

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 215**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/64** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

**C07D 405/14** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2008 E 08802104 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013 EP 2205565**

54 Título: **4-fenil-1H-piridin-2-onas 1-3-disustituidas**

30 Prioridad:

**14.09.2007 EP 07116391**

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

**25.06.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CID-NÚÑEZ, JOSÉ MARIA;**  
**TRABANCO-SUAREZ, ANDRÉS AVELINO;**  
**MACDONALD, GREGOR JAMES;**  
**DUVEY, GUILLAUME ALBERT JACQUES;**  
**LÛTJENS, ROBERT JOHANNES y**  
**FINN, TERRY PATRICK**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 409 215 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

4-fenil-1*H*-piridin-2-onas 1-3-disustituidas

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de piridinona, que son moduladores alostéricos positivos del receptor metabotrópico de glutamato de tipo 2 ("mGluR2") y que son de utilidad en el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato, y de enfermedades en las que interviene el subtipo mGluR2 de receptores metabotrópicos. La invención se dirige también a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, a procedimientos para preparar tales compuestos y composiciones, y al uso de tales compuestos en la prevención o el tratamiento de trastornos y enfermedades neurológicas y psiquiátricas en las que interviene mGluR2.

**Antecedentes de la invención**

15 El glutamato es el principal neurotransmisor aminoacídico en el sistema nervioso central del mamífero. El glutamato juega un papel importante en numerosas funciones fisiológicas tales como el aprendizaje y la memoria, así como también en la percepción sensorial, el desarrollo de la plasticidad sináptica, el control motor, la respiración y la regulación de la función cardiovascular. Adicionalmente, el glutamato ocupa un lugar central en diferentes enfermedades neurológicas y psiquiátricas, en las que existe un desequilibrio de la neurotransmisión glutamatérgica.

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

20 Además, el glutamato activa los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluRs) que poseen una función más moduladora, que contribuye al ajuste fino de la eficacia sináptica.

El glutamato activa los mGluRs uniéndose al dominio extracelular amino-terminal, de gran tamaño, del receptor, denominado en este documento sitio de unión ortostérico. Esta unión induce un cambio conformacional en el receptor que da como resultado la activación de la proteína G y de las vías de señalización intracelulares.

25 El subtipo mGluR2 se acopla de modo negativo con la adenilciclase a través de la activación de la proteína  $G\alpha_1$ , y su activación conduce a la inhibición de la liberación de glutamato en la sinapsis.

En el sistema nervioso central (SNC), los receptores mGluR2 son abundantes principalmente en toda la corteza, las regiones del tálamo, el bulbo olfatorio accesorio, el hipocampo, la amígdala, el putamen caudado y el núcleo accumbens.

30 En ensayos clínicos, se ha demostrado que la activación de mGluR2 es eficaz para tratar los trastornos de ansiedad. Además, en diversos modelos animales se ha demostrado la eficacia de la activación de mGluR2, lo que representa, por lo tanto, un nuevo abordaje terapéutico potencial para el tratamiento de la esquizofrenia, la epilepsia, la adicción/drogo dependencia, la enfermedad de Parkinson, el dolor, los trastornos del sueño y la enfermedad de Huntington.

35 Hasta la fecha, la mayoría de los instrumentos farmacológicos disponibles dirigidos a mGluRs está constituida por los ligandos ortostéricos que activan varios miembros de la familia, dado que son análogos estructurales del glutamato.

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

45 Recientemente, han surgido moduladores alostéricos positivos de mGluRs como nuevas entidades farmacológicas que ofrecen esta atractiva alternativa. Se han descrito numerosos compuestos como moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Los documentos WO 2004/092135 (NPS y Astra Zeneca), WO 2004/018386, WO 2006/014918 y WO 2006/015158 (Merck), WO 2001/56990 (Eli Lilly) y WO 2006/030032 (Addex y Janssen Pharmaceuticals) describen, respectivamente, derivados de fenil-sulfonamida, acetofenona, indanona, piridil-metilsulfonamida y piridinona como moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Ninguno de los compuestos descritos específicamente en estos documentos está relacionado estructuralmente con los compuestos de la presente invención.

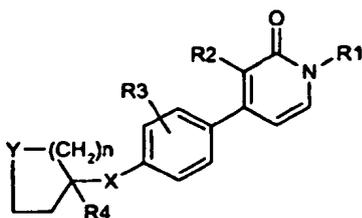
50 Se ha demostrado que tales compuestos no activan el receptor por sí mismos. Por el contrario, permiten que el receptor produzca una respuesta máxima a una concentración de glutamato que, por sí mismo, induce una respuesta mínima. El análisis mutacional ha demostrado de manera inequívoca que la unión de moduladores

alostéricos positivos de mGluR2 no se produce en el sitio ortostérico, sino en un sitio alostérico situado en el interior de la región con siete dominios transmembrana del receptor.

- 5 Los datos en animales indican que los moduladores alostéricos positivos de mGluR2 tienen efectos sobre los modelos de ansiedad y psicosis similares a los obtenidos con agonistas ortostéricos. Se ha demostrado que los moduladores alostéricos de mGluR2 son activos en los modelos de ansiedad del sobresalto potenciado por el miedo y la hipertermia inducida por estrés. Adicionalmente, se ha demostrado que estos compuestos son activos en la reversión de la hiperlocomoción inducida por ketamina o anfetamina, y en la reversión de la disrupción inducida por la anfetamina en los modelos de esquizofrenia de la inhibición prepulso del reflejo del sobresalto acústico (*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006, 318, 173-185; *Psychopharmacology* 2005, 179, 271-283).
- 10 Estudios recientes con animales ponen de manifiesto, además, que el modulador alostérico positivo selectivo del receptor metabotrópico de glutamato de tipo 2, bifeníl-indanona (BINA), bloquea un modelo de psicosis provocada por drogas alucinógenas, lo que avala la estrategia de actuar sobre los receptores mGluR2 en el tratamiento de la disfunción glutamatérgica en la esquizofrenia (*Mol. Pharmacol.* 2007, 72, 477-484).
- 15 Los moduladores alostéricos positivos permiten potenciar la respuesta del glutamato, aunque también han demostrado potenciar la respuesta a agonistas ortostéricos de mGluR2 tales como LY379268 o DCG-IV. Estos datos proporcionan pruebas de otro abordaje terapéutico novedoso adicional para tratar las enfermedades neurológicas y psiquiátricas citadas anteriormente en las que intervienen los mGluR2, en el cual se utilizaría una combinación de un modulador alostérico positivo de mGluR2 junto con un agonista ortostérico de mGluR2.

#### Descripción detallada de la invención

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



y sus formas estereoquímicamente isómeras, en la que

- 25 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>; o alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, o fenilo sustituido con halo, trifluorometilo o trifluorometoxi;
- R<sup>2</sup> es halo, trifluorometilo, alquilo C<sub>1-3</sub> o ciclopropilo;
- R<sup>3</sup> es hidrógeno, halo o trifluorometilo;
- R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquil C<sub>1-3</sub>-oxi, hidroxialquilo C<sub>1-3</sub> o tetrahidropiran-2-il-oxi-alquilo C<sub>1-3</sub>;
- n es 1 o 2;
- 30 X es un enlace covalente, O o NR<sup>5</sup>;
- R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> o hidroxialquilo C<sub>2-3</sub>;
- Y es O o CR<sup>6</sup>(OH);
- R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>; o
- R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> forman un resto -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;
- 35 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula (I) o una forma estereoquímicamente isómera del mismo, en donde

R<sup>1</sup> es 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 3-metil-1-butilo, (ciclopropil)metilo o 2-(ciclopropil)-1-etilo;

R<sup>2</sup> es cloro, bromo, ciclopropilo o trifluorometilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, cloro o trifluorometilo;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o hidroximetilo;

n es 2;

5 X es un enlace covalente, O o NR<sup>5</sup>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno;

Y es O o CR<sup>6</sup>(OH);

R<sup>6</sup> es hidrógeno o metilo;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 En una realización, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula (I) o una forma estereoquímicamente isómera del mismo, en donde

R<sup>1</sup> es 1-butilo, 3-metil-1-butilo, (ciclopropil)metilo o 2-(ciclopropil)-1-etilo;

R<sup>2</sup> es cloro;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o cloro;

15 R<sup>4</sup> es hidrógeno o hidroximetilo;

n es 2;

X es un enlace covalente, O o NR<sup>5</sup>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno;

Y es O o CR<sup>6</sup>(OH);

20 R<sup>6</sup> es hidrógeno o metilo;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

La expresión alquilo C<sub>1-3</sub> como grupo o parte de un grupo define un resto hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene 1 a 3 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, 1-propilo y 1-metiletilo.

25 La expresión alquilo C<sub>1-6</sub> como grupo o parte de un grupo define un resto hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, 1-propilo, 1-metiletilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 3-metil-1-butilo, 1-pentilo, 1-hexilo y similares. La expresión -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- se abrevia en las fórmulas como C<sub>n</sub>.

La expresión cicloalquilo C<sub>3-7</sub> define un resto hidrocarburo cíclico, saturado, que tiene 3 a 7 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

30 La expresión halo o halógeno como grupo o parte de un grupo representa de manera genérica flúor, cloro, bromo, yodo.

Para el uso farmacéutico, las sales de los compuestos de Fórmula (I) son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que son farmacéuticamente no aceptables pueden ser usadas, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, tanto farmacéuticamente aceptables como no, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables comprenden, por definición, las formas no tóxicas y terapéuticamente activas de sales de adición de ácido que el compuesto según la Fórmula (I) es capaz de formar. Dichas sales se pueden obtener tratando la forma base de los compuestos según la Fórmula (I) con ácidos apropiados, por ejemplo ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido hidrohálico, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido cicláxico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico y ácido pamoico.

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

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

A la inversa, dichas formas de sal pueden convertirse en las formas ácidas libres por tratamiento con un ácido apropiado.

El término solvato comprende las formas por adición de disolvente así como sus sales, que son capaces de formar los compuestos de Fórmula (I). Ejemplos de estas formas de adición de disolvente son, por ejemplo, los hidratos, alcoholatos y similares.

La expresión "formas estereoquímicamente isómeras", como se usa en este documento, define todas las formas isómeras posibles que pueden tener los compuestos de Fórmula (I). A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isómeras, en donde dichas mezclas contienen todos los diastereoisómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. La invención abarca igualmente cada una de las formas isómeras individuales de los compuestos de Fórmula (I) y sus sales y solvatos, sustancialmente libres, es decir, asociadas con menos de 10%, preferiblemente menos de 5%, en particular menos de 2% y, de manera especialmente preferida, menos de 1% de los otros isómeros. De este modo, cuando un compuesto de Fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (R) significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (S). Los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en restos cíclicos bivalentes (parcialmente) saturados pueden tener la configuración *cis* o *trans*.

De acuerdo con las normas de nomenclatura CAS, cuando en un compuesto hay presentes dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida, se asigna un descriptor R o S (en base a la regla de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral de numeración más baja, o centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica usando descriptores relativos [R\*,R\*] o [R\*,S\*], en donde R\* siempre se especifica como centro de referencia y [R\*,R\*] indica centros con la misma quiralidad, y [R\*,S\*] indica centros de quiralidad diferente. Por ejemplo, si el centro quiral de numeración más baja en el compuesto tiene una configuración S y el segundo centro es R, el descriptor estereo se especificaría como S-[R\*,S\*]. Si se usan "α" y "β": la posición del sustituyente de máxima prioridad en el átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillo que tiene el menor número de anillo, siempre está, de manera arbitraria, en posición "α" del plano medio determinado por el sistema de anillo. La posición del sustituyente de máxima prioridad en el otro átomo de carbono asimétrico del sistema de anillo (átomo de hidrógeno en compuestos según la Fórmula (I)) en relación con la posición del sustituyente de máxima prioridad en el átomo de referencia, se denomina "α" si está en el mismo lado del plano medio determinado por el sistema de anillo, o "β" si está al otro lado del plano medio determinado por el sistema de anillo.

En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se le menciona en relación con un compuesto según la Fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, ya sean de origen natural o producidas de forma sintética, ya sean con abundancia natural o en una forma enriquecida de manera isotópica. Los compuestos de Fórmula (I) marcados radiactivamente pueden comprender un isótopo radiactivo seleccionado del grupo de <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>122</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>75</sup>Br, <sup>76</sup>Br, <sup>77</sup>Br y <sup>82</sup>Br. Preferiblemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C y <sup>18</sup>F.

#### Preparación

Los compuestos según la invención se pueden preparar, por lo general, por medio de una sucesión de etapas, cada una de las cuales es conocida por el experto en la técnica. De manera particular, los compuestos pueden prepararse según los métodos de síntesis siguientes.

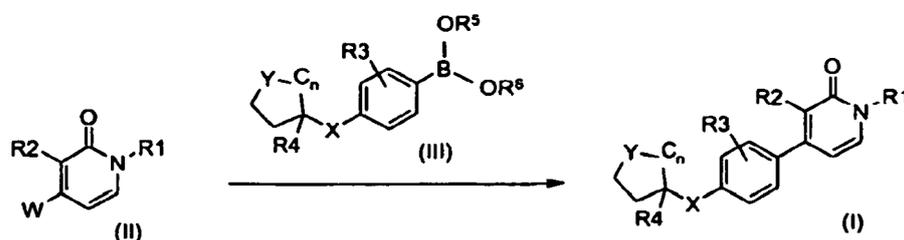
Los compuestos de Fórmula (I) se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar entre sí por los siguientes procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de Fórmula (I) pueden convertirse en las formas correspondientes de sales diastereoisómeras por reacción con un ácido quiral apropiado. Dichas formas de sales diastereoisómeras se separan subsiguientemente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccional y los enantiómeros se liberan a partir de las mismas por medio de un álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de Fórmula (I) implica el empleo de cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Estas formas estereoquímicamente isómeras puras también pueden derivarse de las correspondientes formas estereoquímicamente isómeras de los materiales de partida adecuados, con la condición de que la reacción tenga lugar de forma estereoespecífica.

### A. Preparación de los compuestos finales

#### Procedimiento experimental 1

Los compuestos según la Fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (II) con un intermedio de Fórmula (III) según el esquema de reacción (1), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente apropiado inerte a la reacción tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano o mezclas de disolventes inertes tales como, por ejemplo, 1,4-dioxano/DMF, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, NaHCO<sub>3</sub> o Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuosos, un catalizador complejo de Pd tal como, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), calentando durante un periodo de tiempo apropiado que permita la finalización de la reacción ya sea bajo calentamiento tradicional o bajo la radiación de microondas. W es un grupo adecuado para el acoplamiento, mediado por Pd, con ácidos borónicos o ésteres borónicos tales como, por ejemplo, un halógeno o triflato y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden ser hidrógeno o alquilo, o se pueden considerar conjuntamente para formar, por ejemplo, el resto bivalente de fórmula -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-. En el esquema de reacción (1), todas las restantes variables son como se han definido en la Fórmula (I).

#### Esquema de reacción 1

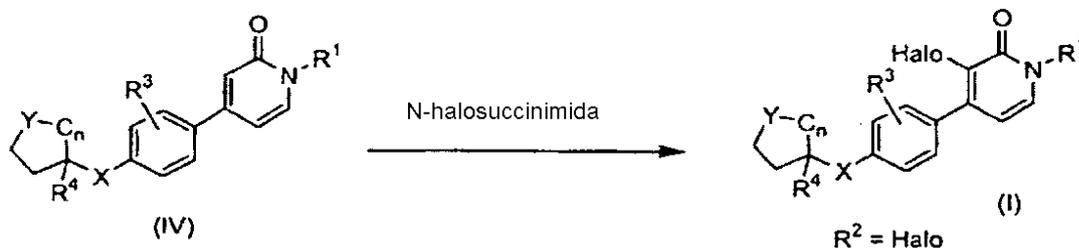


15

#### Procedimiento experimental 2

De manera alternativa, los compuestos según la Fórmula (I), en el caso de que R<sup>2</sup> sea halógeno, se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (IV) con un reactivo de N-halosuccinimida tal como, por ejemplo, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida, según el esquema de reacción (2). Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico adecuado, inerte a la reacción, tal como, por ejemplo, diclorometano o dimetilformamida, agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada y durante el tiempo necesario para lograr la finalización de la reacción. En el esquema de reacción (2), todas las restantes variables son como se han definido en la Fórmula (I).

25 Esquema de reacción 2



Estos intermedios (II), (III) y (IV) se pueden preparar según los esquemas de reacción (3) a (21) (véase más adelante). Las transformaciones de los diferentes grupos funcionales presentes en los compuestos finales o en los intermedios, en otros grupos funcionales según la Fórmula (I) se pueden efectuar por métodos de síntesis que conoce bien el experto en la técnica.

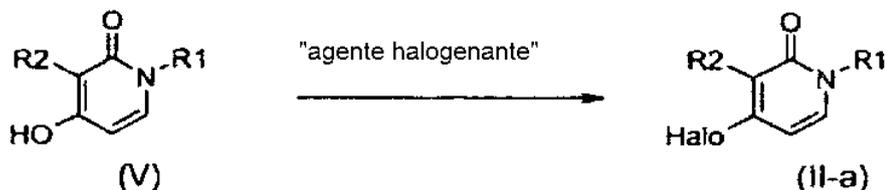
30 Preparación de los compuestos intermedios

#### Procedimiento experimental 3

Los intermedios de Fórmula (II-a) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (V) con un agente halogenante adecuado tal como, por ejemplo, oxibromuro de fósforo, reacción que se lleva a cabo en un disolvente apropiado, inerte a la reacción, tal como, por ejemplo, DMF, a una temperatura moderadamente elevada

tal como, por ejemplo, 110°C. En el esquema de reacción (3), todas las variables son como se han definido en la Fórmula (I).

Esquema de reacción 3



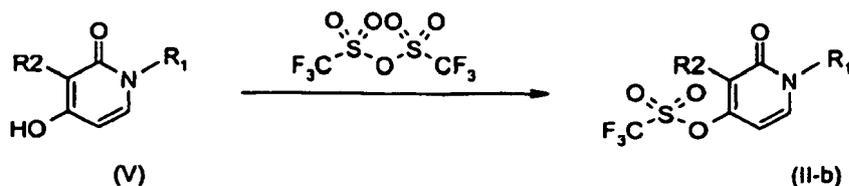
5

Procedimiento experimental 4

Los intermedios de Fórmula (II-b) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (V) con anhídrido trifílico (llamado también anhídrido trifluorometanosulfónico), reacción que se lleva a cabo en un disolvente adecuado, inerte a la reacción, tal como, por ejemplo, diclorometano, en presencia de una base tal como, por ejemplo, piridina, a temperatura baja tal como, por ejemplo, -78°C. En el esquema de reacción (4), todas las variables son como se han definido en la Fórmula (I).

10

Esquema de reacción 4

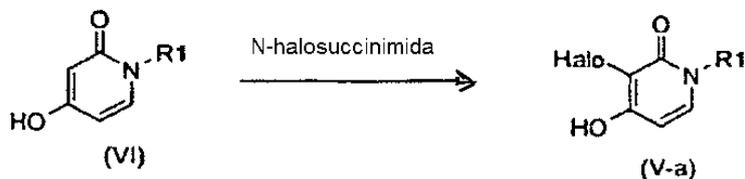


Procedimiento experimental 5

Los intermedios de Fórmula (V-a) (en la que R<sup>2</sup> es halo) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (VI) con un reactivo de N-halosuccinimida tal como, por ejemplo, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida, según el esquema de reacción (5). Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico adecuado, inerte a la reacción, tal como, por ejemplo, diclorometano o 1,2-dicloroetano, agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, típicamente a temperatura ambiente, durante el tiempo necesario para lograr la finalización de la reacción. En el esquema de reacción (5), la variable R<sup>1</sup> es como se ha definido en la Fórmula (I).

20

Esquema de reacción 5

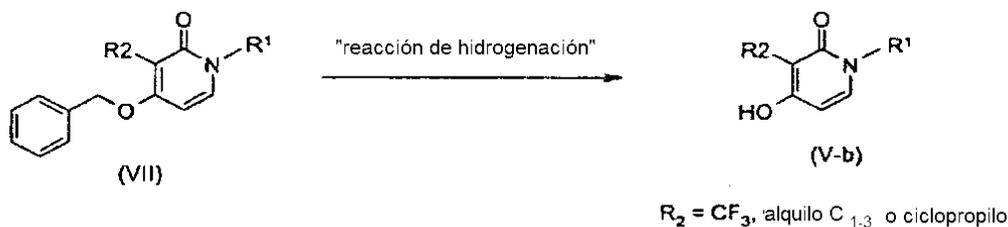


Procedimiento experimental 6

Los intermedios de Fórmula (V-b) (en la que R<sup>2</sup> = trifluorometilo, alquilo C<sub>1-3</sub> o ciclopropilo) se pueden preparar por hidrogenación de intermedios de Fórmula (VII) en un disolvente adecuado, inerte a la reacción, tal como, por ejemplo, etanol, en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, paladio al 10% sobre carbón activado, durante un periodo de tiempo que garantice la finalización de la reacción, típicamente a temperatura ambiente y 1 atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. En el esquema de reacción (6), la variable R<sup>1</sup> es como se ha definido en la Fórmula (I).

25

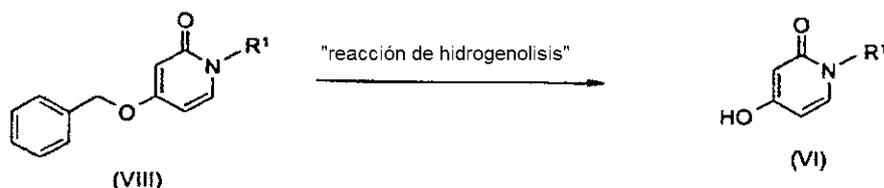
Esquema de reacción 6



Procedimiento experimental 7

5 Los intermedios de Fórmula (VI) se pueden preparar por hidrogenolisis de intermedios de Fórmula (VIII) en un disolvente adecuado, inerte a la reacción, tal como, por ejemplo, etanol, en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, paladio al 10% sobre carbón activado, durante un periodo de tiempo que garantice la finalización de la reacción, típicamente a temperatura ambiente y 1 atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. En el esquema de reacción (7), la variable  $R^1$  es como se ha definido en la Fórmula (I).

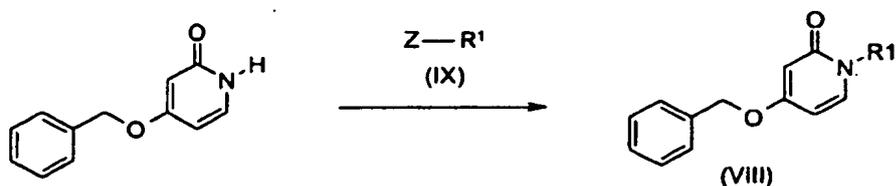
Esquema de reacción 7



10 Procedimiento experimental 8

15 Los intermedios de Fórmula (VIII) se pueden preparar por procedimiento conocidos en la técnica, haciendo reaccionar una 4-benzyloxi-1H-piridin-2-ona disponible en el comercio, con un agente alquilante de Fórmula (IX), disponible en el comercio, en la que Z es un grupo saliente adecuado, usando una base tal como, por ejemplo,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y, opcionalmente, una sal de yodo tal como, por ejemplo, KI, en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, acetonitrilo o DMF, a una temperatura moderadamente alta tal como, por ejemplo, 80-120°C, durante un periodo de tiempo adecuado que permita la finalización de la reacción, por ejemplo, 16 horas. En el esquema de reacción (8), la variable  $R^1$  se define como en la Fórmula (I), y Z es un grupo saliente apropiado tal como, por ejemplo, halógeno.

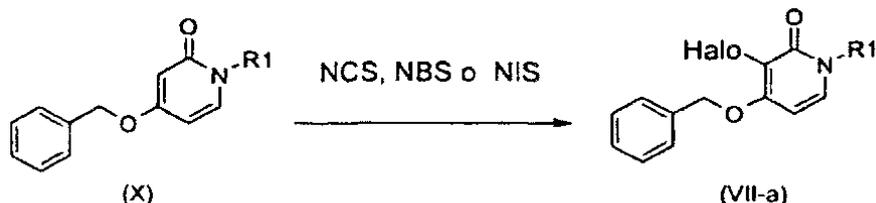
Esquema de reacción 8



20 Procedimiento experimental 9

25 Los intermedios de Fórmula (VII-a) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (X) con una N-halosuccinimida disponible en el comercio tal como N-clorosuccinimida (NCS), N-bromosuccinimida (NBS) o N-yodosuccinimida (NIS), en un disolvente adecuado, inerte a la reacción, tal como, por ejemplo, DMF, diclorometano o ácido acético, típicamente a temperatura ambiente durante 1 a 24 horas. En el esquema de reacción (9), la variable  $R^1$  se define como en la Fórmula (I).

## Esquema de reacción 9



## Procedimiento experimental 10

- 5 Los intermedios de Fórmula (VII-b) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (VII-a), en la que Halo es yodo, con 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo disponible en el comercio, en un disolvente apropiado, inerte a la reacción, tal como, por ejemplo, DMF, en presencia de una sal de cobre adecuada tal como yoduro de cobre(I), calentando durante un periodo de tiempo apropiado que permita la finalización de la reacción, por ejemplo a 100°C durante 5 horas. En el esquema de reacción (10), la variable R<sup>1</sup> se define como en la Fórmula (I).

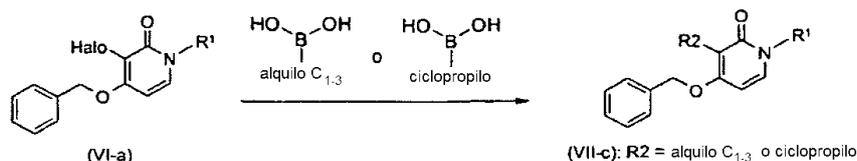
## 10 Esquema de reacción 10



## Procedimiento experimental 11

- 15 Los intermedios de Fórmula (VII-c) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (VII-a) con un derivado de ácido alquilo-C<sub>1-3</sub>- o ciclopropil-borónico tal como, por ejemplo, ácido ciclopropil-borónico o ácido metilborónico, en un disolvente adecuado, inerte a la reacción, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, en presencia de un complejo catalizador de paladio apropiado tal como, por ejemplo, complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]-dicloropaladio(II)-DCM, y en presencia de una base apropiada tal como NaHCO<sub>3</sub>, calentando durante un periodo adecuado de tiempo que permita la finalización de la reacción, por ejemplo a 175°C durante 20 min bajo radiación de microondas. En el esquema de reacción (11), la variable R<sup>1</sup> es como se ha definido en la Fórmula (I).

## 20 Esquema de reacción 11



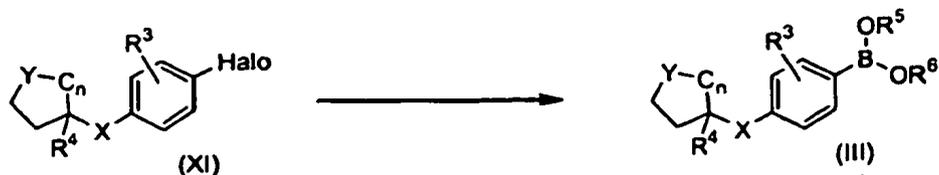
## Procedimiento experimental 12

- 25 Los intermedios de Fórmula (III) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (XI) con una fuente adecuada de boro tal como, por ejemplo, bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador de paladio tal como, por ejemplo, dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]-paladio(II), en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, diclorometano, en presencia de una sal apropiada tal como, por ejemplo, acetato de potasio a una temperatura moderadamente elevada tal como, por ejemplo, 110°C durante, por ejemplo, 16 horas.

- 30 Adicionalmente, los intermedios de Fórmula (III) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica de intercambio de metal-halógeno y subsiguiente reacción con una fuente apropiada de boro de los intermedios de Fórmula (XI). De esta forma, por ejemplo, la reacción de un intermedio de Fórmula (XI) con un compuesto de

- organolitio tal como, por ejemplo, *n*-butil-litio, a una temperatura moderadamente baja tal como, por ejemplo, -40°C, en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, THF, seguida de la subsiguiente reacción con una fuente adecuada de boro tal como, por ejemplo, trimetoxiborano. En el esquema de reacción (12), todas las variables se definen como en la Fórmula (I), y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden ser hidrógeno o alquilo, o se pueden considerar conjuntamente para formar, por ejemplo, el resto bivalente de la fórmula -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-.

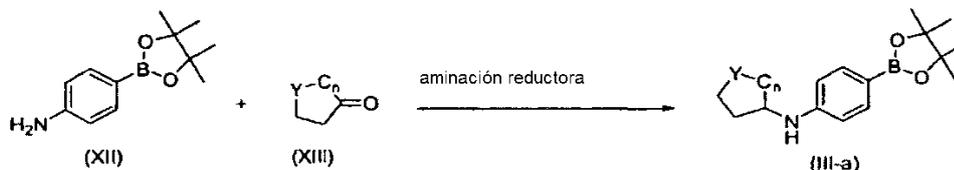
Esquema de reacción 12



Procedimiento experimental 13

- Además, los intermedios de Fórmula (III-a) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (XII) disponible en el comercio, con un derivado de cetona cíclica de Fórmula (XIII), bajo condiciones de aminación reductora conocidas por los expertos en la técnica tales como, por ejemplo, en presencia de triacetoxi-borohidruro en un disolvente adecuado, inerte a la reacción tal como, por ejemplo, 1,2-dicloroetano, a una temperatura adecuada, típicamente a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo apropiado que permita la finalización de la reacción.

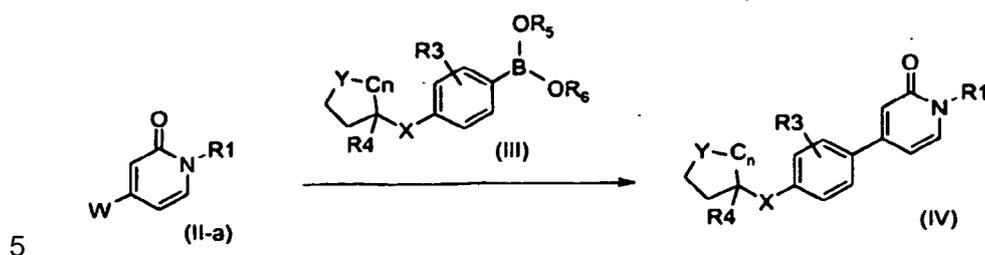
- Esquema de reacción 13



Procedimiento experimental 14

- Los intermedios según la Fórmula (IV) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (II-a), en la que R<sup>2</sup> = H, con un intermedio de Fórmula (III), según el esquema de reacción (14). Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado, inerte a la reacción, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano o mezclas de disolventes inertes tales como, por ejemplo, 1,4-dioxano/DMF. La reacción se puede efectuar en presencia de una base apropiada tal como, por ejemplo, NaHCO<sub>3</sub> o Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuosos, un catalizador de complejo de Pd tal como, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), calentando durante un periodo de tiempo adecuado que permita la finalización de la reacción, ya sea por calentamiento tradicional o bajo radiación de microondas. En el esquema de reacción (14), todas las variables se definen como en la Fórmula (I). W es un grupo apropiado para el acoplamiento, mediado por Pd, con ácidos borónicos o ésteres borónicos tales como, por ejemplo, un halógeno o triflato, y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden ser hidrógeno o alquilo, o se les puede considerar conjuntamente para formar, por ejemplo, el resto bivalente de la fórmula -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-.

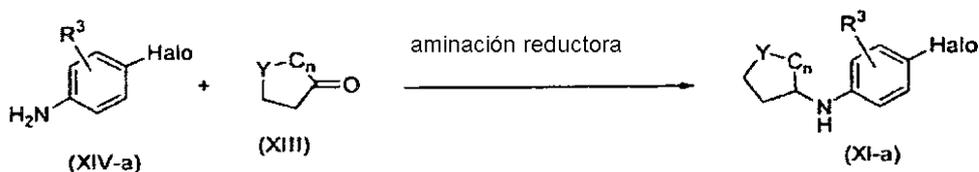
Esquema de reacción 14



Procedimiento experimental 15

10 Los intermedios de Fórmula (XI-a) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, haciendo reaccionar un intermedio de anilina de Fórmula (XIV-a) con un derivado cíclico de cetona de Fórmula (XIII), bajo condiciones de aminación reductora, conocidas por el experto en la técnica tales como, por ejemplo, en presencia de triacetoxi-borohidruro en un disolvente adecuado, inerte a la reacción, tal como, por ejemplo, 1,2-dicloroetano, a una temperatura apropiada, típicamente a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo adecuado que permita la finalización de la reacción. En el esquema de reacción (15), todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y halo- puede ser cloro, bromo o yodo.

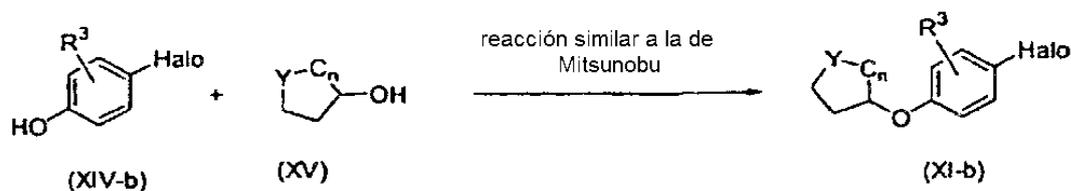
15 Esquema de reacción 15



Procedimiento experimental 16

20 Los intermedios de Fórmula (XI-b) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, haciendo reaccionar un intermedio de fenol de Fórmula (XIV-b) con un alcohol cíclico de Fórmula (XV), en presencia de una fosfina tal como, por ejemplo, trifenilfosfina, y un agente de acoplamiento apropiado para acoplamiento similares a los de Mitsunobu tal como, por ejemplo, azadicarboxilato de di-*tert*-butilo en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, diclorometano, a una temperatura moderadamente baja tal como, por ejemplo, 25°C durante, por ejemplo, 2 horas. En el esquema de reacción (16), todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y halo- puede ser cloro, bromo o yodo.

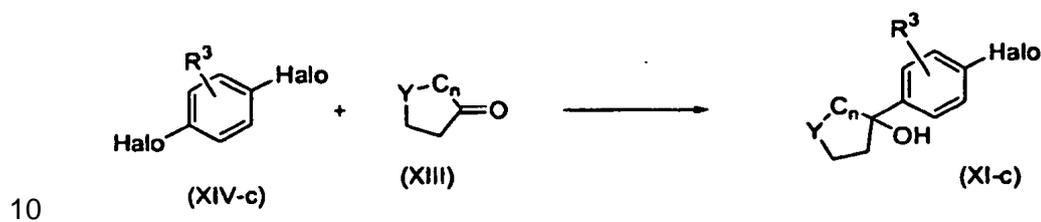
## Esquema de reacción 16



## Procedimiento experimental 17

- 5 Adicionalmente, se pueden preparar intermedios de Fórmula (XI-c) por procedimientos conocidos en la técnica de intercambio de metal-halógeno a partir de intermedios de Fórmula (XIV-c) y reacción subsiguiente con una cetona cíclica de Fórmula (XIII). De este modo, por ejemplo, la reacción de un intermedio de Fórmula (XI-c) con un compuesto de organolitio tal como, por ejemplo, *n*-butil-litio a una temperatura moderadamente baja tal como, por ejemplo, -40°C en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, THF, seguida por la reacción subsiguiente con tetrahidro-4*H*-piran-4-ona. En el esquema de reacción (17), todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y halo- puede ser cloro, bromo o yodo.

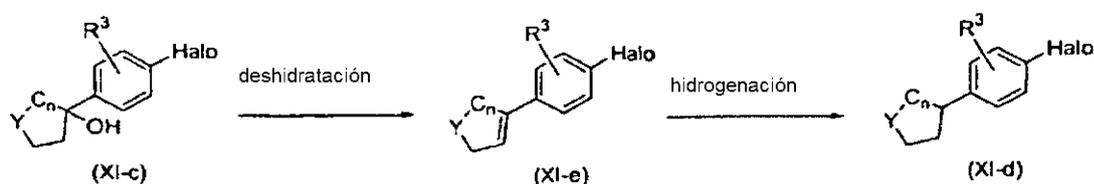
## Esquema de reacción 17



## Procedimiento experimental 18

- 15 Adicionalmente, se pueden preparar intermedios de Fórmula (XI-d) por procedimientos conocidos en la técnica, en el marco de una secuencia de dos etapas consistente en una reacción de deshidratación seguida de una reacción de hidrogenación, a partir de intermedios de Fórmula (XI-c). De esta forma, por ejemplo, la reacción de un intermedio de Fórmula (XI-c) con un ácido tal como, por ejemplo, ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado, a una temperatura moderadamente alta tal como, por ejemplo, 100°C, en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, tolueno durante un periodo de, por ejemplo, 2 horas, da un intermedio de Fórmula (XI-e). A continuación, este intermedio se puede hidrogenar en presencia de una cantidad catalítica de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, óxido de platino, en un disolvente tal como, por ejemplo, etanol, para dar el intermedio (XI-d). En el esquema de reacción (18), halo- puede ser cloro, bromo o yodo. Todas las restantes variables son como se definen en la Fórmula (I).
- 20

## Esquema de reacción 18

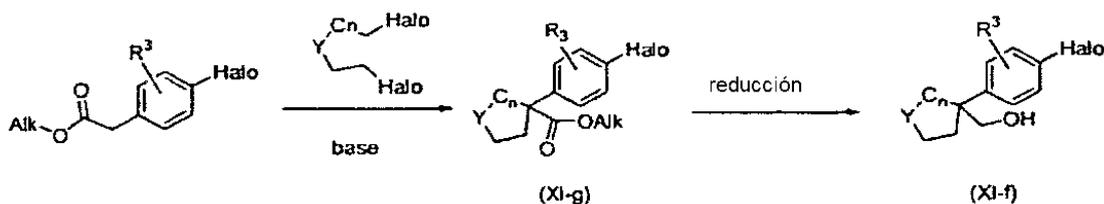


## Procedimiento experimental 19

- 25 Adicionalmente, se pueden preparar intermedios de Fórmula (XI-f) por procedimientos conocidos en la técnica a partir de derivados del éster alquílico del ácido (4-halofenil)-acético disponibles en el comercio o accesibles de forma sintética, en el marco de una secuencia de dos etapas consistente en una reacción de alquilación con un derivado di-halo apropiado, seguida de la reducción del grupo funcional éster a alcohol. De este modo, por ejemplo, la reacción con éter 2-cloroetílico en presencia de una base tal como hidruro sódico en un disolvente inerte tal como

- 5 DMF, a la temperatura apropiada y durante el periodo de tiempo necesario para asegurar la finalización de la reacción, típicamente a temperatura ambiente durante 10 a 16 horas, proporciona un intermedio de Fórmula (XI-g). A continuación, este intermedio se puede hacer reaccionar con un agente reductor de metal tal como, por ejemplo, hidruro de litio aluminio, en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, a la temperatura apropiada y durante el periodo de tiempo necesario para asegurar la finalización de la reacción, típicamente a  $-10^{\circ}\text{C}$  hasta temperatura ambiente durante 2 horas, para dar un intermedio de Fórmula (XI-f). En el esquema de reacción (19), todas las variables son como se han definido en la Fórmula (I), y halo- puede ser cloro, bromo o yodo.

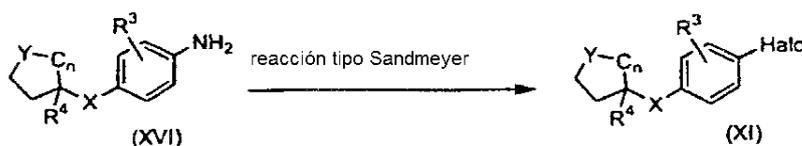
Esquema de reacción 19



#### 10 Procedimiento experimental 20

Adicionalmente, se pueden preparar intermedios de Fórmula (XI) por procedimientos conocidos en la técnica a partir de intermedios similares a la anilina de Fórmula (XVI) a través de una reacción de tipo Sandmeyer. En el esquema de reacción (20), todas las variables son como se han definido en la Fórmula (I), y halo- puede ser cloro, bromo o yodo.

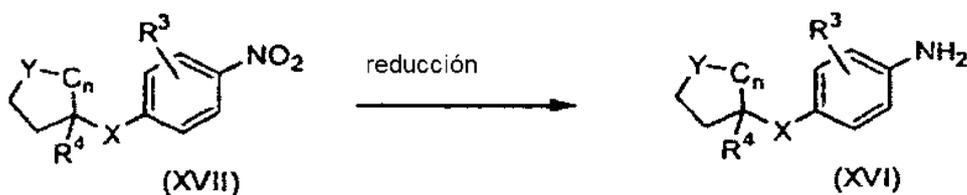
#### 15 Esquema de reacción 20



#### Procedimiento experimental 21

- 20 Los intermedios de Fórmula (XVI) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica a partir de intermedios de Fórmula (XVII) a través de la reducción del grupo nitro a la función amino por procedimientos conocidos en la técnica tales como hidrogenación catalítica, o por el uso de cloruro de estaño(II) dihidratado como agente reductor. En el esquema de reacción (21), todas las variables son como se han definido en la Fórmula (I).

Esquema de reacción 21

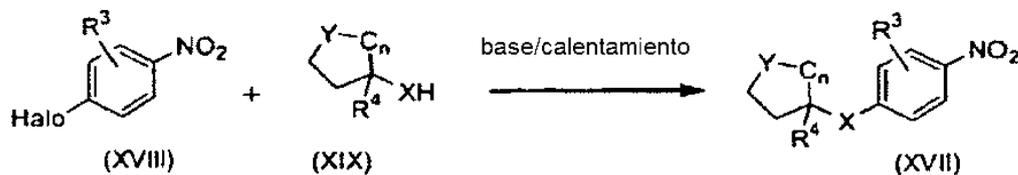


#### Procedimiento experimental 22

- 25 Los intermedios de Fórmula (XVII) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (XVIII) con un intermedio adecuado de Fórmula (XIX), en presencia de una base apropiada tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, dimetilformamida o acetonitrilo, a una temperatura conveniente y durante un periodo de tiempo adecuado para

asegurar la finalización de la reacción. En el esquema de reacción (22), todas las variables son como se han definido en la Fórmula (I).

Esquema de reacción 22



5 Los materiales de partida según las Fórmulas (IX), (XIII), (XIV-a, b y c), (XV), (XVIII) y (XIX) son intermedios que están disponibles en el comercio o que se pueden preparar según procedimientos de reacción convencionales, conocidos en general por los expertos en la técnica.

### Farmacología

10 Los compuestos que se proponen en esta invención son moduladores alostéricos positivos de los receptores metabotrópicos de glutamato, de manera particular, son moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Los compuestos de la presente invención no parecen unirse al sitio de reconocimiento de glutamato, el sitio del ligando ortostérico, sino, por el contrario, a un sitio alostérico en el interior de las región con siete dominios transmembrana del receptor. En presencia de glutamato o de un agonista de mGluR2, los compuestos de esta invención aumentan la respuesta de mGluR2. Se espera que los compuestos que se ofrecen en esta invención ejerzan su efecto sobre mGluR2 gracias a su capacidad para incrementar la respuesta de tales receptores al glutamato o a los agonistas de mGluR2, potenciando la respuesta del receptor. Por lo tanto, la presente invención se refiere a un compuesto según la presente invención para ser usado como medicamento, así como al uso de un compuesto según la invención o de una composición farmacéutica según la invención para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir, en particular, tratar un trastorno en un mamífero, incluido el ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ven afectados o facilitados por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR2, en especial sus moduladores alostéricos positivos. La presente invención se refiere, igualmente, a un compuesto según la presente invención, o a una composición farmacéutica según la invención, para ser usados en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir, en particular, tratar un trastorno en un mamífero, incluido el ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ven afectados o facilitados por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR2, en especial sus moduladores alostéricos positivos. La presente invención se refiere también a un compuesto según la presente invención o a una composición farmacéutica según la invención para tratar o prevenir, en particular, tratar un trastorno en un mamífero, incluido el ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ven afectados o facilitados por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR2, en especial sus moduladores alostéricos positivos.

30 Asimismo, la presente invención se refiere al uso de un compuesto según la invención o de una composición farmacéutica según la invención para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato en un mamífero, incluido el ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ven afectados o facilitados por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos positivos de mGluR2.

35 Cuando se afirma que la invención se refiere al uso de un compuesto o composición según la invención para fabricar un medicamento, por ejemplo, para el tratamiento de un mamífero, se entiende que dicho uso se debe interpretar en ciertas jurisdicciones como un método de, por ejemplo, tratamiento de un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que tiene necesidad, por ejemplo, de dicho tratamiento, una cantidad efectiva del compuesto o composición según la invención.

40 De forma particular, los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con una disfunción del glutamato incluyen uno o múltiples de los trastornos o enfermedades siguientes: trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como, por ejemplo, déficit cerebral subsiguiente a una intervención quirúrgica de bypass e injerto cardíacos, ictus, isquemia cerebral, lesión de la médula espinal, traumatismo de cabeza, hipoxia perinatal, paro cardíaco, lesión neuronal por hipoglucemia, demencia (incluida la demencia inducida por SIDA), enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson idiopática e iatrogénica, espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad muscular, incluidos temblores, epilepsia, convulsiones, migraña (incluidas cefaleas migrañosas), incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, abstinencia de sustancias (incluidas sustancias tales como, por ejemplo, opiáceos, nicotina, productos del tabaco, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (incluidos el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno obsesivo compulsivo), trastornos del estado de ánimo (incluidas depresión, manía, trastornos bipolares), neuralgia del trigémino, pérdida de audición, tinnitus,

degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, dolor (incluidos los estados agudos y crónicos, dolor intenso, dolor intratable, dolor neuropático y dolor postraumático), disquinesia tardía, trastornos del sueño (incluida la narcolepsia), trastorno de déficit de atención/hiperactividad y trastornos de la conducta.

5 De manera particular, el trastorno o enfermedad es un trastorno del sistema nervioso central seleccionado del grupo de trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, trastornos de la personalidad, trastornos relacionados con sustancias, trastornos alimentarios, trastornos del estado de ánimo, migraña, epilepsia o trastornos convulsivos, trastornos infantiles, trastornos cognitivos, neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia.

10 Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de ansiedad, seleccionado del grupo de agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de pánico, trastorno por estrés postraumático (TEPT), fobia social y otras fobias.

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

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

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

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

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

Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es migraña.

30 Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es epilepsia o un trastorno convulsivo, seleccionado del grupo de epilepsia no convulsivante generalizada, epilepsia convulsivante generalizada, estado epiléptico con crisis de ausencia (*"petit mal"*), estado epiléptico con crisis convulsivas tónico-clónicas (*"grand mal"*), epilepsia parcial con o sin alteración de la conciencia, espasmos infantiles, epilepsia parcial continua y otras formas de epilepsia.

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

35 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, demencia persistente inducida por sustancias y deterioro cognitivo leve.

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

40 En la actualidad, la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (*DSM-IV*) de la *American Psychiatric Association* ofrece una herramienta diagnóstica para la identificación de los trastornos descritos en este documento. El experto en la técnica reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos con anterioridad en este documento y que estos evolucionan de acuerdo con los avances médicos y científicos.

45 Debido a que los citados moduladores alostéricos positivos de mGluR2, incluidos los compuestos de Fórmula (I), potencian la respuesta de mGluR2 al glutamato, es una ventaja que los presentes métodos utilicen glutamato endógeno.

50 Debido a que los citados moduladores alostéricos positivos de mGluR2, incluidos los compuestos de Fórmula (I), potencian la respuesta de mGluR2 a los agonistas, se entiende que la presente invención se extiende al tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato mediante la administración de una cantidad efectiva de un modulador alostérico positivo de mGluR2, incluidos los compuestos de Fórmula (I), en combinación con un agonista de mGluR2.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o múltiples medicamentos en el tratamiento, prevención, control, mejoría o reducción del riesgo de enfermedades o trastornos en los que los compuestos de Fórmula (I) o los restantes medicamentos pueden ser útiles, en donde la combinación de los medicamentos entre sí es más segura o más eficaz que cualquiera de los medicamentos por separado.

## 5 Composiciones farmacéuticas

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

10 Los compuestos según la invención, en especial los compuestos según la Fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos y sus formas estereoquímicamente isómeras, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos se pueden formular en diversas formas farmacéuticas con fines de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones usadas habitualmente para la administración sistémica de medicamentos.

15 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina de manera íntima en una mezcla una cantidad efectiva del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal, como ingrediente activo, con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables, los cuales pueden adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran, de manera deseable, en formas de dosificación unitarias adecuadas, en particular, para su administración por vía oral, 20 rectal, percutánea, por inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, en la preparación de la composición en forma de dosificación oral se puede usar cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como, por ejemplo, almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes de desintegración y similares en el caso de polvos, 25 píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, se prefiere la administración oral y los comprimidos y cápsulas representan las formas de dosificación unitaria más convenientes, usándose en tales casos evidentemente vehículos farmacéuticos sólidos. En las composiciones parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en su mayor parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, que contribuyan a la solubilidad. Se pueden preparar, por ejemplo, soluciones inyectables en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de soluciones salina y de glucosa. Asimismo, se 30 pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden usar vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones apropiadas para la administración percutánea, el vehículo comprende, opcionalmente, un agente que potencia la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinados opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en cantidades mínimas, los cuales no provocan un efecto perjudicial importante sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración sobre la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de 35 diversas formas, por ejemplo, como parche transdérmico, como producto tópico, en forma de ungüento.

40 Resulta especialmente conveniente formular las citadas composiciones farmacéuticas en formas de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. Forma de dosificación unitaria, según se usa en este documento, hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, en donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de estas formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluidos los comprimidos con ranuras o recubiertos), cápsulas, píldoras, 45 paquetes de polvos, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y sus diferentes derivados.

La dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto de Fórmula (I) particular utilizado, del trastorno específico que se esté tratando, la gravedad del trastorno tratado, la edad, peso, sexo, grado del trastorno y estado físico general del paciente en particular, así como de los restantes medicamentos que pueda estar 50 tomando el individuo, tal como lo saben bien los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad efectiva diaria se puede reducir o aumentar en función de la respuesta del sujeto tratado y/o en función de la evaluación del médico responsable de la prescripción de los compuestos de la presente invención.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá desde 0,05 hasta 99% en peso, preferiblemente desde 0,1 hasta 70% en peso, más preferiblemente desde 0,1 hasta 50% en peso del ingrediente activo, y desde 1 hasta 99,95% en peso, preferiblemente desde 30 hasta 99,9% en peso, más preferiblemente 55 desde 50 hasta 99,9% en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde todos los porcentajes se basan en el peso total de la composición.

Como se ha mencionado anteriormente, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos según la invención y uno o múltiples medicamentos adicionales en el tratamiento, prevención, control, mejoría o reducción del riesgo de enfermedades o trastornos en los que los compuestos de Fórmula (I) o los otros medicamentos pueden ser de utilidad, así como al uso de tal composición en la fabricación de un medicamento. 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 igualmente al uso de una combinación de este tipo como medicamento. La presente invención se refiere, asimismo, a un producto que comprende (a) un compuesto según la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, y (b) un agonista ortostérico de mGluR2, en forma de preparación de combinación para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o en la prevención de un trastorno en un mamífero, incluido el ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ven afectados o facilitados por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR2, en particular los moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Los diferentes medicamentos de dicha combinación o producto se pueden combinar en una única preparación, junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, o cada uno de ellos puede estar presente en una preparación separada, junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Los siguientes ejemplos tienen como intención ilustrar, pero no limitar el alcance de la presente invención.

### Química

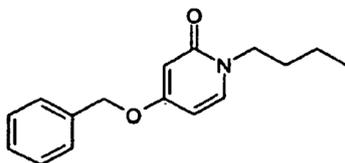
En los Ejemplos siguientes se representan diversos métodos para preparar los compuestos de esta invención. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales iniciales se adquirieron en proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

En lo sucesivo, "THF" significa tetrahidrofurano; "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida; "EtOAc" significa acetato etílico; "DCM" significa diclorometano; "DME" significa 1,2-dimetoxietano; "DCE" significa 1,2-dicloroetano; "DIPE" significa éter diisopropílico; "DMSO" significa dimetilsulfóxido; "DBU" significa 1,8-diaza-7-biciclo[5.4.0]undeceno.

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

#### Descripción 1

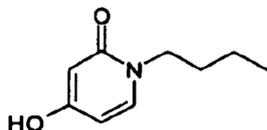
4-benciloxi-1-butil-1*H*-piridin-2-ona (D1)



A una solución de 4-benciloxi-1*H*-piridin-2-ona (5,0 g, 24,84 mmol) en acetonitrilo (200 ml) se agregaron 1-bromobutano (3,75 g, 27,33 mmol) y carbonato de potasio (10,3 g, 74,52 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró al vacío. A continuación, el residuo crudo se trituró con éter dietílico para dar D1 puro (6,26 g, 98%) en forma de un sólido blanco.

#### Descripción 2

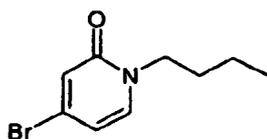
1-butil-4-hidroxi-1*H*-piridin-2-ona (D2)



Una mezcla del intermedio D1 (2,01 g, 7,83 mmol) y una cantidad catalítica de paladio al 10% en carbón activado en etanol (300 ml) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y el disolvente se evaporó al vacío para dar el intermedio (D2) (1,3 g, 100%), que se utilizó sin purificación adicional.

#### Descripción 3

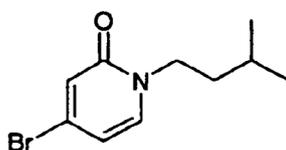
4-bromo-1-butil-1*H*-piridin-2-ona (D3)



5 A una solución del intermedio D2 (1,44 g, 8,6 mmol) en DMF (140 ml) se agregó oxibromuro de fósforo (5,4 g, 18,9 mmol) y se calentó la mezcla a 110°C durante 1 hora. Después de enfriar en un baño de hielo, la solución se distribuyó entre agua y EtOAc. Después de 3 extracciones con EtOAc, las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice; DCM como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas, que se evaporaron al vacío para dar el intermedio D3 (1,82 g, 93%).

Descripción 4

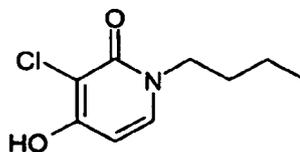
4-bromo-1-(3-metilbutil)-1H-piridin-2-ona (D4)



10 El intermedio D4 se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para la síntesis de D3, utilizando como material inicial 4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-piridin-2-ona que se preparó por el mismo método del intermedio D2, mediante reacción con 4-benciloxi-1H-piridin-2-ona con 1-bromo-3-metilbutano.

Descripción 5

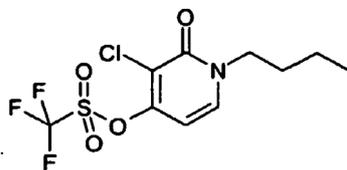
15 1-butil-3-cloro-4-hidroxi-1H-piridin-2-ona (D5)



20 A una solución del intermedio D2 (2,0 g, 11,96 mmol) en DMF (30 ml) se agregó N-clorosuccinimida (1,6 g, 11,96 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y, a continuación, se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice; 0-5% de metanol / DCM como eluyente) para dar el intermedio D5 (2,0 g, 83%).

Descripción 6

Éster de 1-butil-3-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo del ácido trifluorometanosulfónico (D6)

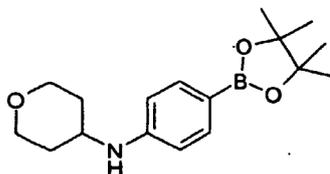


25 A una solución del intermedio D5 (2,0 g, 9,92 mmol) en DCM (80 ml), enfriada a -78°C, se agregó piridina (1,60 ml, 19,8 mmol). La solución resultante se agitó durante 10 min, tras lo que se agregó anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico (1,90 ml, 10,9 mmol) y la solución resultante se agitó a -78°C durante 3 horas. A continuación, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se extinguió con la adición de cloruro de amonio acuoso saturado, se diluyó con agua y se extrajo con DCM, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó al vacío, proporcionando el intermedio D6 (3,31 g, 100%) en forma de un producto crudo que se utilizó sin purificación adicional.

30

## Descripción 7

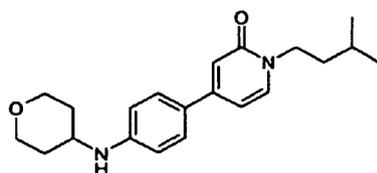
(Tetrahidropiran-4-il)-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-amina (D7)



- 5 Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (0,5 g, 2,28 mmol), tetrahidropiran-4-ona (0,25 ml, 2,73 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,71 g, 3,42 mmol) en DCE (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto crudo se filtró sobre tierra de diatomeas, se lavó con DCM y el filtrado se evaporó al vacío para dar D7 (0,69 g), que se usó sin purificación adicional.

## Descripción 8

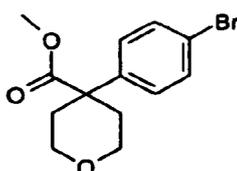
1-(3-metilbutil)-4-[4-(tetrahidropiran-4-il-amino)-fenil]-1*H*-piridin-2-ona (D8)



- 10 Una suspensión del intermedio D4 (0,46 g, 1,9 mmol), intermedio D7 (0,69 g, 2,28 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,21 g, 0,19 mmol) en una mezcla de dioxano (4 ml) y carbonato sódico acuoso saturado (4 ml) se calentó a 150°C durante 10 min, bajo radiación de microondas. El producto crudo se filtró sobre tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice; DCM / EtOAc 8:2 y, finalmente, EtOAc como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó al vacío para dar D8 (0,64 g, 95%) en forma de un sólido amarillo.
- 15

## Descripción 9

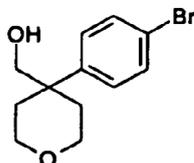
Éster metílico del ácido 4-(4-bromofenil)-tetrahidropiran-4-carboxílico (D9)



- 20 A una solución agitada de éster metílico del ácido (4-bromofenil)-acético (12,52 g, 54,6 mmol) y 15-corona-5 (1,2 g, 5,46 mmol) en DMF (100 ml) a temperatura ambiente, se agregó NaH (al 60%) (4,74 g, 119 mmol) en porciones. Después de agitar a temperatura ambiente durante 40 min, se agregaron NaI (8,14 g, 54,6 mmol) y éter 2-cloroetílico (13,76 g, 96,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas, tras las que el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se trató con una mezcla de EtOAc y tolueno (1:1) y se lavó con una solución de HCl 0,5N. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con más EtOAc/tolueno (1:1) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, a continuación, con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y, por último, con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo crudo se trituroó con *n*-heptano y la fracción soluble se evaporó a sequedad bajo presión reducida para dar D9 (3,96 g, 24%) en forma de un líquido amarillo.
- 25

## Descripción 10

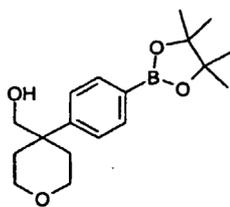
[4-(4-bromofenil)-tetrahidropiran-4-il]-metanol (D10)



5 A una solución del intermedio D9 (1,07 g, 3,58 mmol) en THF (20 ml), agitada a -10°C bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se agregó, gota a gota, una solución 1,0 M de hidruro de litio aluminio en THF (3,58 ml, 3,58 mmol). La solución resultante se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se continuó agitando durante otras 2 horas. Después de enfriar a 0°C se agregó con cuidado una solución acuosa al 10% de NaOH, y se dejó que la mezcla resultante alcanzara la temperatura ambiente. A continuación, se extrajo con DCM, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó al vacío para dar el intermedio D10 (0,96 g, 99%) en forma de un sólido blanco que se utilizó sin purificación adicional.

## 10 Descripción 11

{4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tetrahidropiran-4-il}-metanol (D11)

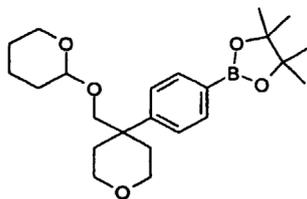


15 A una solución del intermedio D10 (0,96 g, 3,53 mmol) en dioxano (12 ml) y DMF 83 ml) se agregaron bis(pinacolato)diboro (1,43 g, 5,65 mmol) y acetato de potasio (1,04 g, 10,59 mmol). La mezcla se desgasificó y, a continuación, se agregó complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]-dicloropaldio(II) con DCM (1:1) (0,09 g, 0,106 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 40 min bajo radiación de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fracción orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice; DCM como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para dar un residuo oleoso que se trituró con *n*-heptano para dar D11 (0,65 g, 58%) en forma de sólido blanco.

20

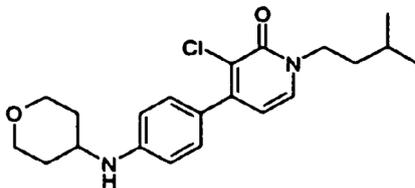
## Descripción 12

4-(tetrahidropiran-2-il-oximetil)-4-[4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il]-fenil]-tetrahidropirano (D12)

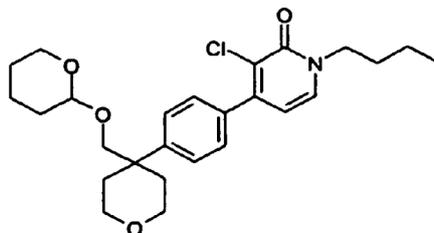


25 Una mezcla del intermedio D11 (0,58 g, 1,8 mmol), 3,4-dihidro-2*H*-pirano (0,2 ml, 2,18 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (cantidad catalítica) en DCM anhidro (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice; DCM como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para dar D12 (0,73 g, 100%), que se usó sin purificación adicional.

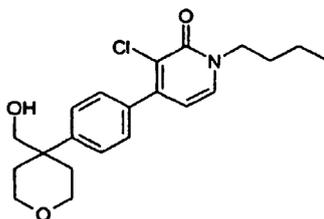
30

**Ejemplo 1**3-cloro-1-(3-metilbutil)-4-[4-(tetrahidropiran-4-il-amino)-fenil]-1*H*-piridin-2-ona (E1)

5 Una solución del intermedio D8 (0,65 g, 1,91 mmol) y *N*-clorosuccinimida (0,25 g, 1,91 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 45°C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua y la solución se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice; DCM / EtOAc 8:2 como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para dar E1 (0,20 g, 28%) en forma de un sólido de color rosa pálido.

**10 Ejemplo 2**1-butil-3-cloro-4-{4-[4-(tetrahidropiran-2-il-oximetil)-tetrahidropiran-4-il]-fenil}-1*H*-piridin-2-ona (E2)

15 Una mezcla del intermedio D6 (0,17 g, 0,5 mmol), intermedio D12 (0,2 g, 0,5 mmol), catalizador tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,03 g, 0,025 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (3 g, en exceso) en dioxano (6 ml) se calentó a 150°C durante 10 min bajo radiación de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, se trató con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua y, después, con salmuera. La fracción orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice; 0 a 10% de EtOAc / DCM como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para dar E2 (0,10 g, 45%) en forma de un aceite incoloro.

**20 Ejemplo 3**1-butil-3-cloro-4-[4-(4-hidroximetil-tetrahidropiran-4-il)-fenil]-1*H*-piridin-2-ona (E3)

25 Una mezcla de compuesto E2 (0,10 g, 0,22 mmol) y una cantidad catalítica de ácido *p*-toluenosulfónico en metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo resultante se recogió con DCM, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice; 0 a 30% de EtOAc / DCM como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para dar E3 (0,05 g, 61%) en forma de un aceite incoloro.

Los compuestos E4 a E9 (Tabla 1) se prepararon de manera similar.

30 Datos físico-químicos

LCMS - procedimiento general

5 La medición de HPLC se llevó a cabo usando un HP 1100 de Agilent Technologies que comprendió una bomba (cuaternaria o binaria) con desgasificador, un sistema de automuestreo, un horno de columna, un detector de fotodiodos en serie (DAD) y una columna según se especifica en los correspondientes métodos más adelante. El caudal desde la columna se dividió a un espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electrovaporización. Se utilizó nitrógeno como gas de nebulización. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. La adquisición de datos se realizó mediante el software MassLynx-Openlynx.

10 Además del procedimiento general: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en un cartucho XDB-C18 (1,8 μm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente utilizadas son: 90% de A (0,5 g/l de solución de acetato de amonio), 5% de B (acetonitrilo), 5% de C (metanol) a 50% de B y 50% de C en 6,5 minutos, a 100% de B a los 7 minutos, y equilibrado a las condiciones iniciales a los 7,5 minutos hasta los 9,0 minutos. Volumen de inyección, 2 μl. Los espectros de masa de alta resolución (*Time of Flight*, TOF, "secuencia TOF") se adquirieron solamente en el modo de ionización positiva mediante escaneo de 100 a 750 en 0,5 segundos, usando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue de 2,5 kV y el voltaje de cono fue de 20 V. La sustancia estándar usada para la calibración interna del detector de masas fue leucina-encefalina.

Puntos de fusión

20 Para una serie de compuestos se determinaron los puntos de fusión en tubos capilares abiertos, en un dispositivo Mettler FP62. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 3 a 10°C/minuto. La temperatura máxima fue de 300°C. Los puntos de fusión se registraron en una pantalla digital y se obtuvieron con las incertidumbres experimentales que se asocian habitualmente con este método analítico.

La Tabla 1 enumera los compuestos de Fórmula (I) preparados según alguno de los Ejemplos anteriores (Ej. n°).

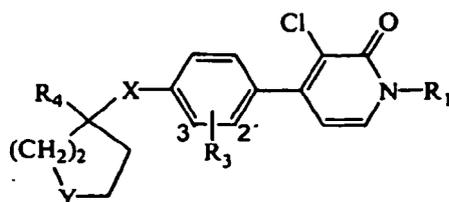
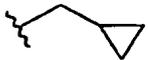
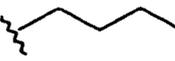
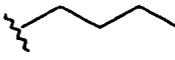
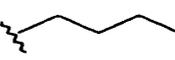


Tabla 1:

Ej.	R1	R3	R4	X	Y	Punto de fusión (°C)	PM base libre	MH+	RT (min)
E1		H	H	NH	O	Descomposición	374	375	4,28
E2		H		Enlace	O	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
E3		H	-CH <sub>2</sub> OH	Enlace	O	n.d.	375	376	3,34
E4		3'-Cl	H	O	O	154	407	408	4,59
E5		3'-CF <sub>3</sub>	H	NH	O	173	426	427	4,49

Ej.	R1	R3	R4	X	Y	Punto de fusión (°C)	PM base libre	MH+	RT (min)
E6		3'-Cl	H	NH	O	231	392	393	4,15
E7		3'-Cl	H	NH	C(CH <sub>3</sub> )OH	227,4	422	423	4,73
E8		H	H	NH	CHOH (cis)	186,2	374	375	3,95
E9		H	H	NH	(CHOH (trans))	263,5	374	375	3,62

n.d.: no determinado

#### D. Ejemplos farmacéuticos

5 Los compuestos ofrecidos en la presente invención son moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Estos compuestos parecen potenciar las respuestas del glutamato a través de su unión a un sitio alostérico diferente del sitio de unión del glutamato. La respuesta de mGluR2 a una concentración de glutamato aumenta cuando hay presentes compuestos de Fórmula (I). Cabe esperar que los compuestos de Fórmula (I) desarrollen su efecto sustancialmente en mGluR2 gracias a su capacidad para mejorar la función del receptor. En la Tabla 4 se muestra el comportamiento de los moduladores alostéricos positivos analizados en mGluR2 usando el método de ensayo de unión de [<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S, que se describe más adelante, y que es apropiado para la identificación de tales compuestos y, de forma más particular, de los compuestos según la Fórmula (I).

#### Ensayo de unión de [<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S

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

#### Preparación de la membrana

30 Se cultivaron células de CHO hasta la pre-confluencia y se estimularon con butirato 5 mM durante 24 horas, antes de lavarlas con PBS y, a continuación, recolectarlas por raspado en solución tampón de homogeneización (tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, 4°C). Los lisados celulares se homogeneizaron brevemente (15 seg) usando un homogeneizador Ultra-Turrax. El homogenato se centrifugó a 23.500 x g durante 10 min y se descartó el sobrenadante. Se resuspendió el aglomerado en Tris-HCl 5 mM a pH 7,4 y se volvió a centrifugar (30.000 x g, 20 min, 4°C). El aglomerado final se resuspendió en HEPES 50 mM, pH 7,4 y se conservó a -80°C en partes alícuotas

apropiadas antes de su uso. La concentración de proteína se determinó por el método Bradford (Bio-Rad, EE.UU.) usando como estándar albúmina de suero bovino.

#### Ensayo de unión de [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S

5 La medición de la actividad de modulación alostérica positiva de mGluR2 de los compuestos de prueba en membranas que contenían mGluR2 humano, se llevó a cabo usando membranas congeladas que se descongelaron y se homogeneizaron brevemente antes de la pre-incubación en microplacas de 96 pocillos (15  $\mu$ g/pocillo de ensayo, 30 min, 30°C), en solución tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 3 mM, GDP 50  $\mu$ M, 10  $\mu$ g/ml de saponina), con concentraciones crecientes del modulador alostérico positivo (desde 0,3 nM a 50  $\mu$ M) y una concentración predeterminada mínima de glutamato (ensayo de PAM), o sin adición de glutamato. Para el ensayo de PAM, las membranas se preincubaron con glutamato a una concentración de CE<sub>25</sub>, es decir, una concentración que da 25% de la respuesta máxima de glutamato, y que coincide con los datos publicados (Pin et al. (1999), *Eur. J. Pharmacol.* 375:277-294). Tras la adición de [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S (0,1 nM, concentración final) para alcanzar un volumen total de reacción de 200  $\mu$ l, las microplacas se agitaron brevemente y se siguieron incubando para permitir la incorporación de [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S tras la activación (30 min, 30°C). La reacción se detuvo por filtración al vacío rápida sobre una microplaca de placas de filtro de fibra de vidrio (placas de filtro GF/B de 96 pocillos Unifilter, Perkin-Elmer, Downers Grove, EE.UU.), utilizando un recolector de células de placa de 96 pocillos (Filtermate, Perkin-Elmer, EE.UU.) y, a continuación, mediante lavado en 3 ocasiones con solución tampón de lavado helada (Na<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O 10 mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O 10 mM, pH = 7,4). Seguidamente, los filtros se secaron al aire y se agregaron 40  $\mu$ l de la mezcla líquida de centelleo (Microscint-O) a cada pocillo, y se midió la [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S unida a la membrana en un lector de placas de centelleo de 96 pocillos (Top-Count, Perkin-Elmer, EE.UU.). La unión inespecífica de [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S se determina en presencia de GTP 10  $\mu$ M fría. Cada curva se llevó a la práctica en al menos una ocasión usando un duplicado de la muestra por dato puntual y a 11 concentraciones.

#### Análisis de los datos

25 Las curvas de respuesta a la concentración de compuestos representativos de la presente invención, en presencia de glutamato agonista de mGluR2 agregado a una CE<sub>25</sub> para determinar la modulación alostérica positiva (PAM), se generaron usando el software PrismGraphPad (Graph Pad Inc., San Diego, EE.UU.). Las curvas se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros ( $Y = \text{Base} + (\text{parte superior} - \text{Base}) / (1 + 10^{((\log \text{CE}_{50} - X) * \text{Pendiente de la Curva}))}$ ), lo que permitió determinar los valores de CE<sub>50</sub>. CE<sub>50</sub> es la concentración de un compuesto que provoca una potenciación equivalente a la mitad del valor máximo de la respuesta del glutamato. Se calcula restando de la respuesta del glutamato en ausencia de un modulador alostérico positivo las respuestas máximas de glutamato en presencia de una concentración capaz de provocar una saturación completa de un modulador alostérico positivo. Seguidamente, la concentración que produce el efecto semi-máximo se calcula como CE<sub>50</sub>.

Tabla 2. Datos farmacológicos para los compuestos según la invención

35 Todos los compuestos se estudiaron en presencia de un agonista de mGluR2, glutamato a una concentración CE<sub>25</sub> predeterminada, para calcular la modulación alostérica positiva (PAM de GTP $\gamma$ S). Los valores mostrados son los promedios de valores duplicados de 11 curvas de respuesta a la concentración de al menos un experimento. Todos los compuestos ensayados exhibieron un valor de pCE<sub>50</sub> (-log CE<sub>50</sub>) mayor que 5,0, desde 6,09 hasta 7,40. Se calcula que el error de determinación de un valor de pCE<sub>50</sub> para un experimento aislado es de aproximadamente 0,3 unidades log.

Compuesto nº	PAM de GTP $\gamma$ S - hR2 pCE <sub>50</sub>
1	n.d.
2	n.d.
3	n.d.
4	6,56
5	6,09
6	6,24
7	7,40
8	n.d.

9	n.d.
---	------

n.d. = no determinado

E. Ejemplos de composición

“Ingrediente activo”, tal como se usa en todos estos ejemplos, se refiere a un compuesto final de Fórmula (I), a sus sales farmacéuticamente aceptables, a los solvatos y a las formas estereoquímicamente isómeras del mismo.

5 A continuación, se ofrecen ejemplos típicos para la formulación de la invención:

1. Comprimidos

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

15 En este Ejemplo, el ingrediente activo se puede sustituir por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos citados como ejemplo.

2. Suspensión

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

20 3. Inyectable

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

4. Ungüento

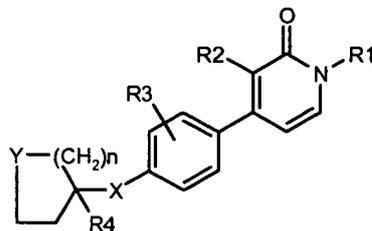
	Ingrediente activo	5 a 1.000 mg
25	Alcohol estearílico	3 g
	Lanolina	5 g
	Vaselina blanca	15 g
	Agua	hasta 100 g

30 En este Ejemplo, el ingrediente activo se puede sustituir por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos citados como ejemplo.

No se debe considerar que las variaciones razonables constituyan un desvío del alcance de la invención. Resultará evidente que los expertos en la técnica podrán realizar diversas variaciones de la invención descrita de este modo.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I)



o una forma estereoquímicamente isómera del mismo, en el que

- 5  $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$ ; o alquilo  $C_{1-3}$  sustituido con cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, o fenilo sustituido con halo, trifluorometilo o trifluorometoxi;  
 $R^2$  es halo, trifluorometilo, alquilo  $C_{1-3}$  o ciclopropilo;  
 $R^3$  es hidrógeno, halo o trifluorometilo;  
 $R^4$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$ , alquil- $C_{1-3}$ -oxi, hidroxi-alquilo  $C_{1-3}$  o tetrahidropiran-2-il-oxi-alquilo  $C_{1-3}$ ;
- 10  $n$  es 1 o 2;  
 $X$  es un enlace covalente, O o  $NR^5$ ;  
 $R^5$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$  o hidroxi-alquilo  $C_{2-3}$ ;  
 $Y$  es O o  $CR^6(OH)$ ;  
 $R^6$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-3}$ ; o
- 15  $R^4$  y  $R^6$  forman un resto  $-CH_2-CH_2-$ ; o  
 una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.
2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
- $R^1$  es 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 3-metil-1-butilo, (ciclopropil)metilo o 2-(ciclopropil)-1-etilo;  
 $R^2$  es halo;
- 20  $R^3$  es hidrógeno, cloro o trifluorometilo;  
 $R^4$  es hidrógeno o hidroximetilo;  
 $n$  es 2;  
 $X$  es un enlace covalente, O o  $NR^5$ ;  
 $R^5$  es hidrógeno;
- 25  $Y$  es O o  $CR^6(OH)$ ;  
 $R^6$  es hidrógeno o metilo;
- o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.
3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
- $R^1$  es 1-butilo, 3-metil-1-butilo, (ciclopropil)metilo o 2-(ciclopropil)-1-etilo;
- 30  $R^2$  es cloro;  
 $R^3$  es hidrógeno o cloro;  
 $R^4$  es hidrógeno o hidroximetilo;

n es 2;

X es un enlace covalente, O o NR<sup>5</sup>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno;

Y es O o CR<sup>6</sup>(OH);

- 5 R<sup>6</sup> es hidrógeno o metilo;  
o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.
4. El compuesto éster de 1-butil-3-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo del ácido trifluorometanosulfónico.
5. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables.
- 10 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para ser usado como medicamento.
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición farmacéutica según la reivindicación 5, para ser usados en el tratamiento o la prevención de un trastorno en un mamífero, incluido el ser humano, cuyo tratamiento o prevención se vean afectados o facilitados por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos positivos de mGluR2.
- 15 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición farmacéutica según la reivindicación 5, para ser usados en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado del grupo de trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, trastornos de la personalidad, trastornos relacionados con sustancias, trastornos alimentarios, trastornos del estado de ánimo, migraña, epilepsia o trastornos convulsivos, trastornos infantiles, trastornos cognitivos, neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia.
- 20 9. Un compuesto o composición para ser usados según la reivindicación 8, en donde el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de ansiedad, seleccionado del grupo de agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de pánico, trastorno por estrés postraumático (TEPT), fobia social y otras fobias; o
- 25 en donde el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno psicótico seleccionado del grupo de esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico inducido por sustancias; o
- en donde el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la personalidad seleccionado del grupo de trastorno obsesivo compulsivo de la personalidad y trastorno esquizoide esquizotípico; o
- 30 en donde el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con sustancias seleccionado del grupo de abuso de alcohol, dependencia del alcohol, abstinencia de 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; o
- 35 en donde el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno alimentario seleccionado del grupo de la anorexia nerviosa y bulimia nerviosa; o
- en donde el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno del estado de ánimo seleccionado del grupo de trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias; o
- 40 en donde el trastorno del sistema nervioso central es epilepsia o un trastorno convulsivo seleccionado del grupo de epilepsia no convulsiva generalizada, epilepsia convulsiva generalizada, estado epiléptico con crisis de ausencia ("*petit mal*"), estado epiléptico con crisis convulsivas tónico-clónicas ("*grand mal*"), epilepsia parcial con o sin alteración de la conciencia, espasmos infantiles, epilepsia parcial continua y otras formas de epilepsia; o
- en donde el trastorno del sistema nervioso central es migraña; o
- 45 en donde el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo seleccionado del grupo de delirio, delirio persistente inducido por sustancias, demencia, demencia debida a una enfermedad por VIH, demencia debida a la enfermedad de Huntington, demencia debida a la enfermedad de Parkinson, demencia de tipo Alzheimer, demencia persistente inducida por sustancias y deterioro cognitivo leve.

10. Un compuesto o composición según la reivindicación 8, en el que el trastorno infantil es el trastorno por déficit de atención/hiperactividad.
  11. Un compuesto o composición para ser usados según la reivindicación 8, en el que el trastorno del sistema nervioso central se selecciona del grupo de ansiedad, esquizofrenia, migraña, depresión y epilepsia.
- 5
12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con un agonista ortostérico de mGluR2 para ser usado en el tratamiento o la prevención de un trastorno según se ha mencionado en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11.