizo burbujear una corriente de nitrógeno a través de la mezcla y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio(II) con DCM (1:1) (0,307 g, 0,418 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 90 ºC durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se lavó con 1,4-dioxano y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: heptano/EtOAc de 100/0 a 85/15). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío para dar el compuesto intermedio D28 (1,025 g, 44 %).

Descripción 29

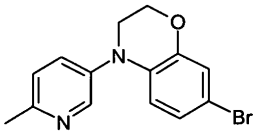
4-(6-Metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (D29)



Se hizo burbujear una corriente de nitrógeno a través de una mezcla de 5-bromo-2-metilpiridina (3,818 g, 22,195 mmol) en tolueno (28 ml), y después se añadieron, ^{t}BuONa (6,186 g, 64,365 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,615 g, 1,11 mmol), bis(dibencilidenoacetonato)paladio (0,383 g, 0,666 mmol) y 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazino [CA.S. 5735-53-5] (1,77 g, 13,097 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 80 ºC durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. Se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: DCM/EtOAc de 100/0 a 80/10). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío para dar el compuesto intermedio D29 (3,812 g, 75 %) como un aceite amarillo.

Descripción 30

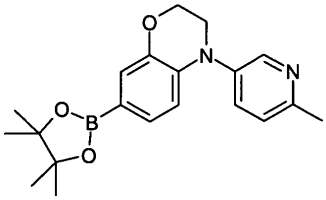
7-Bromo-4-(6-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (D30)



A una solución del compuesto intermedio D29 (3,756 g, 16,559 mmol) en DMF (50 ml) se añadió N-bromosuccinimida (3,25 g, 18,259 mmol). Se lavó la mezcla de reacción con $NaHCO_3$ (solución acuosa saturada) y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó el disolvente a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/AcOEt hasta 3 %, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D30 (4,58 g, 90 % como un aceite amarillo.

Descripción 31

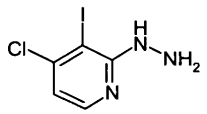
4-(6-Metil-piridin-3-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (D31)



A una solución del compuesto intermedio D30 (4,58 g, 15,008 mmol) en 1,4-dioxano (28 ml), se añadieron bis(pinacolato)diboro (4,192 g, 16,509 mmol) y acetato de potasio (2,209 g, 22,512 mmol). Se hizo burbujear una corriente de nitrógeno a través de la mezcla y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio(II) con DCM (1:1) (0,551 g, 0,75 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 100 ºC durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se lavó con 1,4-dioxano. Se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: DCM/EtOAc hasta 50 %). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío para dar el compuesto intermedio D31 (5,23 g, 98 %)

Descripción 32

(4-Cloro-3-yodo-piridin-2-il)-hidrazina (D32)

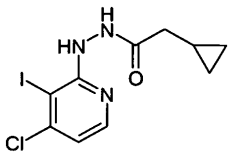


A una solución de 2,4-dicloro-3-yodopiridina [CAS 343781-36-3] (4,7 g, 17,16 mmol) en 1,4-dioxano (240 ml), se añadió monohidrato de hidrazina (5,096 ml, 102,962 mmol). Se calentó la mezcla de reacción en un tubo sellado a 80 ºC durante 16 h. Después de enfriar, se concentró el disolvente a vacío. El residuo blanco sólido así obtenido se

disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ (solución acuosa saturada). Se separó la capa orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. Se lavó el residuo con Et_2O. Se desechó el sólido así obtenido. Se concentraron las aguas madres a vacío para dar el compuesto intermedio D32 (2,31 g, 49 %).

Descripción 33

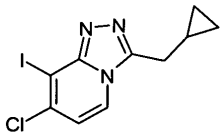
N'-(4-cloro-3-yodo-piridin-2-il)-2-ciclopropilcetohidrazida (D33)



A una solución del compuesto intermedio D32 (3,46 g, 12,84 mmol) en DCM seco (40 ml), enfriada a 0 ºC, se añadieron Et_3N (3,553 ml, 25,68 mmol) y cloruro de 2-ciclopropil-acetilo (1,827 g, 15,408 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió entonces a esta mezcla $NaHCO_3$ (solución acuosa saturada). Se separó la capa orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para dar el compuesto intermedio D33 (4,5 g, 99 %).

Descripción 34

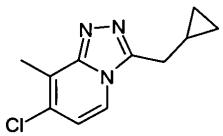
7-Cloro-3-ciclopropilmetil-8-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (D34)



Se calentó el compuesto intermedio D33 (13,5 g, 38,399 mmol) a 160 ºC durante 2 h. Después de enfriar, se purificó la goma de color pardo por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/EtOAc de 100/0 hasta 50/50, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D34 (7 g, 54 %) como un sólido amarillo. Punto de fusión: 246,7 ºC

Descripción 35

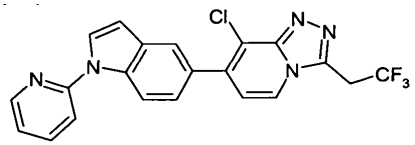
7-Cloro-3-ciclopropilmetil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (D35)



A una mezcla del compuesto intermedio D34 (0,600 g, 1,799 mmol) en tolueno (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron ácido metilborónico (0,538 g, 8,994 mmol), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina; S-Phos (0,171 g, 0,36 mmol), acetato de paladio(II) (0,0410 g, 0,18 mmol) y K_2CO_3 (0,745 g, 5,396 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 100 ºC durante la noche. Después de enfriar, se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con agua. Se separó la capa orgánica y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/EtOAc de 100/0 a 20/80, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D35 (0,105 g, 24 %) como un sólido crema.

Ejemplo 1

8-Cloro-7,8-dihidro-7-[1-(2-piridinil)-1H-indol-5-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina (E1)

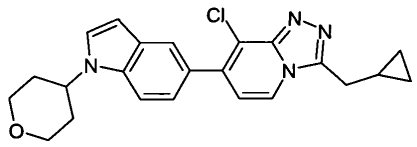


Una mezcla del compuesto intermedio D19 (0,46 g, 0,774 mmol) y oxicloruro de fósforo(V) (0,144 ml, 1,548 mmol) en CH_3CN (9,5 ml) se calentó a 150 ºC bajo irradiación con microondas durante 5 min. Después de enfriar, se

añadió $NaHCO_3$ (solución acuosa saturada). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/AcOEt hasta 100 %, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto final E1 (0,137 g, 41 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 2

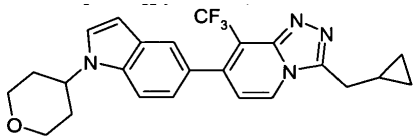
8-Cloro-3-(ciclopropilmetil)-7,8-dihidro-7-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-5-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina (E2)



A una mezcla del compuesto intermedio D4 (0,2 g, 0,6 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron el compuesto intermedio D15 (0,255 g, 0,779 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,035 g, 0,03 mmol) y $NaHCO_3$ (0,75 ml, solución acuosa saturada). Se calentó la mezcla de reacción a 150 ºC bajo irradiación con microondas durante 10 min. Después de enfriar, se filtró la mezcla a través de un lecho de celita y se lavó con EtOAc. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/MeOH(NH_3) hasta 9 %, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar un residuo que se sometió a una segunda purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/AcOEt hasta 80 %, como eluyente) para dar el compuesto final E2 (0,110 g, 45 %).

Ejemplo 3

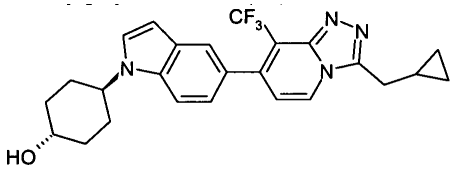
3-(Ciclopropilmetil)-7,8-dihidro-7-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-5-il]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina (E3)



A una mezcla del compuesto intermedio D10 (0,180 g, 0,653 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron el compuesto intermedio D15 (0,231 g, 0,66 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,075 g, 0,065 mmol) y $NaHCO_3$ (1 ml, solución acuosa saturada). Se calentó la mezcla de reacción a 150 ºC bajo irradiación con microondas durante 7 min. Después de enfriar, se filtró la mezcla a través de un lecho de tierra de diatomeas y se lavó con AcOEt. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/solución 7 M de NH_3 en MeOH hasta 3 %, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto final E3 (0,09 g, 31 %).

Ejemplo 4

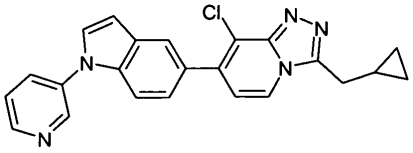
Trans-4-[5-(3-ciclopropilmetil)-7,8-dihidro-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-1H-indol-1-il]-ciclohexanol (E4)



A una mezcla de compuesto D10 (0,200 g, 0,726 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron el compuesto *trans*-D14 (0,309 g, 0,907 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,083 g, 0,0726 mmol) y $NaHCO_3$ (1,25 ml, solución acuosa saturada). Se calentó la mezcla de reacción a 150 ºC bajo irradiación con microondas durante 7 min. Después de enfriar, se filtró la mezcla a través de un lecho de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/ solución 7 M de NH_3 en MeOH hasta 3 %, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto final E4 (0,113 g, 40 %).

Ejemplo 17

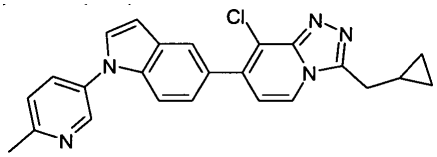
8-Cloro-3-ciclopropilmetil-7-[1-(piridin-3-il)-1H-indol-5-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (E17)



A una mezcla del compuesto intermedio D4 (0,6 g, 1,799 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron el compuesto intermedio D27 (0,634 g, 1,979 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,166 g, 0,144 mmol) y $NaHCO_3$ (2 ml, solución acuosa saturada). Se calentó la mezcla de reacción a 150 ºC bajo irradiación con microondas durante 10 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se recargó la mezcla de reacción con $Pd(PPh_3)_4$ (0,050 g) y se irradió a 150 ºC durante 10 min. Después de enfriar, se filtró la mezcla a través de un lecho de tierra de diatomeas y se lavó con 1,4-dioxano. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/MeOH hasta 4 %, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar un residuo que se trituró con mezclas de Et_2O/DIPE para dar un sólido que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/EtOAc de 100/0 a 40/50, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto final E17 (0,410 g, 57 %).

Ejemplo 21

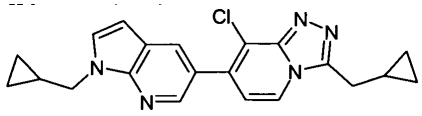
8-Cloro-3-ciclopropilmetil-7-[1-(2-metilpiridin-5-il)-1H-indol-5-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (E21)



A una mezcla del compuesto intermedio D4 (0,335 g, 1,005 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron el compuesto intermedio D28 (0,37 g, 1,106 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,058 g, 0,050 mmol) y $NaHCO_3$ (2 ml, solución acuosa saturada). Se calentó la mezcla de reacción a 150 ºC bajo irradiación con microondas durante 15 min. Después de enfriar, se filtró la mezcla a través de un lecho de tierra de diatomeas y se lavó con 1,4-dioxano. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/ solución 7 M de NH_3 en MeOH hasta 10 %, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar un residuo que se trituró con Et_2O para dar un sólido que se purificó por cromatografía en fase inversa sobre C18XBridge 30 X 100 5 µm) para dar el compuesto final E21 (0,046 g, 11 %).

Ejemplo 22

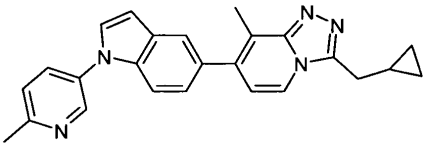
8-Cloro-3-ciclopropilmetil-7-(1-ciclopropilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (E22)



A una mezcla del compuesto intermedio D4 (0,3 g, 0,899 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron el compuesto intermedio D23 (0,295 g, 0,989 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,052 g, 0,045 mmol) y $NaHCO_3$ (1 ml, solución acuosa saturada). Se calentó la mezcla de reacción a 150 ºC bajo irradiación con microondas durante 10 min. Después de enfriar, se filtró la mezcla a través de un lecho de tierra de diatomeas y se lavó con DCM. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/solución 7 M de NH_3 en MeOH hasta 2 %, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar un residuo que se trituró con Et_2O para dar el compuesto final E22 (0,180 g, 52 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 35

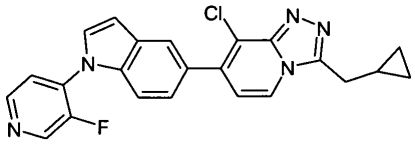
8-Metil-3-ciclopropilmetil-7-[1-(2-metilpiridin-5-il)-1H-indol-5-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (E35)



A una mezcla del compuesto intermedio D35 (0,070 g, 0,316 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron el compuesto intermedio D28 (0,137 g, 0,41 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,036 g, 0,031 mmol) y $NaHCO_3$ (1 ml, solución acuosa saturada). Se calentó la mezcla de reacción a 150 ºC bajo irradiación con microondas durante 10 min. Después de enfriar, se filtró la mezcla a través de un lecho de tierra de diatomeas y se lavó con $NaHCO_3$ (1 ml, solución acuosa saturada). Se concentró el disolvente a vacío y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/AcOEt hasta 100 %, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar un residuo que se trituró con DIPE para dar un sólido que se purificó por cromatografía en fase inversa sobre C18XBridge 19 X 100 5µm) para dar el compuesto final E35 (0,025 g, 25 %).

Ejemplo 42

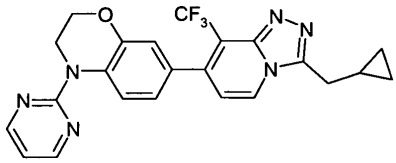
8-Cloro-3-ciclopropilmetil-7-[1-(3-fluoro-piridin-4-il)-1H-indol-5-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (E42)



A una mezcla del compuesto intermedio D4 (0,3 g, 0,899 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron el compuesto intermedio D21 (0,335 g, 0,989 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,083 g, 0,0726 mmol) y $NaHCO_3$ (1 ml, solución acuosa saturada). Se calentó la mezcla de reacción a 150 ºC bajo irradiación con microondas durante 15 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se recargó la mezcla de reacción con $Pd(PPh_3)_4$ (0,020 g) y se irradió a 150 ºC durante 15 min. Después de enfriar, se filtró la mezcla a través de un lecho de tierra de diatomeas y se lavó con DCM. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/MeOH hasta 4 %, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar un residuo que se trituró con Et_2O para dar el compuesto final E42 (0,270 g, 71 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 50

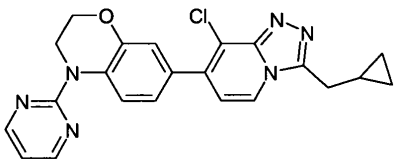
8-Trifluorometil-3-ciclopropilmetil-7-[4-pirimidin-2-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (E50)



A una mezcla del compuesto intermedio D10 (0,812 g, 2,946 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron el compuesto intermedio D26 (0,335 g, 0,989 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,170 g, 0,147 mmol) y $NaHCO_3$ (2,5 ml, solución acuosa saturada). Se calentó la mezcla de reacción a 150 ºC bajo irradiación con microondas durante 7 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se recargó la mezcla de reacción con $Pd(PPh_3)_4$ (0,100 g) y se irradió a 150 ºC durante 7 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se recargó de nuevo la mezcla de reacción con $Pd(PPh_3)_4$ (0,050 g) y se irradió a 150 ºC durante 7 min. Después de enfriar, se lavó la mezcla con $NaHCO_3$. Se separó la capa orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/AcOEt de 100/0 hasta 50/50, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto final E50 (0,680 g, 51 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 51

8-Cloro-3-ciclopropilmetil-7-[4-pirimidin-2-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (E51)

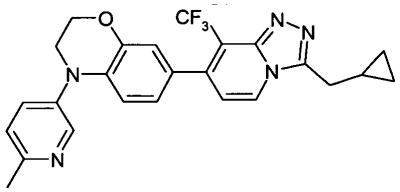


A una mezcla del compuesto intermedio D4 (0,300 g, 0,899 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron el compuesto intermedio D26 (0,366 g, 1,079 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,051 g, 0,045 mmol) y

$NaHCO_3$ (1,5 ml, solución acuosa saturada). Se calentó la mezcla de reacción a 150 ºC bajo irradiación con microondas durante 10 min. Después de enfriar, se lavó la mezcla con $NaHCO_3$. Se separó la capa orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/ AcOEt de 100/0 hasta 40/60, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar un residuo que se cristalizó en Et_2O para dar el compuesto final E51 (0,180 g, 47 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 57

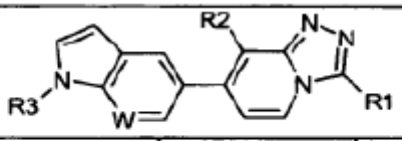
8-Trifluorometil-3-ciclopropilmetil-7-[4-(6-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (E57)



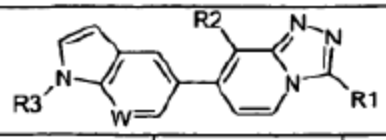
A una mezcla del compuesto intermedio D10 (0,180 g, 0,653 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron el compuesto intermedio D31 (0,189 g, 0,539 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,037 g, 0,032 mmol) y $NaHCO_3$ (1,5 ml, solución acuosa saturada). Se calentó la mezcla de reacción a 150 ºC bajo irradiación con microondas durante 10 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se recargó la mezcla de reacción con D31 (0,22 equivalentes) y se irradió a 150 ºC durante 10 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se recargó de nuevo con D31 (0,11 equivalentes.) y se irradió a 150 ºC durante 10 min. Después de enfriar, se filtró la mezcla a través de un lecho de tierra de diatomeas y se lavó con $NaHCO_3$. Se extrajo la mezcla con AcOEt. Se separó la capa orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/ solución 7 M de NH_3 en MeOH hasta 2 %, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar un residuo que se trituró con DIPE para dar el compuesto final E57 (0,072 g, 23 %) como un sólido amarillo.

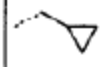
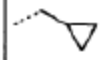
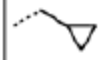
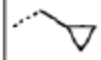
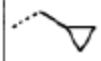
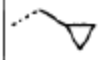
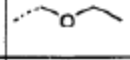
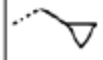
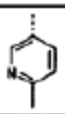
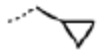
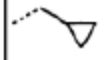
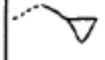
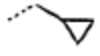
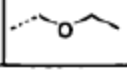
Tabla 1a: Compuestos preparados según la fórmula (I).

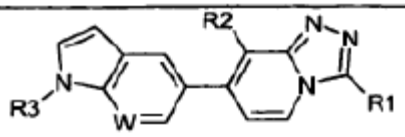
* significa ejemplo de procedimiento según el cual se prepararon los compuestos adicionales.

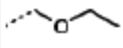
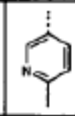
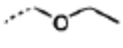
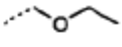
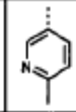
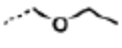
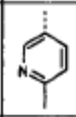
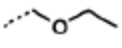
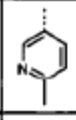
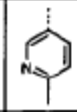
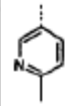
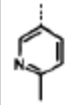
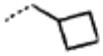


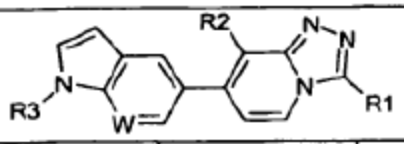
Comp. Nº	Exp. Nº	R^1	R^2	R^3	W
1	E1*	$-CH_2CF_3$	--Cl		CH
2	E2*		--Cl		CH
3	E3*		$--CF_3$		CH
4	E4*		$--CF_3$		CH
5	E2		--Cl	H	N
6	E1	$-CH_2CF_3$	--Cl		CH
7	E2		$--CF_3$		CH
8	E2		--Cl	H	C-Cl



Comp. Nº	Exp. Nº	R^1	R^2	R^3	W
9	E2		--Cl		CH
10	E2		--Cl		CH
14	E2		--CF_3	H	C-Cl
15	E2		--Cl		CH
16	E2		--Cl		CH
17	E17*		--Cl		CH
18	E1		--Cl		CH
19	E1		--Cl		CH
20	E2		--Cl	H	CH
21	E21*		--Cl		CH
22	E22*		--Cl		N
23	E1		--Cl	H	C-Cl
24	E2		--CF_3	H	N
25	E2		--CF_3		N
26	E1		--Cl		CH



Comp. Nº	Exp. Nº	R^1	R^2	R^3	W
27	E1		--Cl		CH
28	E2		--Cl	H	C-F
29	E1		--Cl	H	CH
30	E1		--CF_3		CH
31	E2		--Cl		C-F
32	E1		--CF_3		CH
33	E1		--CF_3	H	CH
34	E2		--CF_3		CH
35	E35*		--CH_3		CH
36	E2		--CF_3		CH
37	E2				CH
38	E2		--CF_3		C-F
39	E2		--Cl		N



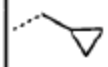
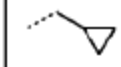
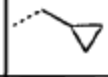
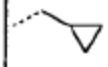
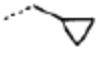
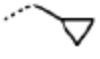
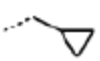
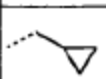
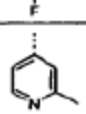
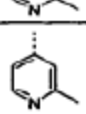
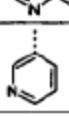
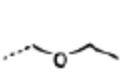
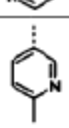
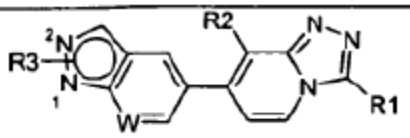
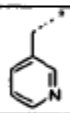
Comp. Nº	Exp. Nº	R^1	R^2	R^3	W
40	E2		--CH_3		N
41	E2		--Cl		N
42	E42*		--Cl		CH
43	E2		--CF_3		CH
44	E2		--Cl		CH
45	E2		--Cl		N
46	E2		--CF_3		CH
47	E2		--Cl		CH
48	E2		--Cl		C-F
49	E2		--CH_3		CH

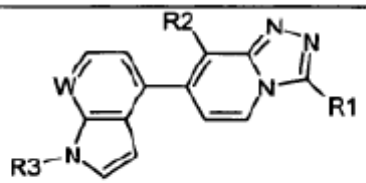
Tabla 1b: Compuestos preparados según la fórmula (I).



Comp. Nº	Exp. Nº	R^1	R^2	R^3	W
11	E2		--Cl		CH
12	E2		--Cl		CH

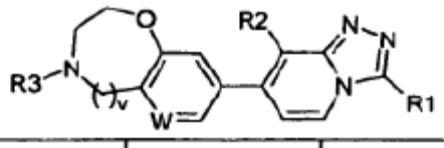
en donde en R^3, el "[1]" y "[2]" significan la posición de unión al anillo indazol.

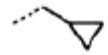
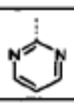
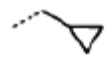
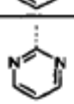
Tabla 1c: Compuestos preparados según la fórmula (I).

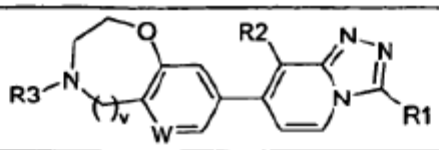


Comp. Nº	Exp. Nº	R^1	R^2	R^3	W
13	E2		--Cl	H	CH

Tabla 1d: Compuestos preparados según la fórmula (I).



Comp. Nº	Exp. Nº	R^1	R^2	R^3	W	v
50	E50*		--CF_3		CH	0
51	E51*		--Cl		CH	0



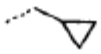
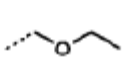
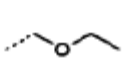
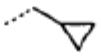
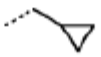
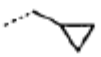
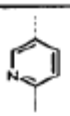
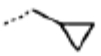
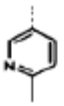
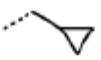
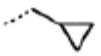
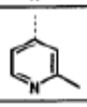
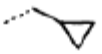
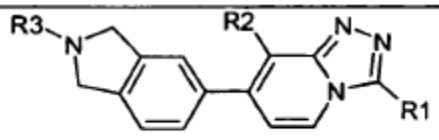
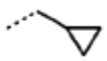
Comp. Nº	Exp. Nº	R^1	R^2	R^3	W	v
52	E2		--Cl		CH	0
53	E2		--Cl		CH	0
54	E2		--Cl		CH	0
55	E2		--Cl		CH	0
56	E2		--CF_3		CH	0
57	E2		--CF_3		CH	0
58	E2		--Cl		CH	0
59	E2		--CF_3		CH	0
60	E2		--CF_3		CH	0
61	E2		--CF_3	H	CH	1

Tabla 1e: Compuesto preparado según la fórmula (I).



Comp. Nº	Exp. Nº	R^1	R^2	R^3
62	E2		--CF_3	--H

C. Parte analítica

Puntos de fusión

Los valores son valores pico, y se obtienen con las incertidumbres experimentales que comúnmente se asocian a este método analítico. Para una serie de compuestos, los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos en un aparato Mettler FP62 o en un Mettler FP81HT-FP90. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10 ºC/min. La temperatura máxima fue 300 ºC. El punto de fusión se leyó en una exposición digital.

LCMS

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

La medida por HPLC se llevó a cabo utilizando un HP 1100 de Agilent Technologies que comprende una bomba (cuaternaria o binaria) con desgasificador, un automuestreador, una estufa para la columna, un detector de fotodiodos en serie (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos que siguen. El flujo desde la columna se dividió (split) hacia el espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electronebulización o con una fuente de ionización dual ESCI (electronebulización combinada con ionización química a presión atmosférica). Como gas nebulizador se utilizó el nitrógeno. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140 ºC. La adquisición de datos se realizó con el software MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general para el instrumento Agilent MS (MSD)

La medida por HPLC se llevó a cabo utilizando un HP 1100 de Agilent Technologies que comprende una bomba binaria con desgasificador, un automuestreador, una estufa para la columna, un detector de fotodiodos en serie (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos que siguen. El flujo desde la columna se dividió (split) hacia el espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización dual ESCI (electronebulización combinada con ionización química a presión atmosférica). Como gas nebulizador se utilizó el nitrógeno. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140 ºC. La adquisición de datos se realizó con el software Chemsation-Agilent Data Browser.

Procedimiento general para instrumentos Waters MS (Acquity-SQD)

La medida por UPLC se llevó a cabo utilizando un sistema Acquity de Waters que comprende un organizador muestreador, una bomba binaria con desgasificador, una estufa para cuatro columnas, un detector de fotodiodos en serie (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos que siguen. El flujo desde la columna se utiliza sin división hacia el detector MS. El detector MS se configura con una fuente de ionización dual ESCI (electronebulización combinada con ionización química a presión atmosférica). Como gas nebulizador se utilizó el nitrógeno. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140 ºC. La adquisición de datos se realizó con el software MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general para instrumentos HP 1100-MS (TOF, SQD o MSD)

La medida por HPLC se llevó a cabo utilizando un sistema HP 1100 (Agilent Technologies) que comprende una bomba (cuaternaria o binaria) con desgasificador, un automuestreador, una estufa para la columna, un detector de fotodiodos en serie (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electronebulización o con una fuente de ionización dual ESCI (electronebulización combinada con ionización química a presión atmosférica). Como gas nebulizador se utilizó el nitrógeno. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140 ºC o a 100 ºC. La adquisición de datos se realizó con el software MassLynx-Openlynx o con el software Chemsation-Agilent Data Browser.

Procedimiento MS para el Método 3&5 de LC: Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo simple, detector SQD) se adquirieron solamente en modo de ionización positiva o en modos positivo/negativo barriendo de 100 a 1000 umas (unidad de masa atómica). El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV. Para el modo de ionización positiva el voltaje de cono fue 20V, 25V o 20V/50V. Para el modo de ionización negativa el voltaje de cono fue 30V.

Método 1

En adición al procedimiento general: Se llevó a cabo la UPLC de fase inversa sobre una columna BEH-C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 0,8 ml/min, a 60 ºC sin división de flujo (split) hacia el detector MS. Las condiciones de gradiente usadas son: 95 % de A (solución de acetato de amonio a 0,5 g/l + 5 % de CH_3CN), 5 % de B (mezcla de CH_3CN / MeOH, 1/1), a 20 % de A, 80 % de B en 4,9 min, a 100 % de B en 5,3 min, se mantuvo hasta 5,8 min y se equilibró a las condiciones iniciales a los 6,0 min hasta 7,0 min. Volumen de inyección 0,5 µl. Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo, SQD) se adquirieron por barrido de 100 a 1000 en 0,1

segundos utilizando un retraso entre canales de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV. El voltaje de cono fue 20 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

Método 2

En adición al procedimiento general: Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa sobre una columna Sunfire-C18 (2,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60ºC. Las condiciones de gradiente usadas son: 95 % de A (solución de acetato de amonio a 0,5 g/l + 5 % de CH_3CN), 2,5 % de B (CH_3CN), 2,5 % de C (MeOH) a 50 % de B, 50 % de C en 6,5 min, se mantuvo hasta 7,0 min y se equilibró a las condiciones iniciales a los 7,3 min hasta 9,0 min. Volumen de inyección 2µl. Los espectros de masas de alta resolución (tiempo de vuelo, TOF) se adquirieron por barrido de 100 a 750 en 0,5 segundos utilizando un tiempo de demora de 0,3 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 2,5 kV para el modo de ionización positiva y 2,9 kV para el modo de ionización negativa. El voltaje de cono fue 20 V para ambos modos de ionización positivo y negativo. La leucina-encefalina fue la sustancia patrón utilizada para la calibración de lock-masas.

Método 3

En adición al procedimiento general: Se llevó a cabo la UPLC de fase inversa sobre una columna BEH-C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 50 ºC. Las condiciones de gradiente usadas son: 95 % de A (solución de acetato de amonio a 0,5 g/l + 5 % de CH_3CN), 5 % de B (CH_3CN), a 40 % de A, 60 % de B, después a 5 % de A, 95 % de B y se equilibró a las condiciones iniciales hasta los 7 y 5 min de registro; volumen de inyección 0,5 o 2 µl.

Método 4

En adición al procedimiento general: Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa sobre una columna Eclipse Plus-C18 (3,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60 ºC sin división de flujo (split) hacia el detector MS. Las condiciones de gradiente usadas son: 95 % de A (solución de acetato de amonio a 0,5 g/l + 5 % de CH_3CN), 5 % de B (mezcla de CH_3CN / MeOH, 1/1), hasta 100 % de B a 6,5 min, se mantuvo hasta 7,0 min y se equilibró a las condiciones iniciales a los 7,3 min hasta 9,0 min. Volumen de inyección 2µl. Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo simple, detector SQD) se adquirieron por barrido de 100 a 1000 en 0,1 segundos utilizando un tiempo de retraso entre canales de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV. El voltaje de cono fue 20 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

Método 5

En adición al procedimiento general: Se llevó a cabo la UPLC de fase inversa sobre una columna BEH-C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 0,8 ml/min, a 50 ºC. Las condiciones de gradiente usadas son: 95 % de A (solución de ácido fórmico, 0,1 %), 5 % de B (MeOH), a 40 % de A, 60 % de B, después a 5 % de A, 95 % de B y se equilibró a las condiciones iniciales hasta los 7,0 min de registro; volumen de inyección 0,5.

Tabla 2: Datos físico-químicos para algunos compuestos (n.d. = no determinado).

Compuesto Nº	**P. de fusión (ºC)**	**R_t**	**[MH^+]**	**Método LCMS**
1	>300	3,32	428	1
2	>300	3,32	407	2
3	193,1	3,48	441	2
4	206,9	2,98	455	1
5	>300	2,03	324	1
6	n.d.	3,43	429	1
7	n.d.	3,3	435	3
8	233,5	3,68	357	2
9	n.d.	2,82	395	1
10	>300	2,95	421	1
11	n.d.	2,2	415	1
12	n.d.	2,38	415	1

Compuesto Nº	P. de fusión (ºC)	R_t	$[MH^+]$	Método LCMS
13	>300	2,39	323	1
14	>300	3,25	391	4
15	>300	3,11	401	3
16	197,1	3,05	400	3
17	n.d.	1,81	400	3
18	235	2,96	404	3
19	n.d.	3,05	405	3
20	>300	2,18	323	3
21	137,2	2,80	414	3
22	184,7	2,84	378	3
23	n.d.	2,37	361	3
24	>300	1,85	358	3
25	>300	3,02	412	3
26	233,2	4,20	404	5
27	188,9	2,70	418	3
28	235,5	3,54	341	2
29	176,4	2,01	327	3
30	182,4	2,60	438	3
31	243,8	2,86	432	3
32	163,1	2,87	452	3
33	200,1	2,22	361	3
34	144,3	2,68	434	3
35	263,3	2,83	394	3
36	204	2,90	448	3
37	>300	3,21	420	3
38	>300	2,97	466	3
39	>300	2,29	392	3
40	>300	2,04	358	3
41	>300	1,59	401	3
42	>300	1,93	418	3
43	>300	1,88	434	3
44	>300	1,76	400	3
45	>300	3,16	418	3
46	>300	2,01	448	3
47	>300	1,91	414	3
48	195,6	1,88	418	3
49	108,5	1,94	398	3
50	>300	2,86	453	3

Compuesto Nº	P. de fusión (ºC)	R_t	$[MH^+]$	Método LCMS
51	194,9	2,62	419	3
52	194,9	2,82	418	3
53	138,4	2,70	422	3
54	278,5	2,59	423	3
55	251,2	3,75	418	2
56	247,1	2,52	452	3
57	>300	2,76	466	3
58	205,5	2,61	432	3
59	>300	2,24	452	3
60	248,9	2,31	466	3
61	154,9	1,21	389	3
62	>300	1,57	359	4

Resonancia nuclear magnética (NMR)

Para una serie de compuestos, los espectros ^{1}H NMR se registraron en un espectrómetro Bruker DPX-400 o en un espectrómetro Bruker AV-500 con secuencias de pulsos estándar, operando a 360 MHz, 400 MHz y 500 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos (δ) se registran en partes por millón (ppm) con referencia al tetrametilsilano (TMS), que se utilizó como patrón interno.

Compuesto Nº 1: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,11 (q, J=9,8 Hz, 2 H), 6,81 (d, J=3,5 Hz, 1 H), 7,11 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 7,23 (ddd, J=7,5, 4,9, 0,9 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J=8,7, 1,7 Hz, 1 H), 7,53 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,80 (d, J=3,5 Hz, 1 H), 7,85 (d, J=1,4 Hz, 1 H), 7,86 - 7,90 (m, 1 H), 8,00 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 8,38 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 8,59 - 8,63 (m, 1 H).

Compuesto Nº 2: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,32 - 0,42 (m, 2 H), 0,59 - 0,70 (m, 2 H), 1,18 - 1,29 (m, 1 H), 2,06 - 2,11 (m, 2 H), 2,11 - 2,21 (m, 2 H), 3,13 (d, J=6,9 Hz, 2 H), 3,65 (td, J=11,8, 2,0 Hz, 2 H), 4,19 (dd, J=11,3, 4,0 Hz, 2 H), 4,53 (tt, J=11,6, 4,3 Hz, 1 H), 6,64 (d, J=3,2 Hz, 1 H), 6,99 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 7,32 (d, J=3,2 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J=8,4, 1,4 Hz, 1 H), 7,52 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=1,2 Hz, 1 H), 7,95 (d, J=7,2 Hz, 1 H).

Compuesto Nº 3: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 0,32 - 0,44 (m, 2 H), 0,59 - 0,72 (m, 2 H), 1,17 - 1,29 (m, 1 H), 2,04 - 2,22 (m, 4 H), 3,15 (d, J=6,5 Hz, 2 H), 3,65 (td, J=11,8, 2,8 Hz, 2 H), 4,19 (dd, J=10,9, 3,7 Hz, 2 H), 4,46 - 4,57 (m, 1 H), 6,61 (d, J=3,2 Hz, 1 H), 6,89 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 7,21 (dd, J=8,3, 1,2 Hz, 1 H), 7,32 (d, J=3,5 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,64 (d, J=1,4 Hz, 1 H), 8,06 (d, J=7,2 Hz, 1 H).

Compuesto Nº 4: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,33 - 0,42 (m, 2 H), 0,61 - 0,70 (m, 2 H), 1,18 - 1,29 (m, 1 H), 1,52 - 1,68 (m, 3 H), 1,81 - 1,96 (m, 2 H), 2,22 (br d, J=10,4 Hz, 4 H), 3,15 (d, J=6,7 Hz, 2 H), 3,75 - 3,88 (m, 1 H), 4,24 - 4,38 (m, 1 H), 6,58 (d, J=3,2 Hz, 1 H), 6,89 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J=8,4, 1,0 Hz, 1 H), 7,28 (d, J=3,2 Hz, 1 H), 7,44 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=1,2 Hz, 1 H), 8,05 (d, J=7,2 Hz, 1 H).

Compuesto Nº 17: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,32 - 0,43 (m, 2 H), 0,59 - 0,71 (m, 2 H), 1,15 - 1,34 (m, 1 H), 3,14 (d, J=6,9 Hz, 2 H), 6,84 (d, J=3,2 Hz, 1 H), 7,00 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,33 - 7,48 (m, 2 H), 7,52 (dd, J=8,1, 4,9 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 7,83 - 7,93 (m, 2 H), 7,97 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 8,67 (dd, J=4,8, 1,3 Hz, 1 H), 8,88 (d, J=2,6 Hz, 1 H).

Compuesto Nº 21: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,32 - 0,44 (m, 2 H), 0,58 - 0,72 (m, 2 H), 1,17 - 1,31 (m, 1 H), 2,68 (s, 3 H), 3,14 (d, J=6,7 Hz, 2 H), 6,81 (dd, J=3,2, 0,7 Hz, 1 H), 6,99 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 7,36 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,39 (d, J=3,2 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J=8,6, 1,6 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,76 (dd, J=8,2, 2,7 Hz, 1 H), 7,88 (d, J=1,2 Hz, 1 H), 7,96 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 8,73 (d, J=2,5 Hz, 1 H).

Compuesto Nº 22: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,26 - 0,42 (m, 2 H), 0,42 - 0,55 (m, 2 H), 0,55 - 0,71 (m, 4 H), 1,19 - 1,29 (m, 1 H), 1,30 - 1,40 (m, 1 H), 3,14 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 4,22 (d, J=6,9 Hz, 2 H), 6,57 (d, J=3,8 Hz, 1 H), 6,96 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,46 (d, J=3,5 Hz, 1 H), 7,99 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 8,12 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,47 (d, J=2,0 Hz, 1 H).

Compuesto Nº 35: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,29 - 0,43 (m, 2 H), 0,54 - 0,70 (m, 2 H), 1,19 - 1,31 (m, 1 H), 2,67 (s, 3 H), 2,68 (s, 3 H), 3,12 (d, J=6,7 Hz, 2 H), 6,79 (d, J=3,2 Hz, 1 H), 6,90 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,25 (dd, J=8,6, 1,6 Hz, 1 H), 7,36 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,38 (d, J=3,2 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,69 (d, J=1,4 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J=8,2, 2,7 Hz, 1 H), 7,88 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 8,74 (d, J=2,5 Hz, 1 H).

Compuesto Nº 45: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,31 - 0,44 (m, 2 H), 0,57 - 0,72 (m, 2 H), 1,16 - 1,32 (m, 1 H), 3,14 (d, J=6,9 Hz, 2 H), 6,87 (d, J=3,5 Hz, 1 H), 6,99 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 7,41 - 7,50 (m, 2 H), 7,52 - 7,65 (m, 2 H), 7,88 (d, J=1,2 Hz, 1 H), 7,98 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 8,59 (d, J=4,9 Hz, 1 H), 8,73 (d, J=2,6 Hz, 1 H).

Compuesto Nº 50: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,27 - 0,43 (m, 2 H), 0,57 - 0,76 (m, 2 H), 1,11 - 1,31 (m, 1 H), 3,14 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 4,24 - 4,49 (m, 4 H), 6,79 (t, J=4,8 Hz, 1 H), 6,84 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 6,92 (dd, J=8,7, 2,0 Hz, 1 H), 6,95 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,07 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 8,50 (d, J=4,6 Hz, 2 H).

Compuesto Nº 51: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,26 - 0,44 (m, 2 H), 0,56 - 0,70 (m, 2 H), 1,12 - 1,31 (m, 1 H), 3,12 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 4,28 - 4,46 (m, 4 H), 6,80 (t, J=4,8 Hz, 1 H), 6,92 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,12 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1 H), 7,17 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 8,50 (d, J=4,6 Hz, 2 H).

Compuesto Nº 57: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,29 - 0,46 (m, 2 H), 0,54 - 0,71 (m, 2 H), 1,15 - 1,24 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 3,12 (d, J=6,7 Hz, 2 H), 3,77 (t, J=4,4 Hz, 2 H), 4,39 (dd, J=4,6, 4,2 Hz, 2 H), 6,74 (dd, J=8,3, 1,8 Hz, 1 H), 6,81 (d, J=8,6 Hz, 2 H), 6,92 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,20 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J=8,3, 2,5 Hz, 1 H), 8,04 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 8,48 (d, J=2,5 Hz, 1 H).

D. Ejemplos farmacológicos

Los compuestos proporcionados en la presente invención son moduladores alostéricos positivos del mGluR2. Parece que estos compuestos potencian las respuestas al glutamato mediante la unión a un sitio alostérico distinto del sitio de unión del glutamato. La respuesta de mGluR2 a una concentración de glutamato se aumenta cuando están presentes los compuestos de la fórmula (I). Se espera que los compuestos de la fórmula (I) tengan sus efectos sustancialmente sobre mGluR2 en virtud de su capacidad para mejorar la función del receptor. El comportamiento de los moduladores alostéricos positivos ensayados en mGluR2 utilizando el método de ensayo de unión de [^{35}S]GTPγS 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 3.

Ensayo de unión de [^{35}S]GTPγS

El ensayo de unión de [^{35}S]GTPγS es un ensayo funcional basado en la membrana utilizado para estudiar la función del receptor acoplado a la proteína G (GPCR) en el que se mide la incorporación de una forma no hidrolizable de GTP, [^{35}S]GTPγS (guanosina 5'-trifosfato, marcado con ^{35}S con emisión gamma). La proteína G subunidad α cataliza el intercambio de guanosina 5'-difosfato (GDP) por guanosina trifosfato (GTP) y en la activación del GPCR por un agonista, el [^{35}S]GTPγS, queda incorporado y no se puede escindir para continuar el ciclo de intercambio (Harper (1998) Current Protocols in Pharmacology 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.). La cantidad de [^{35}S]GTPγS radiactivo incorporado es una medida directa de la actividad de la proteína G y por tanto se puede determinar la actividad del agonista. Se ha demostrado que los receptores mGluR2 se acoplan de manera preferente a la proteína Gαi, un acoplamiento preferencial para este método, y por ello es ampliamente usado para estudiar la activación como receptor de los receptores mGluR2 tanto en líneas celulares recombinantes como en los tejidos. Se describe aquí el uso del ensayo de unión de [^{35}S]GTPγS utilizando membranas procedentes de células transfectadas con el receptor mGluR2 humano y adaptadas de Schaffhauser *et al* ((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 las membranas

Se cultivaron células CHO hasta pre-confluencia y se estimularon con butirato 5 mM durante 24 h, antes de lavar con PBS, y después se recogieron por raspado en tampón de homogenización (tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, 4 ºC). Se homogeneizaron brevemente los lisados celulares utilizando un homogeneizador ultra-turrax. Se centrifugó el homogenato a 16.000 RPM (Sorvall RC-5C plus rotor SS-34) durante 10 minutos y se desechó el sobrenadante. Se resuspendió el sedimento en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 y se centrifugó de nuevo (18.000 RPM, 20 min, 4 ºC). El sedimento final se resuspendió en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 y se conservó a -80 ºC en alícuotas apropiadas antes de su uso. Se determinó la concentración de proteína por el método Bradford (Bio-Rad, USA) con seroalbúmina bovina como patrón.

Ensayo de unión de [^{35}S]GTPγS

La medida de la actividad moduladora alostérica positiva de mGluR2 de los compuestos de ensayo se realizó como sigue. Los compuestos de ensayo y el glutamato se diluyeron en tampón de ensayo que contiene HEPES ácido 10 mM, HEPES sal 10 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 3 mM y GDP 10 µM. Se descongelaron sobre hielo las

membranas que contienen el receptor mGlu2 humano y se diluyeron en tampón de ensayo suplementado con 14 µg/ml de saponina. Se pre-incubaron las membranas con el compuesto solo o junto con una concentración predefinida (~EC_{2O}) de glutamato (ensayo PAM) durante 30 min a 30 ºC. Después de adición de [^{35}S]GTPyS (concentración final 0,1 nM) se agitaron brevemente las microplacas y después se incubaron para permitir la incorporación de [^{35}S]GTPyS en activación (30 minutos, 30 ºC). Las mezclas de ensayo finales contenían 7 µg de proteína de membrana en HEPES ácido 10 mM, HEPES sal 10 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 3 mM, GDP 10 µM y 10 µg/ml de saponina. El volumen total de la reacción fue 200 µl. Se terminaron las reacciones por filtración rápida a través de placas filtrantes Unifilter-96 GF/B (Packard, Meriden, CT) utilizando un recolector filtermate Packard de 96 pocillos. Se lavaron los filtros 6 veces con NaH_2PO_4 10 mM/ Na_2HPO_4 10 mM enfriado en hielo, pH 7,4. Se secaron entonces los filtros al aire, y se añadieron a cada pocillo 40 µl de cóctel de centelleo líquido (Microscint-O). Se midió la radiactividad unida a la membrana en un contador de centelleo y luminiscencia en microplacas, de Packard.

Análisis de los datos

Se generaron las curvas concentración-respuesta de los compuestos representativos de la presente invención - obtenidas en presencia de EC_{2O} de glutamato agonista de mGluR2 para determinar la modulación alostérica positiva (PAM)- utilizando la interfase de software Lexis (desarrollado en J&J). Se calcularon los datos como % de la respuesta del glutamato control, definida como la máxima respuesta que se genera después de la adición de glutamato solo. Las curvas sigmoideas concentración-respuesta obtenidas representando estos porcentajes frente al log de la concentración del compuesto de ensayo se analizaron utilizando el análisis de regresión no lineal. Se calcula entonces la concentración que produce el efecto semi-máximo como EC_{5}o. Los valores ρEC_{5}o que siguen se calculan como el -logEC_{5}o (en donde EC_{50} se expresa en mol/L). Los resultados de este ensayo se muestran en la tabla 3 que sigue.

Actividad motora (seguimiento por video)

Aparato y Procedimiento general

El día de los experimentos, se llevaron los ratones a la sala de procedimiento. Se pusieron en jaulas individuales y se dejó que se aclimataran durante al menos media hora antes del ensayo. Aunque se llevaron a cabo los estudios durante el ciclo de luz (de 8:00 a 16:00 h), la sala de procedimiento sólo estaba escasamente iluminada (3 a 30 LUX) para proporcionar mejor contraste para el seguimiento por video. Se utilizó iluminación local para los procedimientos de inyección. Durante cada ensayo, se puso un ratón individual en un ruedo de campo abierto (cilindro de PVC gris con una altura de 40 cm y un diámetro de 22,5 cm). Cada ruedo se puso en una caja iluminada por LED infrarrojo (8 x 8 LEDs) (caja cuadrada de PVC blanco; 40 x 40 cm^2; altura 12,5 cm). Se puso cada ratón en el centro del ruedo y se le dejó que explorara libremente durante 30 min. Después de cada ensayo, se limpió el ruedo con un paño de limpieza húmedo y a continuación con uno seco. Se montaron una cámara de tubo sensible al infrarrojo y una fuente de luz blanca (en el ruedo: 4-7 LUX) en el techo encima de la cámara de observación para registrar y pasar la actividad a un ordenador. Se registró y se analizó el comportamiento del animal utilizando el sistema de seguimiento por video Noldus Ethovision XT Video Tracking System (Version 3.1; Noldus, Wageningen, The Netherlands). Se calculó la distancia total recorrida (cm). Se expusieron entonces los datos a los sistemas de tratamiento de datos para posterior análisis e informe.

Hiperlocomoción en ratones inducida por fenciclidina (PCP)

Se administró el compuesto de ensayo o el disolvente a un tiempo pre-definido antes de la medida (estándar: 30 min) a ratones machos NMRI que habían sido tratados con fenciclidina (PCP; 5 mg/kg, s.c.) 30 min antes de la medida. Se midió la actividad durante un período de 30 min. Criterio para la inhibición de la hiperlocomoción inducida por fármacos: distancia total < 5500 cuentas (3,9 % de falsos positivos en los controles; n = 154). Los resultados se muestran en la tabla 4 que sigue.

Ensayo de respuesta de evitación condicionada (CAR)

Aparato

El aparato consistía en una caja interior rodeada de una caja exterior. La caja interior estaba compuesta de cuatro paredes de material sintético, transparente, (longitud x anchura x altura: 30 x 30 x 30 cm), una parte superior abierta, y un suelo de rejilla formado por 15 pares de barras de hierro (2 mm de diámetro; 6 mm de distancia entre barras). Se conectaron las barras pares e impares con una fuente de corriente alterna (1,0 mA; Coulbourn Instruments Solid State Shocker/Distributor), que podía ser cortada por un interruptor. La caja exterior estaba compuesta del mismo material (longitud x anchura x altura: 40 x 40 x 36 cm), también con una parte superior abierta, con una distancia de 5 cm entre la caja interior y exterior en todos los lados. Para reducir la cantidad de estímulos ambientales, tres paredes de la caja exterior se hicieron no transparentes. La pared frontal se dejó transparente para permitir la

inspección necesaria del animal durante la prueba. El borde superior de la caja exterior y de la caja interior sirvió como un objetivo para las ratas sobre el cual saltar con las patas delanteras y traseras respectivamente.

Preparación de la evitación y selección de animales

Desde su llegada al laboratorio el día del experimento, las ratas machos Wiga Wistar (230 ± 30 g) se pusieron en jaulas individuales provistas con materiales de cama. Las ratas recibieron 5 sesiones de entrenamiento a intervalos de tiempo de 15 min a lo largo de un período de 1 h durante el cual, las ratas se prepararon para evitar un shock eléctrico: se puso la rata sobre el suelo de rejilla no electrificado y se electrificó la rejilla 10 s más tarde durante no más de 30 s, si la rata no saltó fuera de la caja. Solamente las ratas que mostraron respuestas correctas de evitación en todas las 3 últimas sesiones de entrenamiento fueron incluidas para posteriores experimentos, y recibieron el compuesto de ensayo o el disolvente inmediatamente después de la última sesión de entrenamiento.

Sesiones experimentales

Se hicieron pruebas en las ratas 3 veces, esto es a los 60, 90 y 120 min después de la inyección del compuesto de ensayo o del disolvente. Se registró la latencia para la evitación. Las medianas de las respuestas de evitación obtenidas para las tres sesiones experimentales para cada rata se utilizaron para los cálculos posteriores. Se seleccionó una mediana de latencia para la evitación > 8 s como un criterio de todo o nada para la inhibición de la evitación inducida por fármacos (que aparece solamente en el 1,5 % de las ratas control pretratadas con disolvente; n = 66). Los resultados de esta prueba se muestran en la tabla 4 que sigue.

Electroencefalografía sueño-vigilia (SW-EEG) en ratas

Los análisis por SW-EEG son una lectura altamente sensible de la actividad funcional central de un compuesto que puede proporcionar una visión adicional de la aplicación terapéutica potencial (esto es, por las huellas de clasificación del fármaco). Se ha demostrado que la administración sistémica de un agonista del receptor mGlu2/3 y de un PAM (modulador alostérico positivo) suprime selectivamente el sueño con movimientos rápidos del ojo (REM) en la rata. Esfuerzos internos han confirmado que este efecto está mediado por el receptor de mGlu2, esto es está ausente en los ratones privados de mGlu2. Las anormalidades del sueño se asocian a menudo con trastornos del sistema nervioso central; por ello, el uso potencial de moduladores de mGlu2 podría ser beneficioso también en el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central en los que se manifiestan aberraciones del sueño (REM). Más específicamente, la combinación de una reducción persistente en la aparición de REM y un aumento en la latencia de REM es una de las características clave de las huellas típicas de la arquitectura SW de la mayor parte de los antidepresivos clínicamente activos.

Se han investigado aquí los efectos de la administración oral de los compuestos según la invención sobre la organización de sueño-vigilia en las ratas. Se evaluó también el agonista del receptor mGlu2/3, LY404039, para permitir la comparación.

Se encontró que el compuesto 17 disminuye el sueño REM de forma dependiente de la dosis (la dosis activa más baja fue 10 mg/kg, p.o.); se encontró que el compuesto LY404039 afecta al sueño REM (3 mg/kg, p.o.) cualitativamente de un modo comparable.

Tabla 3. Datos farmacológicos para los compuestos según la invención en el ensayo de unión de [^{35}S]GTPyS.

Compuesto Nº	GTPyS-hR2 PAM pEC_{50}
1	7,36
2	7,19
3	7,55
4	7,95
5	n.c.
6	7,47
7	7,94
8	7,60
9	6,80

Compuesto Nº	GTPyS-hR2 PAM pEC_{50}
10	7,28
11	6,06
12	6,45
13	6,09
14	7,96
15	7,27
16	7,17
17	7,10
18	6,54
19	6,90
20	6,60
21	7,63
22	6,49
23	7,02
24	5,85
25	6,74
26	6,74
27	7,25
28	6,93
29,	5,90
30	7,47
31	7,64
32	7,76
33	6,76
34	7,52
35	7,15
36	8,03
37	7,40
38	7,77
39	6,90
40	6,39
41	6,22
42	7,54
43	7,78
44	7,18
45	6,82
46	8,09
47	7,40

Compuesto Nº	GTPyS-hR2 PAM pEC_{50}
48	7,33
49	6,76
50	6,89
51	6,60
52	6,86
53	6,48
54	6,13
55	7,18
56	7,85
57	8,43
58	7,92
59	7,50
60	7,50
61	n.c.

n.c. significa no calculado

Los valores EC_{5}o no se calcularon en los casos en que la curva concentración-respuesta no alcanzó un nivel constante (de meseta). Por definición, el valor EC_{5O} de un compuesto es la concentración necesaria para alcanzar el 50 % de la respuesta máxima.

Todos los compuestos se ensayaron en presencia del agonista de mGluR2, glutamato a una concentración EC_{20} predeterminada, para determinar la modulación alostérica positiva (GTPγS-PAM). Los valores pEC_{5}o se calcularon a partir de un experimento de concentración-respuesta de al menos 10 concentraciones. Si se realizaron más experimentos, se indica la media del valor pEC_{50} y el error desviación fue < 0,5.

Tabla 4. Datos farmacológicos para los compuestos según la invención en el ensayo de hiperlocomoción inducida por fenciclidina (PCP) en ratones y en el ensayo de respuesta de evitación condicionada (CAR) en ratas.

ED_{50} es la dosis (mg/kg de peso corporal) a la que el 50 % de los animales sometidos a ensayo muestran el efecto

	ED_{50} (mg/kg)	
	Ratones	Ratas
Compuesto Nº	Inhibición PCP	Inhibición CAR
4	13,2	20
		≥ 40*
17	10,7	20*
31	7,1	n.t.

* significa que el compuesto fue administrado oralmente; n.t. significa no ensayado.

Los compuestos 4, 17 y 31 inhibieron la hiperlocomoción inducida por PCP en ratones y los compuestos 4 y 17 inhibieron también la respuesta de evitación condicionada en ratas, avalando su posible potencial antipsicótico.

E. Ejemplos de composición

"Ingrediente activo" como se usa a lo largo de estos ejemplos se refiere a un compuesto final de la fórmula (I), a sus sales farmacéuticamente aceptables, a sus solvatos y a sus formas estereoquímicamente isómeras.

Son ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención los siguientes:

1. Comprimidos

Ingrediente activo	5 a 50 mg
Fosfato de di-calcio	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almidón de patata	hasta 200 mg

En este Ejemplo, el ingrediente activo puede ser reemplazado con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de los ejemplos.

2. Suspensión

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

3. Inyectable

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

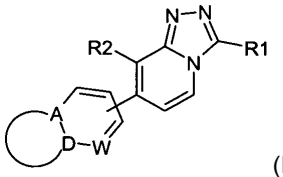
4. Pomada

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

En este Ejemplo, el ingrediente activo puede ser reemplazado con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de los ejemplos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I)



(I)

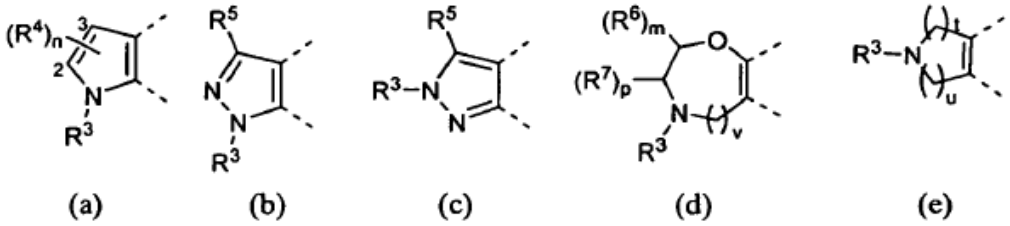
o una de sus formas estereoquímicamente isómeras, en donde

el enlace dibujado hacia dentro del anillo indica que el enlace puede estar unido a cualquier átomo de carbono del anillo;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6}; (alquiloxi C_{1-3})alquilo C_{1-3}; [(alquiloxi C_{1-3})-alquiloxi C_{1-3}]alquilo C_{1-3}; alquilo C_{1-3} sustituido con uno o más sustituyentes halo seleccionados independientemente; bencilo no sustituido; bencilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3}, (alquiloxi C_{1-3})alquilo C_{1-3}, alquiloxi C_{1-3}, hidroxi-alquilo C_{1-3}, ciano, hidroxilo, amino, C(=O)R', C(=O)OR', C(=O)NR'R'', mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, morfolinilo, (cicloalquil C_{3-7})alquiloxi C_{1-3}, trifluorometilo y trifluorometoxi, en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6}; (benciloxi)alquilo C_{1-3}; cicloalquilo C_{3-7} no sustituido; cicloalquilo C_{3-7} sustituido con uno o más alquilo C_{1-3} seleccionados independientemente, sustituidos con uno o más sustituyentes halo seleccionados independientemente; (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3}; 4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepina)metilo; Het^1; Het^1-alquilo C_{1-3}; Het^2; y Het^2-alquilo C_{1-3};

R^2 se selecciona del grupo que consiste en ciano; halo; alquilo C_{1-3} sustituido con uno o más sustituyentes halo seleccionados independientemente; alquiloxi C_{1-3} sustituido con uno o más sustituyentes halo seleccionados independientemente; alquilo C_{1-3}; cicloalquilo C_{3-7}; y (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3};

forma un radical seleccionado de (a), (b), (c), (d) y (e):



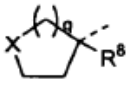
en donde

el enlace dibujado hacia dentro de (a) indica que R^4 puede estar unido a cualquiera de los átomos de carbono 2 y 3 del anillo;

cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6} no sustituido; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo; cicloalquilo C_{3-7} no sustituido; cicloalquilo C_{3-7} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3}, hidroxi, alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo; (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3}; fenilo no sustituido; fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo; Het^3; y Het^3-alquilo C_{1-3};

o

cada R^3 se selecciona independientemente de un radical cíclico de la fórmula (f)

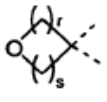

(f)

en donde R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-3}, alquiloxi C_{1-3} e hidroxi-alquilo C_{1-3};

q es 1 o 2;

X se selecciona de O, CH_2 y $CR^9(OH)$, en donde R^9 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-7}; o

X es un radical cíclico de la fórmula (g)


(g)

en donde r y s se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2, con la condición de que r + s ≥ 2;

cada R^4, R^6 y R^7 se selecciona cada uno independientemente de alquilo C_{1-3} y alquilo C_{1-3} sustituido con uno o más sustituyentes halo seleccionados independientemente;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-3} y alquilo C_{1-3} sustituido con uno o más sustituyentes halo seleccionados independientemente;

n, m y p se seleccionan cada uno independientemente de 0, 1 y 2;

v es 0 o 1; y

t y u se seleccionan cada uno independientemente de 1 y 2;

W se selecciona de N y CR^{10};

en donde R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo y trifluorometilo;

en donde

cada Het^1 es un radical heterocíclico saturado seleccionado de pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; y morfolinilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}; mono-, di- y tri-halo-alquilo C_{1-3}; fenilo no sustituido; y fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, trifluorometilo, y trifluorometoxi;

cada Het^2 es piridilo o pirimidilo; y

cada Het^3 es un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropirano, piridilo; y pirimidinilo; estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo; y

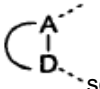
halo se selecciona de fluoro, cloro, bromo y yodo;

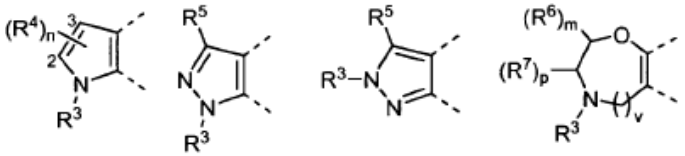
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, o una de sus formas estereoquímicamente isómeras, en donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste en (alquiloxi C_{1-3})alquilo C_{1-3}; alquilo C_{1-3} sustituido con uno o más sustituyentes halo seleccionados independientemente; y (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3};

R^2 se selecciona del grupo que consiste en halo; alquilo C_{1-3}; cicloalquilo C_{3-7}; y alquilo C_{1-3} sustituido con uno o más sustituyentes halo seleccionados independientemente;


se selecciona de (a), (b), (c) y (d):



(a) (b) (c) (d)

cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes hidroxilo; cicloalquilo C_{3-7} no sustituido; cicloalquilo C_{3-7} sustituido con uno o más sustituyentes hidroxilo; (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3}; fenilo sustituido con uno o más sustituyentes halo seleccionados independientemente; Het^3; y Het^3-alquilo C_{1-3};

m, n y p son 0;

v es 0 o 1;

cada R^5 es hidrógeno;

W se selecciona de N y CR^{10};

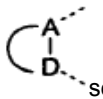
R^{10} se selecciona de hidrógeno y halo;

Het^3 es un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropirano; piridilo; y pirimidinilo; estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente de halo y alquilo C_{1-3}; y

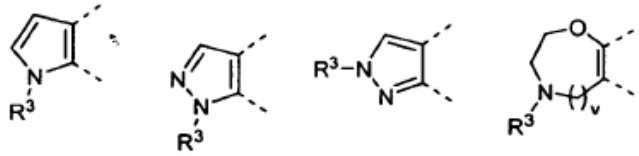
halo se selecciona de fluoro y cloro;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una de sus formas estereoquímicamente isómeras, en donde



se selecciona de (a'), (b'), (c') y (d'):



(a') (b') (c') (d')

cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; hidroxi-alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-7} sustituido con un sustituyente hidroxi; (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3}; fenilo sustituido con un sustituyente halo; Het^3; y Het^3-alquilo C_{1-3};

v es 0 o 1;

W se selecciona del grupo que consiste en N, CH, CCl y CF;

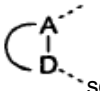
Het^3 es un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropirano; piridilo opcionalmente con un sustituyente seleccionado de halo y alquilo C_{1-3}; y pirimidinilo;

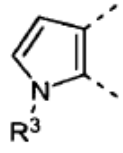
halo se selecciona de fluoro y cloro;

y R^1 y R^2 son como se definen en la reivindicación 1 o 2;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en donde


se selecciona de (a') y (d'):



(a') (d')

R^1 es (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3};

R^2 se selecciona de halo y alquilo C_{1-3} sustituido con uno o más sustituyentes halo seleccionados independientemente;

R^3 se selecciona de hidrógeno; cicloalquilo C_{3-7} sustituido con un sustituyente hidroxi; (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3}; piridilo opcionalmente con un sustituyente seleccionado de halo y alquilo C_{1-3}; y pirimidinilo;

W se selecciona de N, CH y CCl;

v es 0; y

halo se selecciona de fluoro y cloro;

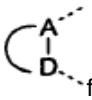
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

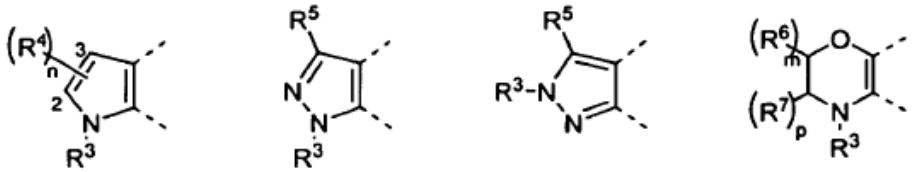
5. El compuesto según la reivindicación 1, o una de sus formas estereoquímicamente isómeras, en donde

el enlace dibujado hacia dentro del anillo indica que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos de carbono del anillo;

R^1 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, (alquiloxi C_{1-3})alquilo C_{1-3}; [(alquiloxi C_{1-3})-alquiloxi C_{1-3}]alquilo C_{1-3}; mono-, di- y tri-halo-alquilo C_{1-3}; bencilo no sustituido; bencilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3}, (alquiloxi C_{1-3})alquilo C_{1-3}, alquiloxi C_{1-3}, hidroxi-alquilo C_{1-3}, ciano, hidroxilo, amino, C(=O)R', C(=O)OR', C(=O)NR'R'', mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, morfolinilo, (cicloalquil C_{3-7})alquiloxi C_{1-3}, trifluorometilo y trifluorometoxi, en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6}; (benciloxi)alquilo C_{1-3}; cicloalquilo C_{3-7} no sustituido; cicloalquilo C_{3-7} sustituido con trihalo-alquilo C_{1-3}; (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3}; 4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepina)metilo; Het^1; Het^1-alquilo C_{1-3}; Het^2; y Het^2-alquilo C_{1-3};

R^2 se selecciona de ciano; halo; mono-, di- y tri-halo-alquilo C_{1-3}; mono-, di- y tri-halo-alquiloxi C_{1-3}; alquilo C_{1-3}; cicloalquilo C_{3-7}; y (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3};


forma un radical seleccionado de (a), (b), (c) y (d):



(a) (b) (c) (d)

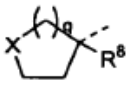
en donde

el enlace dibujado hacia dentro de (a) indica que R^4 puede estar unido a cualquiera de los átomos de carbono 2 y 3 del anillo;

R^3 se selecciona de hidrógeno; alquilo C_{1-6} no sustituido; alquilo C_{1-6} sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, alcoxi C_{1-3} o trifluorometilo; cicloalquilo C_{3-7} no sustituido; cicloalquilo C_{3-7} sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3}, hidroxi, alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo; (cicloalquil C_{3-7})alquilo C_{1-3}; fenilo no sustituido; fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo; Het^3; y Het^3-alquilo C_{1-3};

o

R^3 es un radical cíclico de la fórmula (f)



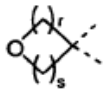
(f)

en donde R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-3}, alquiloxi C_{1-3} e hidroxi-alquilo C_{1-3};

q es 1 o 2;

X se selecciona de O, CH_2 y $CR^9(OH)$, en donde R^9 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-7}; o

X es un radical cíclico de la fórmula (g)



(g)

en donde r y s se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2, con la condición de que r + s ≥ 2;

R^4, R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-3} o mono-, di- y tri-halo-alquilo C_{1-3};

R^5 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-3} y mono-, di- y tri-halo-alquilo C_{1-3};

n, m y p se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2;

W se selecciona de N y CR^{10};

en donde R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo y trifluorometilo;

cada Het^1 es un radical heterocíclico saturado seleccionado de pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; y morfolinilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}; mono-, di- o tri-halo-alquilo C_{1-3}; fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, trifluorometilo, y trifluorometoxi;

cada Het^2 es piridilo o pirimidilo; y

cada Het^3 se selecciona del grupo que consiste en tetrahidropirano, piridilo y pirimidinilo; estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto según la reivindicación 1, incluyendo cualquiera de sus formas estereoquímicamente isómeras, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

trans-4-[5-[3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-1H-indol-1-il]-ciclohexanol;

8-cloro-7-(7-cloro-1H-indol-5-il)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-[1-(3-piridinil)-1H-indol-5-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina; y

7-[8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-3,4-dihidro-4-(2-pirimidinil)-2H-1,4-benzoxazina;

y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso como un medicamento.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición farmacéutica según la reivindicación 7, para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado del grupo de trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, trastornos de personalidad, trastornos relacionados con sustancias, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos del estado de ánimo, migraña, epilepsia o trastornos convulsivos, trastornos de la infancia, trastornos cognitivos, neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia.

10. Un compuesto para uso según la reivindicación 9, en donde el trastorno del sistema nervioso central se selecciona del grupo de ansiedad, esquizofrenia, migraña, depresión, epilepsia, síntomas de comportamiento y psicológicos de la demencia, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, depresión bipolar, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés post-traumático, manía bipolar, abuso de sustancias y trastorno mixto de ansiedad y depresión.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en combinación con un agonista ortostérico de mGluR2, para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno de los citados en la reivindicación 9 o en la reivindicación 10.

12. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 7, caracterizado porque un vehículo farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

13. Un producto que comprende

(a) un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; y

(b) un agonista ortostérico de mGluR2,

como una preparación de combinación para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o prevención de una enfermedad en la que es beneficioso el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR2, en particular los moduladores alostéricos positivos de mGluR2.