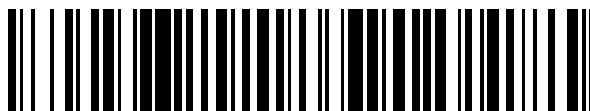


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 401**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2010 E 10721695 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013 EP 2430021**

54 Título: **Derivados de 7-aril-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y su uso como moduladores alostéricos positivos de receptores mGluR2**

30 Prioridad:

12.05.2009 EP 09160064

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

07.11.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 428 401 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 7-aril-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y su uso como moduladores alostéricos positivos de receptores mGluR2

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

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

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

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

25 El glutamato activa los mGluR por la unión al dominio amino terminal extracelular grande del receptor, llamado en la presente memoria el sitio de unión ortostérico. Esta unión induce un cambio conformacional en el receptor que da como resultado la activación de la proteína G y rutas de señalización intracelulares.

30 El subtipo mGluR2 se acopla negativamente a la adenilato ciclasa por activación de la proteína G α i, y su activación conduce a la inhibición de la liberación de glutamato en la sinapsis. En el sistema nervioso central (SNC), los receptores mGluR2 son abundantes principalmente en toda la corteza cerebral, regiones talámicas, bulbo olfatorio accesorio, hipocampo, amígdala, núcleos caudado y putamen y núcleo accumbens.

35 Se ha mostrado en ensayos clínicos que la activación del mGluR2 es eficaz para tratar trastornos de ansiedad. Además, se mostró que la activación del mGluR2 en diferentes modelos animales era eficaz, representando por lo tanto un potencial procedimiento terapéutico nuevo para el tratamiento de la esquizofrenia, epilepsia, adicción/dependencia a fármacos, enfermedad de Parkinson, dolor, trastornos del sueño y enfermedad de Huntington.

Hasta la fecha, la mayoría de las herramientas farmacológicas disponibles dirigidas a los mGluR2 son ligandos ortostéricos que activan varios miembros de la familia ya que son análogos estructurales del glutamato.

40 Una nueva vía para el desarrollo de compuestos selectivos que actúan en los mGluR, es identificar compuestos que actúan a través de mecanismos alostéricos, modulando el receptor por la unión a un sitio diferente del sitio de unión ortostérico altamente conservado.

Recientemente han surgido moduladores alostéricos positivos de los mGluR como nuevas entidades farmacológicas que ofrecen esta alternativa atractiva. Se han descrito diferentes compuestos como moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Ninguno de los compuestos descritos específicamente en la presente memoria está estructuralmente relacionado con los compuestos descritos en la técnica.

45 Se ha demostrado que dichos compuestos no activan el receptor por ellos mismos. Sino que permiten que el receptor produzca una respuesta máxima a una concentración de glutamato que por sí misma induce una respuesta mínima. El análisis mutacional ha demostrado de forma inequívoca que la unión de moduladores alostéricos positivos de mGluR2 no se produce en el sitio ortostérico, sino en su lugar en un sitio alostérico situado dentro de la región de siete dominios transmembranales del receptor.

50 Los datos en animales sugieren que los moduladores alostéricos positivos del mGluR2 tienen efectos en modelos de ansiedad y psicosis similares a los obtenidos con agonistas ortostéricos. Se ha mostrado que los moduladores alostéricos del mGluR2 son activos en modelos de ansiedad de sobresalto potenciado con miedo y en hipertermia inducida por estrés. Además, dichos compuestos han mostrado ser activos en la inversión de la hiperlocomoción inducida por ketamina o anfetamina, y en la inversión de la alteración inducida por anfetamina de la inhibición

prepulso de los modelos de efecto de sobresalto acústico de esquizofrenia.

Estudios recientes en animales ponen de manifiesto además que el modulador alostérico positivo del receptor metabotrópico del glutamato subtipo 2 bifenil-indanona (BINA) bloquea un modelo de fármaco alucinógeno de psicosis, apoyando la estrategia de dirigirse a los receptores mGluR2 para tratar la disfunción glutaminérgica en la esquizofrenia.

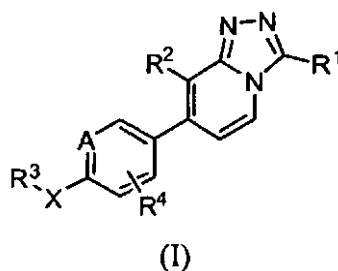
Los moduladores alostéricos positivos permiten la potenciación de la respuesta del glutamato, pero también se ha mostrado que potencian la respuesta a los agonistas del mGluR2 ortostérico tales como LY379268 o DCG-IV. Estos datos proporcionan pruebas para otro nuevo procedimiento terapéutico más para tratar las enfermedades neurológicas y psiquiátricas mencionadas antes que implican el mGluR2, que usarían una combinación de un modulador alostérico positivo de mGluR2 junto con un agonista ortostérico de mGluR2.

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

Las solicitudes internacionales WO 2009/033702 y WO 2009/033703 describen derivados de piridin-2-ona como moduladores alostéricos positivos del mGluR2.

Descripción detallada de la invención

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



y las formas estereoquímicas isómeras de los mismos, en la que

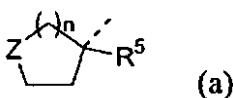
A es CH o N;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₆; (alquiloxi C₁₋₃)-(alquilo C₁₋₃); [(alquiloxi C₁₋₃)-(alquiloxi C₁₋₃)-(alquilo C₁₋₃); alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o más sustituyentes halógeno independientemente seleccionados; bencilo no sustituido; bencilo sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, (alquiloxi C₁₋₃)-(alquilo C₁₋₃), hidroxialquilo C₁₋₃, ciano, hidroxilo, amino, C(=O)R', C(=O)OR', C(=O)NR'R'', mono- o di-(alquil C₁₋₃)amino, morfolinilo, (cicloalquil C₃₋₇)-(alquiloxi C₁₋₃), trifluorometilo y trifluorometoxi, en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; (benciloxi)-(alquilo C₁₋₃); cicloalquilo C₃₋₇ no sustituido; cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con trihalogenoalquilo C₁₋₃; (cicloalquil C₃₋₇)-(alquilo C₁₋₃); 4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepina)metilo; Het¹; Het¹-(alquilo C₁₋₃); Het² y Het²-(alquilo C₁₋₃);

R² se selecciona del grupo que consiste en ciano; halógeno; alquilo C₁₋₃; alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o más sustituyentes halógeno; alcoxi C₁₋₃ sustituido con uno o más sustituyentes halógeno; cicloalquilo C₃₋₇; y (cicloalquil C₃₋₇)-(alquilo C₁₋₃);

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₃; cicloalquilo C₃₋₇ no sustituido; cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con 1 o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₃, trihalogenoalquilo C₁₋₃ y cicloalquilo C₃₋₇; fenilo no sustituido; fenilo sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, trifluorometilo y trifluorometoxi; Het³; piridilo no sustituido; piridilo sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇, y halógeno; trihalogenoalquilo C₁₋₃; e hidroxialquilo C₁₋₃; o

R³ es un radical cíclico de fórmula (a)



en donde

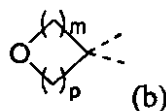
R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₃; alquiloxi C₁₋₃; e hidroxialquilo C₁₋₃;

n es 1 ó 2 ;

5 Z se selecciona de CH₂ o CR⁶(OH) en donde R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₃ y trifluorometilo;

o R⁵ y R⁶ juntos forman un radical CH₂-CH₂; o

Z es un radical cíclico de fórmula (b)



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

10 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; halógeno; y alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o más sustituyentes halógeno; y

X se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente, alcanodiilo C₁₋₃, O, NH, S, SO, SO₂, C(OH)(CH₃), CH₂-O, O-CH₂, CH₂-NH, NH-CH₂, CHF, y CF₂;

15 cada Het¹ es un radical heterocíclico saturado seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; y morfolinilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o más sustituyentes halógeno, fenilo no sustituido y fenilo sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, y trifluorometoxi;

cada Het es piridilo o pirimidinilo no sustituido; y

20 cada Het³ es un radical heterocíclico saturado seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; tetrahidropiranilo; y morfolinilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o más sustituyentes halógeno, fenilo no sustituido, y fenilo sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo y trifluorometoxi;

25

y las sales y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Los nombres de los compuestos de la presente invención se generaron de acuerdo con las reglas de nomenclatura conforme al Chemical Abstracts Service (CAS) usando el software Advanced Chemical Development, Inc., (ACD/Name product version 10.01; Build 15494, 1 Diciembre, 2006). En el caso de formas tautómeras, se generó el nombre de la forma tautómera de la estructura representada. Sin embargo, debe estar claro que la otra forma tautómera no representada también está incluida dentro del alcance de la presente invención.

30

Definiciones

El término "halógeno" o "halo" como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo, siendo preferidos fluoro o cloro.

35 El término "alquilo C₁₋₃" o "alquilo C₁₋₆" como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, salvo que se indique otra cosa, se refiere a un radical hidrocarbonado lineal o ramificado saturado, que tiene, salvo que se indique otra cosa, de 1 a 3 o de 1 a 6 átomos de carbono, que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, tales como metilo, etilo, propilo, butilo, 1-pentilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, 2-metilpropilo, 3-metilbutilo y 1-hexilo.

40 El término "alcanodiilo C₁₋₃" como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, salvo que se indique otra cosa, se refiere a un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal, bivalente, que tiene de 1 a 3 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metileno; 1,2-etanodiilo; 1,3-propanodiilo; y los isómeros ramificados de los mismos.

45 El término "cicloalquilo C₃₋₇" como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, salvo que se indique otra cosa, es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término "(cicloalquil C₃₋₇)-(alquilo C₁₋₃)" como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo,

define un radical hidrocarbonado cíclico saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono unido por un radical hidrocarbonado lineal, saturado, que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, tal como ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo y similares.

5 La notación "mono, di o trihalogenoalquilo C₁₋₃" como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, define un grupo alquilo como se ha definido antes, sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno, tal como fluorometilo; difluorometilo; trifluorometilo; 2,2,2-trifluoroetilo; 1,1-difluoroetilo; 3,3,3-trifluoropropilo. Los ejemplos preferidos de estos grupos son trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y 1,1-difluoroetilo.

10 La notación "alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o más sustituyentes halógenos independientemente seleccionados" como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, define un grupo alquilo como se ha definido antes, sustituido con 1, 2, 3 ó más átomos de halógeno, tales como fluorometilo; difluorometilo; trifluorometilo; 2,2,2-trifluoroetilo; 1,1-difluoroetilo; 3,3,3-trifluoropropilo. Los ejemplos preferidos de estos grupos son trifluorometilo; 2,2,2-trifluoroetilo; 3,3,3-trifluoropropilo y 1,1-difluoroetilo.

15 Siempre que se use el término "sustituido" en la presente invención, se entiende, salvo que se indique otra cosa o este claro del contexto, que indica que uno o más hidrógenos, preferiblemente de 1 a 3 hidrógenos, más preferiblemente de 1 a 2 hidrógenos, más preferiblemente 1 hidrógeno, en el átomo o radical indicado en la expresión que usa "sustituido" se sustituyen con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se supere la valencia normal, y que la sustitución de como resultado un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que sea suficientemente fuerte para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción en un grado de pureza útil, y a la formulación en un agente terapéutico.

20 Los sustituyentes cubiertos por los términos Het¹, Het² o Het³, pueden estar unidos al resto de la molécula de fórmula (I) por cualquier carbono o heteroátomo disponible del anillo según sea adecuado, si no se especifica otra cosa. Por lo tanto, por ejemplo, cuando el sustituyente Het¹ es 2-morfolinilo, 3-morfolinilo o 4-morfolinilo; cuando el sustituyente Het² es piridilo, puede ser 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo. Los sustituyentes Het¹ y Het³ preferidos son los unidos al resto de la molécula por el átomo de nitrógeno.

25 Cuando X se define como CH₂-O, O-CH₂, CH₂-NH o HN-CH₂, debe entenderse que la conectividad se lee desde R³ al anillo de fenilo o piridinilo, por lo tanto, cuando X se define como CH₂-NH, el metileno debe entenderse como unido a R³ y el NH unido al anillo de fenilo o piridinilo.

Debe apreciarse que algunos de los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, pueden contener uno o más centros quirales y existir como formas estereoisómeras.

30 La expresión "formas estereoisómeras" como se usa en lo que antecede, define todas las formas isómeras posibles que pueden tener los compuestos de fórmula (I). Salvo que se indique o mencione otra cosa, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicas isómeras, conteniendo dichas mezclas todos los diastereoisómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en los radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes, pueden tener la configuración cis o trans. Los compuestos que abarcan dobles enlaces, pueden tener la estereoquímica E o Z en dicho doble enlace. Las formas estereoisómeras de los compuestos de fórmula (I) están abarcadas dentro del alcance de esta invención.

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

45 Siguiendo el convenio de la nomenclatura CAS, cuando están presentes dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida en un compuesto, se asigna un descriptor R o S (basado en las normas de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral de numeración más baja, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica usando descriptores relativos [R*,R*] o [R*,S*], donde R* se especifica siempre como el centro de referencia y [R*,R*] indica centros con la misma quiralidad y [R*,S*] indica centros de quiralidad 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 estereoquímico se especificaría como S-[R*,S*].

50 Ahora se exponen características preferidas de los compuestos de esta invención.

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

A es CH o N;

55 R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆; (alquilo C₁₋₃)-(alquilo C₁₋₃); [(alquilo C₁₋₃)-(alquilo C₁₋₃)]-(alquilo C₁₋₃); alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o más sustituyentes halógeno; bencilo no sustituido; (benciloxi)-(alquilo

C₁₋₃); cicloalquilo C₃₋₇ no sustituido; cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con trihalogenoalquilo C₁₋₃; (cicloalquil C₃₋₇)-(alquilo C₁₋₃); 4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepina)metilo; Het¹-(alquilo C₁₋₃); Het²; y Het²-(alquilo C₁₋₃);

R² se selecciona del grupo que consiste en ciano; halógeno; alquilo C₁₋₃; cicloalquilo C₃₋₇; y alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o más sustituyentes halógeno;

- 5 R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₃; cicloalquilo C₃₋₇ no sustituido; cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₃, trihalogenoalquilo C₁₋₃, y cicloalquilo C₃₋₇; fenilo no sustituido; fenilo sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, trifluorometilo y trifluorometoxi; Het³; piridilo no sustituido; y piridilo sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇, y halógeno; trihalogenoalquilo C₁₋₃; y hidroxialquilo C₁₋₃;
- 10

R⁴ es hidrógeno o halógeno;

X se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente; alcanodiilo C₁₋₃; O; CH₂O; OCH₂; CH₂NH; NHCH₂ y NH;

- 15 cada ¹Het se selecciona del grupo que consiste en pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; y morfolinilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en fenilo no sustituido y fenilo sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo y trifluorometoxi;

- 20 cada Het³ es un radical heterocíclico saturado seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; tetrahidropirranilo; y morfolinilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o más sustituyentes halógeno; y

halógeno se selecciona de fluoro y cloro.

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

A es CH o N;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en (alquilo C₁₋₃)-(alquilo C₁₋₃); alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o más sustituyentes halógeno; cicloalquilo C₃₋₇ no sustituido; (cicloalquil C₃₋₇)-(alquilo C₁₋₃); 4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepina)metilo; y Het¹-(alquilo C₁₋₃);

- 30 R² se selecciona del grupo que consiste en halógeno; alquilo C₁₋₃; cicloalquilo C₃₋₇; y alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o más sustituyentes halógeno;

- 35 R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₃; cicloalquilo C₃₋₇ no sustituido; cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo y cicloalquilo C₃₋₇; fenilo no sustituido; Het³; piridilo no sustituido; y piridilo sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇ y halógeno;

R⁴ es hidrógeno o halógeno;

X se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente; alcanodiilo C₁₋₃; O; CH₂O; CH₂NH; NHCH₂ y NH;

cada ¹Het es piperidinilo, opcionalmente sustituido con 1 o más grupos fenilo no sustituidos;

- 40 cada Het³ es un radical heterocíclico saturado, seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; tetrahidropirranilo; y morfolinilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, y alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o más sustituyentes halógeno; y

halógeno se selecciona de fluoro y cloro;

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

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

R¹ se selecciona del grupo que consiste en etoximetilo; CH₂CF₃; ciclobutilo no sustituido; ciclopropilmetilo; ciclopropiletilo; 4-fenil-piperidinilmetilo; y 4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepina)metilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en cloro, metilo, ciclopropilo y CF₃;

- 5 R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; propan-2-ilo; ciclopropilo; ciclohexilo sustituido con hidroxilo; ciclohexilo sustituido con hidroxilo y ciclopropilo; fenilo no sustituido; pirrolidinilo sustituido con 1 ó 2 radicales fluoro; tetrahidropirranilo no sustituido; morfolinilo no sustituido; piperidinilo no sustituido; piperidinilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, hidroxilo y CF₃; piperazinilo; piperazinilo sustituido con 1 radical metilo; piridilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado de fluoro, etilo, ciclopropilo y metoxi; y piridilo sustituido con 1 ó 2 radicales metilo;
- R⁴ se selecciona de hidrógeno, fluoro o cloro; y
- X se selecciona de un enlace covalente; CH₂; -O-; CH₂O; CH₂NH o NH;
- y las sales y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables.
- 10 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoquímicas isómeras de los mismos, en donde
- A es CH;
- A es N;
- 15 R¹ se selecciona del grupo que consiste en CH₂CF₃; etoximetilo; ciclobutilo; ciclopropilmetilo; ciclopropiletilo; 4-fenilpiperidinilmetilo; y 4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepina)metilo;
- R² se selecciona del grupo que consiste en cloro, metilo, ciclopropilo y CF₃;
- 20 R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; propan-2-ilo; ciclopropilo; 4-hidroxi-ciclohexilo; 4-hidroxi-4-ciclopropil-ciclohexilo; fenilo; 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo; piperidin-1-ilo; 4-metil-4-hidroxipiperidin-1-ilo; piperazinilo; 4-metilpiperazinilo; tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo; morfolin-4-ilo; 4-trifluorometil-piperidin-1-ilo; 2-metil-piridin-4-ilo; 2-etil-piridin-4-ilo; 2-ciclopropil-piridin-4-ilo; 2-metil-piridin-5-ilo; 2-metoxi-piridin-5-ilo; 3-fluoro-piridin-4-ilo; 2,6-dimetil-piridin-4-ilo; y 2,6-dimetil-piridin-3-ilo;
- y R⁴ y X son como se han definido previamente;
- y las sales y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables.
- 25 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoquímicas isómeras de los mismos, en donde A es CH o N;
- R¹ se selecciona del grupo que consiste en CH₂CF₃; etoximetilo; ciclopropilmetilo; y ciclopropiletilo;
- R² se selecciona del grupo que consiste en cloro, metilo, ciclopropilo y CF₃;
- 30 R³ se selecciona del grupo que consiste en propan-2-ilo; ciclopropilo; 4-hidroxi-4-ciclopropil-ciclohexilo; 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo; piperidin-1-ilo; 4-metil-4-hidroxipiperidin-1-ilo; piperazinilo; 4-metilpiperazinilo; tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo; morfolin-4-ilo; 2-metil-piridin-4-ilo; 2-etil-piridin-4-ilo; 2-ciclopropil-piridin-4-ilo; 2-metil-piridin-5-ilo; 2-metoxi-piridin-5-ilo; 3-fluoro-piridin-4-ilo; 2,6-dimetil-piridin-4-ilo; y 2,6-dimetil-piridin-3-ilo;
- y R⁴ y X son como se han definido previamente;
- y las sales y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables.
- 35 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoquímicas isómeras de los mismos, en donde
- R¹ se selecciona del grupo que consiste en (alquiloxi C₁₋₃)-(alquilo C₁₋₃); alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o más sustituyentes halógeno; (cicloalquil C₃₋₇)-(alquilo C₁₋₃);
- R² se selecciona del grupo que consiste en halógeno; alquilo C₁₋₃; alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o más sustituyentes halógeno;
- 40 R³ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₇ no sustituido; piperazin-1-ilo; tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo; y piridilo sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇ y halógeno;
- A es CH;
- X se selecciona de un enlace covalente; -O-; CH₂NH; y -NH-;
- 45 R⁴ se selecciona de hidrógeno; fluoro y cloro;

y sales y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

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

R¹ se selecciona del grupo que consiste en CH₂CF₃; etoximetilo; y ciclopropilmetilo;

5 R² se selecciona del grupo que consiste en cloro, metilo, y CF₃;

R³ se selecciona del grupo que consiste en 2-metil-piridin-4-ilo; 2,6-dimetil-piridin-3-ilo; ciclopropilo; 2-etil-piridin-4-ilo; 2-metoxi-piridin-5-ilo; 2-ciclopropil-piridin-4-ilo; 3-fluoropiridin-4-ilo; tetrahydro-2H-piran-4-ilo; y piperazin-1-ilo;

A es CH;

X se selecciona de un enlace covalente; -O-; CH₂NH; y -NH-; y

10 R⁴ se selecciona de hidrógeno; fluoro y cloro;

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

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

15 R¹ se selecciona del grupo que consiste en (alquiloxi C₁₋₃)-(alquilo C₁₋₃); alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o más sustituyentes halógeno; (cicloalquil C₃₋₇)-(alquilo C₁₋₃);

R² se selecciona del grupo que consiste en halógeno; alquilo C₁₋₃; alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o más sustituyentes halógeno;

20 R³ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₇ no sustituido; piperazin-1-ilo; y piridilo sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇, y halógeno;

A es CH;

X se selecciona de un enlace covalente; -O-; y -NH-;

R⁴ se selecciona de hidrógeno; fluoro y cloro

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

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

R¹ se selecciona del grupo que consiste en CH₂CF₃; etoximetilo; y ciclopropilmetilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en cloro, metilo, y CF₃;

30 R³ se selecciona del grupo que consiste en 2-metil-piridin-4-ilo; 2,6-dimetil-piridin-3-ilo; ciclopropilo; 2-ciclopropil-piridin-4-ilo; 3-fluoropiridin-4-ilo; y piperazin-1-ilo;

A es CH;

X se selecciona de un enlace covalente; -O-; y -NH-; y

R⁴ se selecciona de hidrógeno; fluoro y cloro;

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

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

A es CH;

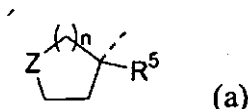
40 R¹ se selecciona de hidrógeno; alquilo C₁₋₆; (alquiloxi C₁₋₃)-(alquilo C₁₋₃); [(alquiloxi C₁₋₃)-(alquiloxi C₁₋₃)]-(alquilo C₁₋₃); mono-, di- o tri-halogenoalquilo C₁₋₃; bencilo no sustituido; bencilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, (alquiloxi C₁₋₃)-(alquilo C₁₋₃), hidroxialquilo C₁₋₃, ciano, hidroxilo, amino, C(=O)R', C(=O)OR', C(=O)NR'R", mono- o di-(alquilo C₁₋₃)amino, morfolinilo, (cicloalquil C₃₋₇)-(alquiloxi C₁₋₃), trifluorometilo y trifluorometoxi, en donde R' y R" se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; (benciloxi)-(alquilo C₁₋₃); cicloalquilo C₃₋₇ no sustituido; cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con trihalogenoalquilo C₁₋₃; (cicloalquil C₃₋₇)-(alquilo C₁₋₃); 4-(2,3,4,5-tetrahidro-

benzo[f][1,4]oxazepina)metilo; Het¹; Het¹-(alquilo C₁₋₃); Het² y Het²-(alquilo C₁₋₃);

R² se selecciona de ciano; halógeno; mono-, di- o tri-halogenoalquilo C₁₋₃; mono-, di- o tri-halogenoalcoxi C₁₋₃; alquilo C₁₋₃; cicloalquilo C₃₋₇ y (cicloalquil C₃₋₇)-(alquilo C₁₋₃);

5 R³ se selecciona de hidrógeno; cicloalquilo C₃₋₇ no sustituido; cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionado de hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₃ y tri-halogenoalquilo C₁₋₃; fenilo no sustituido; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, trifluorometilo y trifluorometoxi; Het³; piridilo no sustituido; piridilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₃, trihalogenoalquilo C₁₋₃ y hidroxialquilo C₁₋₃; o

R³ es un radical cíclico de fórmula (a)



en donde

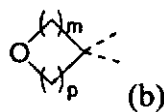
R⁵ se selecciona de hidrógeno; alquilo C₁₋₃; alquiloxi C₁₋₃ y hidroxialquilo C₁₋₃;

n es 1 ó 2;

Z se selecciona de CH₂ y CR⁶(OH) en donde R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o trifluorometilo;

15 o R⁵ y R⁶ juntos forman un radical CH₂-CH₂; o

Z es un radical cíclico de fórmula (b)



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

R⁴ se selecciona de hidrógeno; halógeno; y mono-, di- y tri-halogenoalquilo C₁₋₃; y

20 X se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente, alcanodiilo C₁₋₃, O, NH, S, SO, SO₂, C(OH)(CH₃), CH₂-O, O-CH₂, CHF y CF₂;

en donde

25 cada Het¹ es un radical heterocíclico saturado seleccionado de pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; y morfolinilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, mono-, di- y tri-halogenoalquilo C₁₋₃, fenilo no sustituido y fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo y trifluorometoxi;

cada Het² es un radical heterocíclico aromático seleccionado de piridilo no sustituido o pirimidinilo; y

30 cada Het³ es un radical heterocíclico saturado seleccionado de pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; tetrahidropirranilo; y morfolinilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, mono-, di- y tri-halogenoalquilo C₁₋₃, fenilo no sustituido y fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo y trifluorometoxi;

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

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

R¹ se selecciona de alquilo C₁₋₆; mono-, di- y tri-halogenoalquilo C₁₋₃; cicloalquilo C₃₋₇ no sustituido; cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con trihalogenoalquilo C₁₋₃; (cicloalquil C₃₋₇)-(alquilo C₁₋₃); 4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina)metilo; Het¹; y Het¹-(alquilo C₁₋₃);

40 R² se selecciona de ciano, halógeno y trihalogenoalquilo C₁₋₃;

R³ se selecciona de hidrógeno; cicloalquilo C₃₋₇ no sustituido; cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con 1 ó 2 sustituyentes

seleccionados de hidroxilo, halógeno o alquilo C₁₋₃; fenilo no sustituido; fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, trifluorometilo y trifluorometoxi; Het³; piridilo no sustituido; y piridilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₃, trihalogenoalquilo C₁₋₃ e hidroxialquilo C₁₋₃;

5 R⁴ es hidrógeno o halógeno;

X se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente, alcanodiilo C₁₋₃, O y NH;

y A, Het¹ y Het³ son como se han definido previamente;

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

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

R¹ se selecciona de metilo; etilo; propilo; *n*-butilo; 2-metilpropilo; *terc*-butilo; trifluorometilo; CF₂CH₃; CH₂CF₃; ciclopropilo no sustituido; ciclopropilo sustituido con trifluorometilo; ciclobutilo no sustituido; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; 1-pirrolidinilmetilo; 1-piperidinilmetilo; 4-fenil-piperidinilmetilo; 4-trifluorometil-piperidinilmetilo; 4-morfolinilmetilo; y 4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepina)metilo;

15 R² se selecciona de fluoro, cloro, y CF₃;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; ciclopropilo; ciclohexilo no sustituido; ciclohexilo sustituido con hidroxilo; fenilo no sustituido; tetrahidropirano no sustituido; morfolinilo no sustituido; piperidinilo no sustituido; piperidinilo sustituido con CF₃ y piridilo sustituido con 1 ó 2 radicales metilo;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, fluoro y cloro;

20 X se selecciona de un enlace covalente, CH₂, -O- y NH;

y A es como se ha definido previamente;

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

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

25 R¹ se selecciona de CH₂CF₃; ciclobutilo; ciclopropilmetilo; 4-fenilpiperidinilmetilo; y 4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepina)-metilo;

R² es cloro o CF₃; y

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; ciclopropilo; 4-hidroxi-ciclohexilo; fenilo; tetrahidropiran-4-ilo; morfolin-4-ilo; 4-trifluorometil-piperidin-1-ilo; 2-metil-piridin-4-ilo y 2,6-dimetil-piridin-3-ilo;

30 y A, X y R⁴ son como se han definido previamente;

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

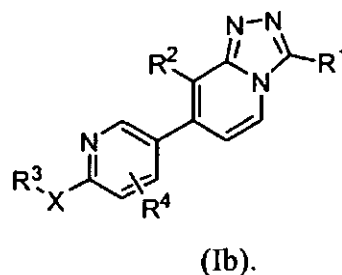
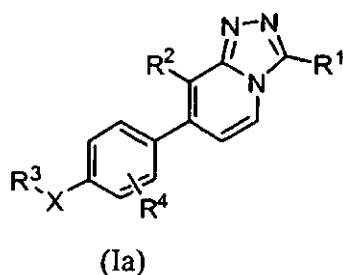
En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en donde R³ es ciclopropilo.

35 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en donde R³ es piridilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado de fluoro, etilo, ciclopropilo y metoxi.

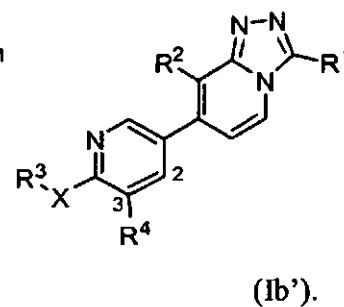
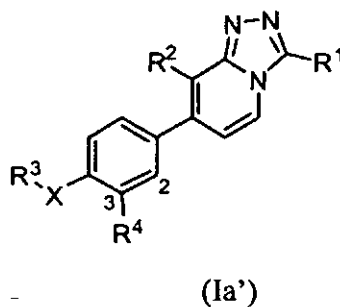
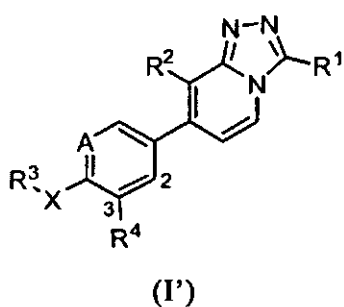
En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en donde R³ es piridilo sustituido con 1 ó 2 radicales metilo.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en donde R³ es piperazinilo.

40 En particular, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (Ia) o un compuesto según la fórmula general (Ib), en donde A es CH o N, respectivamente y el resto de las variables son como se han definido previamente.



En particular, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I) o un compuesto de fórmula general (Ia) o (Ib) como se ha definido previamente, en donde R⁴ está unido a la posición 3 del anillo de fenilo o de piridinilo, designados por la presente como (I'), (Ia') o (Ib'), respectivamente



5

Los compuestos particulares preferidos se pueden seleccionar del grupo de:

- 8-cloro-7-(4-fenoxifenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazolo-[4,3-a]piridina;
- 8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-(4-fenoxifenil)-1,2,4-triazolo-[4,3-a]piridina;
- 8-cloro-3-ciclobutil-7-(4-fenoxifenil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 10 - 8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-[4-[[4-(trifluorometil)-1-piperidinil]-metil]fenil]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- *trans*-4-[[2-cloro-4-[8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-triazolo-[4,3-a]piridin-7-il]fenil]amino]-ciclohexanol;
- *cis*-4-[[2-cloro-4-[8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]fenil]amino]-ciclohexanol;
- 15 - *N*-[2-cloro-4-[8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]fenil]tetrahidro-2*H*-piran-4-amina;
- 8-cloro-7-[3-fluoro-4-[(2-metil-4-piridinil)oxi]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 8-cloro-7-[4-[(2,6-dimetil-3-piridinil)oxi]-3-fluorofenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 8-cloro-7-[3-cloro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi]fenil]-3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 8-cloro-7-[3-cloro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 20 - 3-(ciclopropilmetil)-7-[3-fluoro-4-[(2-metil-4-piridinil)oxi]fenil]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 3-(ciclopropilmetil)-7-[4-[(2,6-dimetil-3-piridinil)oxi]-3-fluorofenil]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- *N*-[2-cloro-4-[3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo-[4,3-a]piridin-7-il]fenil]tetrahidro-2*H*-piran-4-amina;
- 7-[3-cloro-4-(4-morfolinil)fenil]-3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- *trans*-4-[[2-cloro-4-[3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]fenil]amino]-ciclohexanol;
- 25 - *cis*-4-[[2-cloro-4-[3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]fenil]oxi]-ciclohexanol;
- *trans*-4-[[2-cloro-4-[3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]fenil]oxi]-ciclohexanol;
- 7-[3-cloro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi]fenil]-3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

ES 2 428 401 T3

- 4-[8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-*N*-ciclopropil-2-fluoro-bencenamina;
- 2-cloro-4-[8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-*N*-ciclopropil-bencenamina;
- *cis*-4-[2-cloro-4-[8-cloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]fenoxi]-ciclohexanol;
- *trans*-4-[2-cloro-4-[8-cloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]fenoxi]-ciclohexanol;
- 5 - 8-cloro-7-fenil-3-[(4-fenil-1-piperidinil)metil]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 4-[(8-cloro-7-fenil-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil]-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepina;
- *trans*-4-[[2-cloro-4-[8-cloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]fenil]amino]-ciclohexanol;
- *N*-[2-cloro-4-[8-cloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]fenil]tetraidro-2*H*-piran-4-amina;
- 2-cloro-*N*-ciclopropil-4-[3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-bencenamina;
- 10 - 8-cloro-7-[4-(2,6-dimetil-piridin-3-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 8-cloro-7-[4-(2-metil-piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- *N*-ciclopropil-4-[3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-2-fluoro-bencenamina;
- 8-cloro-7-[4-[(2,6-dimetil-3-piridinil)oxi]-3-fluorofenil]-3-(etoximetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 8-cloro-7-[3-cloro-4-[(2,6-dimetil-3-piridinil)oxi]fenil]-3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 15 - 8-cloro-7-[3-cloro-4-[(2-metil-4-piridinil)oxi]fenil]-3-(etoximetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 3-(etoximetil)-7-[3-fluoro-4-[(2-metil-4-piridinil)oxi]fenil]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 7-[4-[(2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]-3-fluorofenil]-3-(etoximetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 3-(ciclopropilmetil)-7-[4-[(2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]-3-fluorofenil]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 8-cloro-7-[4-[(2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]-3-fluorofenil]-3-(etoximetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 20 - 8-cloro-7-[3-cloro-4-[(2-metil-4-piridinil)oxi]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 8-cloro-3-(2-ciclopropiletil)-7-[3-fluoro-4-[(2-metil-4-piridinil)oxi]fenil]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 7-[4-[(2,6-dimetil-3-piridinil)oxi]-3-fluorofenil]-3-(etoximetil)-8-metil-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-[4-[(2-ciclopropil-4-piridinil)oxi]-3-fluorofenil]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 7-[4-[(2,6-dimetil-3-piridinil)oxi]-3-fluorofenil]-3-(etoximetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 25 - 7-[3-cloro-4-[(2-metil-4-piridinil)oxi]fenil]-3-(etoximetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 3-(ciclopropilmetil)-7-[4-[(2-ciclopropil-4-piridinil)oxi]-3-fluorofenil]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- *cis*-4-[[2-cloro-4-[3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]fenil]amino]-1-ciclopropil-ciclohexanol;
- 8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-[4-[(2-etil-4-piridinil)oxi]-3-fluorofenil]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 30 - 4-[3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-2-fluoro-*N*-(1-metiletil)-bencenamina;
- 4-[8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-2-fluoro-*N*-(1-metiletil)-bencenamina;
- 2-cloro-4-[8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-*N*-(1-metiletil)-bencenamina;
- 2-cloro-4-[3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-*N*-(1-metiletil)-bencenamina;
- 7-[3-cloro-4-[(2,6-dimetil-3-piridinil)oxi]fenil]-3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 35 - 7-[3-cloro-4-[(2-ciclopropil-4-piridinil)oxi]fenil]-3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 8-cloro-7-[3-cloro-4-[(2,6-dimetil-3-piridinil)oxi]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 7-[3-cloro-4-[(2-metil-4-piridinil)oxi]fenil]-3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

- 3-(ciclopropilmetil)-7-[4-[(2-etil-4-piridinil)oxi]-3-fluorofenil]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- *N*-[4-[3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]fenil]-6-metoxi-3-piridinametanamina;
- *N*-[4-[8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]fenil]-6-metoxi-3-piridinametanamina;
- 3-(ciclopropilmetil)-7-[4-[(2,6-dimetil-3-piridinil)oxi]-3-fluorofenil]-8-metil-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 5 - 7-[3-cloro-4-[(2,6-dimetil-3-piridinil)oxi]fenil]-3-(ciclopropilmetil)-8-metil-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 8-ciclopropil-3-(ciclopropilmetil)-7-[4-[(2,6-dimetil-3-piridinil)oxi]-3-fluorofenil]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 3-(ciclopropilmetil)-7-[4-[(3-fluoro-4-piridinil)oxi]fenil]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 3-(ciclopropilmetil)-7-[4-[(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)metil]fenil]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 3-(ciclopropilmetil)-7-[4-[(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)metil]fenil]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina.HCl;
- 10 - 7-[3-cloro-4-[(2,6-dimetil-3-piridinil)oxi]fenil]-3-(etoximetil)-8-metil-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 5-[8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-*N*-(1-metiletil)-2-piridinamina;
- 8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 3-(ciclopropilmetil)-7-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-[6-(1-piperidinil)-3-piridinil]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 15 - 3-(ciclopropilmetil)-7-[6-(1-piperidinil)-3-piridinil]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 7-[3-cloro-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
- 1-[2-cloro-4-[3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]bencil]-4-metilpiperidin-4-ol;
- 7-(3-cloro-4-piperazin-1-ilfenil)-3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
- *N*-[2-cloro-4-[3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]bencil]tetrahidro-2*H*-piran-4-amina;
- 20 - 7-[3-cloro-4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]fenil]-3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
- 7-[3-cloro-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]-3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
- 2-fluoro-4-[3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-*N*-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]anilina; y
- 2-fluoro-4-[3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-*N*-[(6-metilpiridin-3-il)metil]anilina;
- 3-Ciclopropilmetil-7-[3-fluoro-4-(6-metoxi-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-8-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina
- 25 - 3-Ciclopropilmetil-7-[3-fluoro-4-(6-metoxi-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-8-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina; y
- 7-(3-cloro-4-(4'-metil)piperazin-1-ilfenil)-3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;

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

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

- 8-cloro-7-[3-fluoro-4-[(2-metil-4-piridinil)oxi]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 30 - 3-(ciclopropilmetil)-7-[3-fluoro-4-[(2-metil-4-piridinil)oxi]fenil]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 8-cloro-7-[4-[(2,6-dimetil-3-piridinil)oxi]-3-fluorofenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 3-(ciclopropilmetil)-7-[4-[(2,6-dimetil-3-piridinil)oxi]-3-fluorofenil]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 8-cloro-7-[3-cloro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 8-cloro-7-[4-(2,6-dimetil-piridin-3-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-(ciclopropil-metil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 35 - 8-cloro-7-[4-(2-metil-piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-(ciclopropil-metil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- *N*-[2-cloro-4-[8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]fenil]tetrahidro-2*H*-piran-4-amina;
- 2-cloro-*N*-ciclopropil-4-[3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-bencenammina;

- 8-cloro-7-[3-cloro-4-[(2-metil-4-piridinil)oxi]fenil]-3-(etoximetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
 - 7-[4-[(2,6-dimetil-3-piridinil)oxi]-3-fluorofenil]-3-(etoximetil)-8-metil-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
 - 3-(ciclopropilmetil)-7-[4-[(2-ciclopropil-4-piridinil)oxi]-3-fluorofenil]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
 - 8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-7-[4-[(2-etil-4-piridinil)oxi]-3-fluorofenil]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
 - 5 - 7-[3-cloro-4-[(2-ciclopropil-4-piridinil)oxi]fenil]-3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
 - *N*-[4-[3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]fenilo]-6-metoxi-3-piridinametanamina;
 - 3-(ciclopropilmetil)-7-[4-[(3-fluoro-4-piridinil)oxi]fenil]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina; y
 - 7-(3-cloro-4-piperazin-1-ilfenil)-3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
- y las formas estereoisómeras, sales de adición de ácido y solvatos de los mismos.

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

- 8-cloro-7-[3-fluoro-4-[(2-metil-4-piridinil)oxi]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 3-(ciclopropilmetil)-7-[3-fluoro-4-[(2-metil-4-piridinil)oxi]fenil]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 8-cloro-7-[4-[(2,6-dimetil-3-piridinil)oxi]-3-fluorofenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 2-cloro-*N*-ciclopropil-4-[3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-bencenamina;

- 15 - 8-cloro-7-[4-(2-metil-piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-(ciclopropil-metil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
- 8-cloro-7-[3-cloro-4-[(2-metil-4-piridinil)oxi]fenil]-3-(etoximetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
 - 7-[4-[(2,6-dimetil-3-piridinil)oxi]-3-fluorofenil]-3-(etoximetil)-8-metil-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
 - 7-[3-cloro-4-[(2-ciclopropil-4-piridinil)oxi]fenil]-3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;
 - 3-(ciclopropilmetil)-7-[4-[(3-fluoro-4-piridinil)oxi]fenil]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina; y
 - 20 - 7-(3-cloro-4-piperazin-1-ilfenil)-3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
- y las formas estereoisómeras, sales de adición de ácido y solvatos de los mismos.

Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellos en donde el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

25 Todas las sales, sean farmacéuticamente aceptables o no, están incluidas en el ámbito de la presente invención.

- Las sales de adición de ácido y base farmacéuticamente aceptables mencionadas en lo que antecede o en lo sucesivo, se entiende que comprenden las sales de adición de ácido y base no tóxicas terapéuticamente activas, que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden obtener de forma conveniente tratando la forma de base con dicho ácido adecuado. Los ácidos adecuados
- 30 comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrohálicos, p. ej., ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicíclico, p-aminosalicíclico, pamoico y similares. A la inversa, dichas formas de sal se
- 35 pueden convertir en la forma de base libre por tratamiento con la base adecuada.

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

El término solvato comprende las formas de adición de disolvente, así como las sales de los mismos que los

compuestos de fórmula (I) pueden formar. Los ejemplos de dichas formas de adición de disolvente son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

- 5 En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto según la fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas de isótopos de este elemento, sea natural o producido sintéticamente, sea con la abundancia natural o en una forma enriquecida en un isótopo. Los compuestos radiomarcados de fórmula (I) pueden comprender un isótopo radiactivo seleccionado del grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferiblemente, los isótopos radiactivos se seleccionan del grupo de ^3H , ^{11}C y ^{18}F .

Preparación

- 10 Los compuestos según la invención en general se pueden preparar por una sucesión de etapas, cada una de las cuales es conocida para el experto en la técnica. En particular, los compuestos se pueden preparar de acuerdo con los siguientes métodos de síntesis.

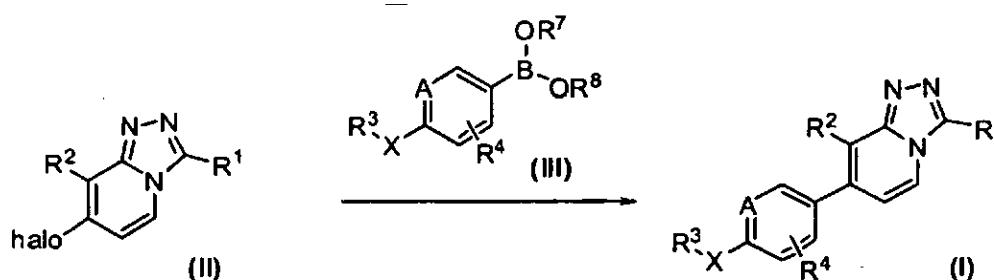
- 15 Los compuestos de fórmula (I) se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) se pueden convertir en las correspondientes formas de sales diastereoisómeras por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sales diastereoisómeras posteriormente se separan, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros se liberan de estos mediante álcali. Una forma alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) implica la cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicas isómeras puras también se pueden obtener de las correspondientes formas estereoquímicas isómeras puras de los materiales de partida adecuados, con la condición de que la reacción ocurra de forma estereoespecífica.

A. Preparación de los compuestos finales

Procedimiento experimental 1

- 25 Los compuestos finales según la fórmula (I), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) según el esquema de reacción (1), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente adecuado inerte para 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_3 o Na_2CO_3 acuosos, un catalizador de complejo de Pd tal como, por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 150°C con irradiación de microondas, por ejemplo durante 10 min. En el esquema de reacción (1), todas las variables se definen como en la fórmula (I) y halo es cloro, bromo o yodo. R^7 y R^8 pueden ser hidrógeno o alquilo, o se pueden considerar juntos para formar, por ejemplo, un radical bivalente de fórmula CH_2CH_2 -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, o $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -.

Esquema de reacción 1



- 35 Procedimiento experimental 2

- Los compuestos finales según la fórmula (I) se pueden preparar siguiendo procedimientos conocidos, por ciclación del compuesto intermedio de fórmula (IV) en presencia de un agente de halogenación tal como, por ejemplo oxocloruro de fósforo (V) (POCl_3) o mezcla de tricloroacetoniitrilo-trifenilfosfina, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1,2-dicloroetano o acetonitrilo, agitado, con irradiación de microondas, durante un periodo de tiempo adecuado, que permite completar la reacción, como por ejemplo 50 min, a una temperatura entre 140 - 200°C .

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

- 45 Esquema de reacción 2

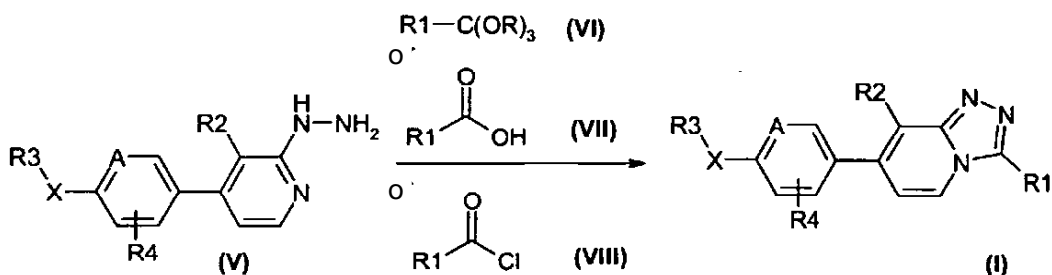


Procedimiento experimental 3

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

Alternativamente, los compuestos finales según la fórmula (I) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, de forma análoga a la síntesis descrita en *Tetrahedron Letters*, 2007, 48, 2237, por reacción del compuesto intermedio de fórmula (V) con ácidos carboxílicos de fórmula (VII) o ácidos equivalentes tales como haluros de ácido de fórmula (VIII) para dar los compuestos finales de fórmula (I). La reacción se puede llevar a cabo usando un agente de halogenación tal como, por ejemplo, mezcla de tricloroacetnitrilo-trifenilfosfina en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1,2-dicloroetano, agitado a una temperatura entre 100-200°C durante 1 a 48 h, o con irradiación de microondas durante 20 min. En el esquema de reacción (3) todas las variables se definen como en la fórmula (I).

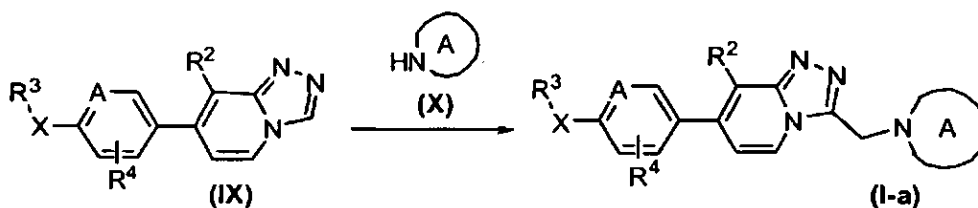
Esquema de reacción 3



Procedimiento experimental 4

Los compuestos finales según la fórmula (I) en donde R¹ es un sustituyente Het¹-(alquilo C₁₋₃) o 4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepina)metilo como se ha definido previamente, en donde Het¹ está unido por el átomo de nitrógeno, denominados en la presente memoria (I-a), se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica por reacción del compuesto intermedio de fórmula (IX) en condiciones estándar de Mannich con el compuesto intermedio de fórmula (X). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de formaldehído con un disolvente adecuado tal como, por ejemplo ácido acético, agitada a una temperatura adecuada, por ejemplo 80°C, durante un periodo de tiempo que permite completar la reacción, por ejemplo 16 h. En el esquema de reacción (4) todas las variables se definen como en la fórmula (I).

Esquema de reacción 4

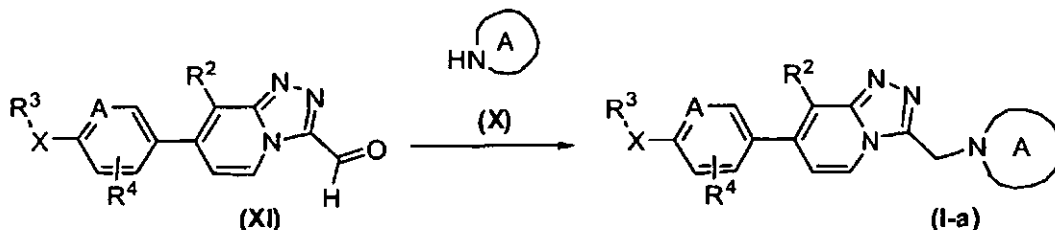


Procedimiento experimental 5

Alternativamente, los compuestos finales según la fórmula (I) en donde R¹ es un sustituyente Het¹-(alquilo C₁₋₃) o 4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepina)metilo como se ha definido previamente, en donde Het¹ está unido por el átomo de nitrógeno, denominados en la presente memoria (I-a), se pueden preparar haciendo reaccionar un

- compuesto intermedio de fórmula (X) con un compuesto intermedio de fórmula (XI) en condiciones de aminación reductora que son conocidas para los expertos en la técnica. Esto se ilustra en el esquema de reacción (5) en donde todas las variables se definen como en la fórmula (I). La reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, en presencia de triacetoxiborohidruro en un disolvente adecuado inerte para la reacción tal como, por ejemplo, DCE, a una temperatura adecuada, típicamente a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo que permita completarse la reacción.

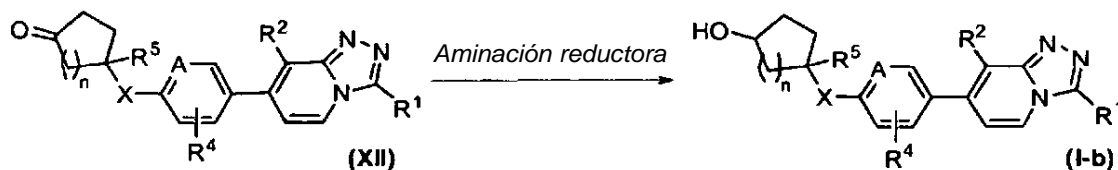
Esquema de reacción 5



Procedimiento experimental 6

- Los compuestos finales según la fórmula (I) en donde R^3 es un radical cíclico de fórmula (a) y Z es CHOH, denominados en la presente memoria (I-b), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XII) en condiciones reductoras que son conocidas para los expertos en la técnica. La reacción se ilustra en el esquema de reacción (6) en donde todos los sustituyentes son como se definen en la fórmula (I). La reacción se puede llevar a cabo en presencia, por ejemplo, de borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura adecuada, típicamente a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo adecuado que permita completarse la reacción. R^5 y n son como se definen en el radical de fórmula (a) en la definición de R^3 .

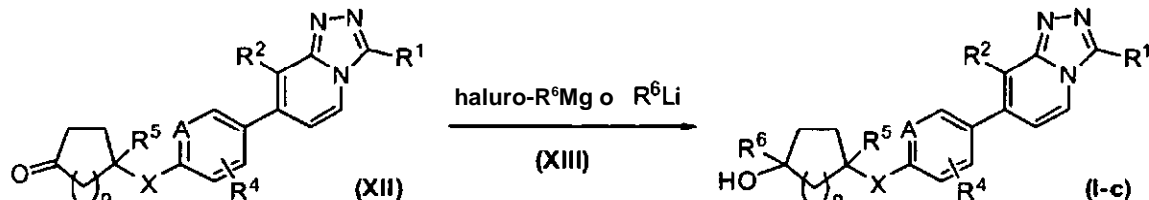
Esquema de reacción 6



- Procedimiento experimental 7

- Los compuestos finales según la fórmula (I) en donde R^3 es un radical cíclico de fórmula (a) y Z es CR^6OH , denominado en la presente memoria (I-c), se pueden preparar por procedimientos conocidos, haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XII) con un compuesto intermedio de fórmula (XIII) según el esquema de reacción (7). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, THF, éter dietílico o dioxano. Típicamente, la mezcla se puede agitar durante 1 a 48 h a una temperatura entre 0-100°C. En el esquema de reacción (7) todas las variables son como se definen en la fórmula (I). R^5 y n son como se definen en el radical de fórmula (a) en la definición de R^3 .

Esquema de reacción 7



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

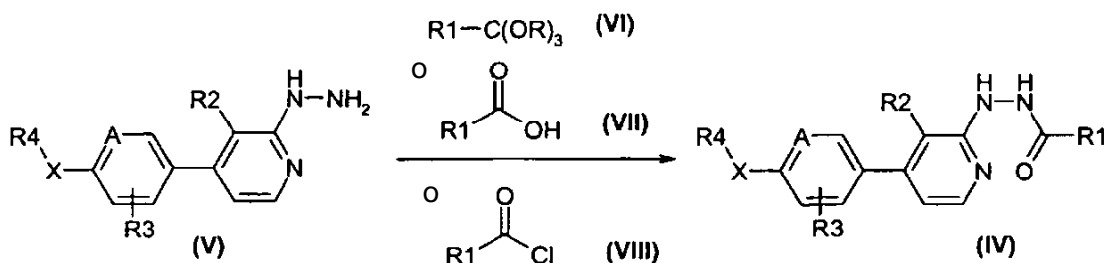
- B. Preparación de los compuestos intermedios

Procedimiento experimental 8

Los compuestos intermedios según la fórmula (IV) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, de forma análoga a la síntesis descrita en *J. Org. Chem.*, 1966, 31, 251, o *J. Heterocycl. Chem.*, 1970, 7, 1019, por reacción de los compuestos intermedios de fórmula (V) en condiciones adecuadas, en presencia de un ortoéster de fórmula (VI) adecuado, en donde R es un grupo adecuado, por ejemplo metilo, según el esquema de reacción (8). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, xileno. Típicamente, la mezcla de reacción se puede agitar durante 1 a 48 h a una temperatura entre 100-200°C. En el esquema de reacción (8) todas las variables se definen como en la fórmula (I).

Alternativamente, los compuestos finales según la fórmula (IV) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, de forma análoga a la síntesis descrita en *Tetrahedron Letters*, 2007, 48, 2237-2240, por reacción del compuesto intermedio de fórmula (V) con ácidos carboxílicos de fórmula (VII) o ácidos equivalentes tales como haluros de ácido de fórmula (VIII) para dar los compuestos finales de fórmula (IV). La reacción se puede llevar a cabo usando un agente de halogenación tal como, por ejemplo, mezcla de tricloroacetnitrilo-trifenilfosfina en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1,2-dicloroetano, y agitada a una temperatura entre 100-200°C durante 1 a 48 h, o con irradiación de microondas durante 20 min. En el esquema de reacción (8) todas las variables se definen como en la fórmula (I).

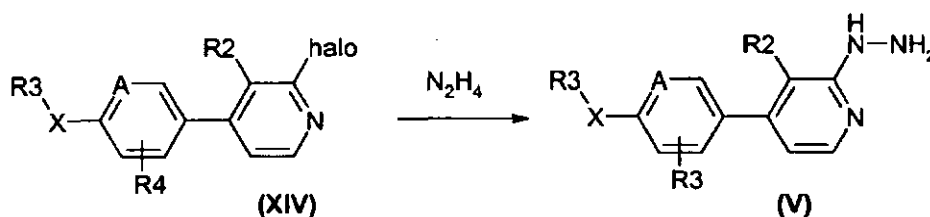
Esquema de reacción 8



Procedimiento experimental 9

Los compuestos intermedios según la fórmula (V) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XIV) con hidrazina según el esquema de reacción (9), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente adecuado inerte para la reacción, tal como por ejemplo, etanol o THF, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción por ejemplo a 160°C, o con irradiación de microondas durante 20 min o por calentamiento térmico clásico a 90°C durante 16 h. En el esquema de reacción (9) todas las variables se definen como en la fórmula (I) y halo es cloro, bromo o yodo.

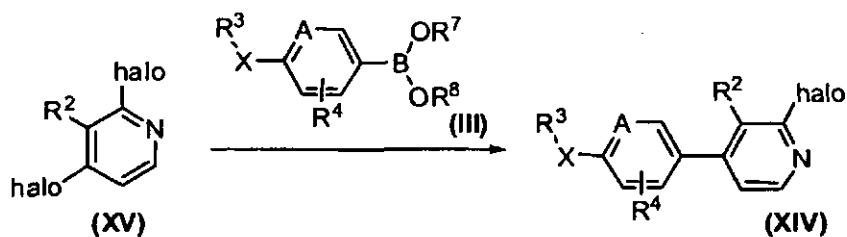
Esquema de reacción 9



Procedimiento experimental 10

Los compuestos intermedios según la fórmula (XIV) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XV) con un compuesto de fórmula (III) según el esquema de reacción (10). Todas las variables son como se definen en la fórmula (I); halo es cloro, bromo o yodo, y R⁷ y R⁸ son como se definen en el procedimiento experimental 1.

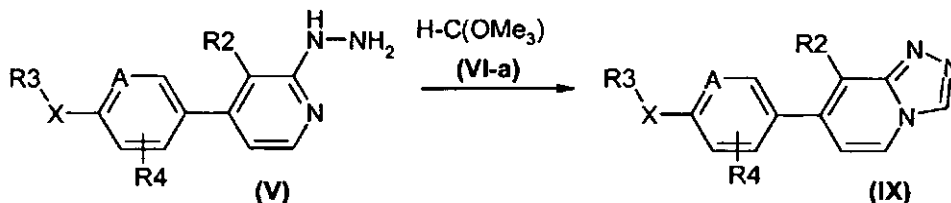
Esquema de reacción 10



Procedimiento experimental 11

Los compuestos intermedios según la fórmula (IX) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, de forma análoga a la síntesis descrita en *J. Org. Chem.*, 1966, 31, 251, o *J. Heterocycl. Chem.*, 1970, 7, 1019, por
 5 ciclación del compuesto intermedio de fórmula (V) en condiciones adecuadas, en presencia de un ortoéster de fórmula (VI) adecuado, en donde R¹ es hidrógeno y R es un grupo adecuado, por ejemplo metilo, tal como por ejemplo ortoformiato de metilo (VI-a), según el esquema de reacción (11). La reacción se puede llevar a cabo sola o en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, xileno. Típicamente, la mezcla de reacción se puede agitar durante 1 a 48 h a una temperatura entre 100-200°C. En el esquema de reacción (11) todas las variables se definen
 10 como en la fórmula (I).

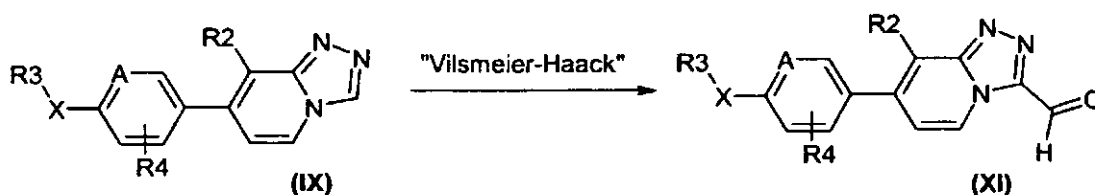
Esquema de reacción 11



Procedimiento experimental 12

Los compuestos intermedios según la fórmula (XI) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (IX) en condiciones de reacción de Vilsmeier-Haack estándar tales como, por ejemplo, DMF y oxloruro de fósforo (V) (POCl₃), de temperatura ambiente a 140°C con calentamiento térmico clásico o con irradiación de microondas, durante un periodo de tiempo adecuado que permita completarse la reacción, como por
 15 ejemplo 1 h. En el esquema de reacción (12) todas las variables se definen como en la fórmula (I).

Esquema de reacción 12

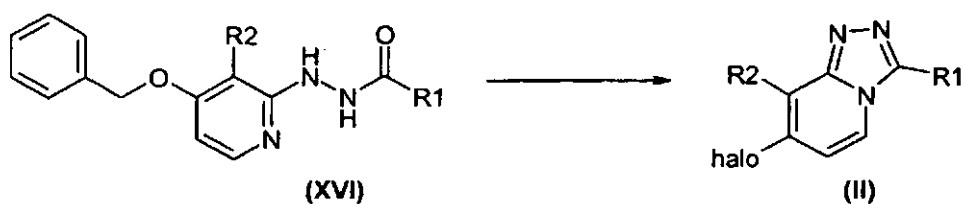


20

Procedimiento experimental 13

Los compuestos intermedios según la fórmula (II) se pueden preparar siguiendo procedimientos conocidos en la técnica, por ciclación del compuesto intermedio de fórmula (XVI) en presencia de un agente de halogenación, tal como por ejemplo oxloruro de fósforo (V) (POCl₃), en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1,2-dicloroetano, agitada con irradiación de microondas, durante un periodo de tiempo adecuado que permita completarse la reacción, como por ejemplo 5 min, a una temperatura entre 140-200°C. En el esquema de reacción
 25 (13) todas las variables se definen como en la fórmula (I) y halo es cloro, bromo o yodo.

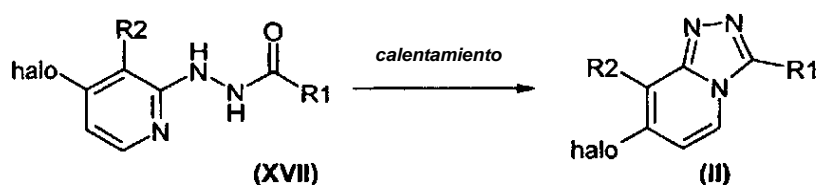
Esquema de reacción 13



Procedimiento experimental 14

5 Alternativamente, los compuestos intermedios según la fórmula (II) se pueden preparar siguiendo procedimientos conocidos en la técnica, por ciclación del compuesto intermedio de fórmula (XVII) con calentamiento durante un periodo de tiempo adecuado que permita completarse la reacción, como por ejemplo 1 h a una temperatura entre 140-200°C. En el esquema de reacción (14) todas las variables se definen como en la fórmula (I) y halo es cloro, bromo o yodo.

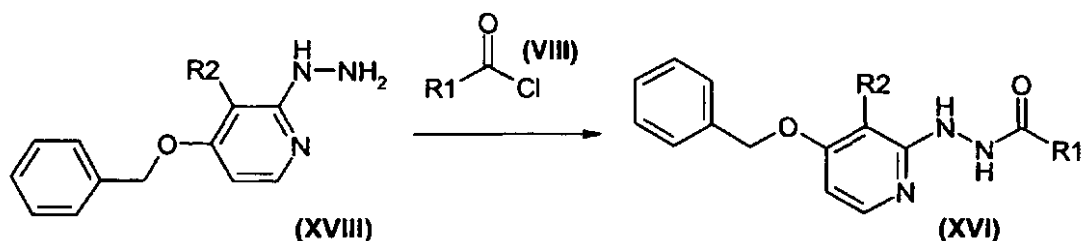
Esquema de reacción 14



10 Procedimiento experimental 15

15 Los compuestos intermedios según la fórmula (XVI) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, por reacción del compuesto intermedio de fórmula (XVIII) con haluros de ácido de fórmula (VIII). La reacción se puede llevar a cabo usando un disolvente inerte tal como, por ejemplo, DCM en presencia de una base tal como por ejemplo TEA, por ejemplo a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo adecuado que permita completarse la reacción, por ejemplo 20 min. En el esquema de reacción (15) todas las variables son como se definen en la fórmula (I).

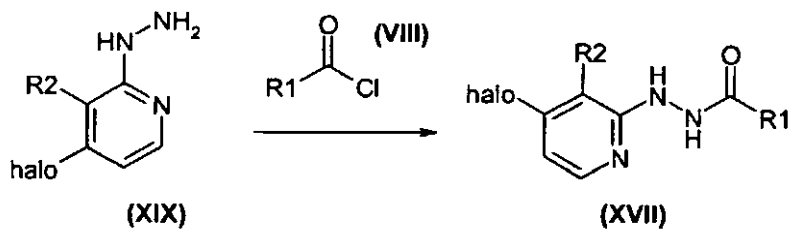
Esquema de reacción 15



Procedimiento experimental 16

20 Los compuestos intermedios según la fórmula (XVII) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, por reacción de compuestos intermedios de fórmula (XIX) con haluros de ácido de fórmula (VIII). La reacción se puede llevar a cabo usando un disolvente inerte tal como, por ejemplo, DCM en presencia de una base tal como por ejemplo TEA, por ejemplo a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo adecuado que permita completarse la reacción, por ejemplo 20 min. En el esquema de reacción (16) todas las variables son como se definen en la fórmula (I) y halo es cloro, bromo o yodo.

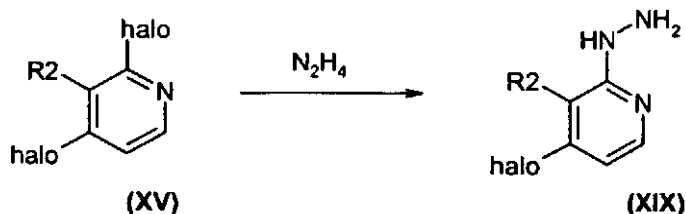
Esquema de reacción 16



Procedimiento experimental 17

- Los compuestos intermedios según la fórmula (XIX) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XV) con hidrazina según el esquema de reacción (17), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente adecuado inerte para la reacción, tal como por ejemplo, etanol, THF o 1,4-dioxano, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción por ejemplo a 160°C con irradiación de microondas durante 30 min o por calentamiento térmico clásico a 70°C durante 16 h. En el esquema de reacción (17) R² es como en la fórmula (I) y halo es cloro, bromo o yodo.

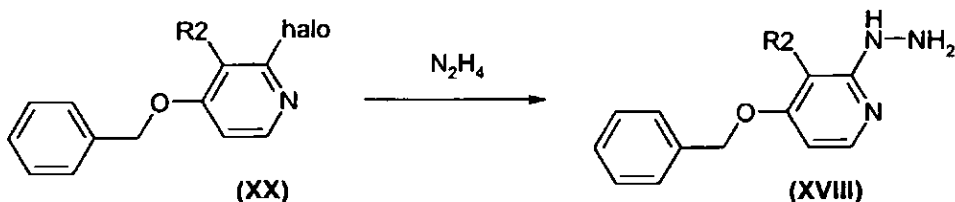
Esquema de reacción 17



Procedimiento experimental 18

- Los compuestos intermedios según la fórmula (XVIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XX) con hidrazina según el esquema de reacción (18), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente adecuado inerte para la reacción, tal como por ejemplo, etanol, THF o 1,4-dioxano, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción por ejemplo a 160°C con irradiación de microondas durante 30 min o por calentamiento térmico clásico a 70°C durante 16 h. En el esquema de reacción (18) R² es como se define en la fórmula (I) y halo es cloro, bromo o yodo.

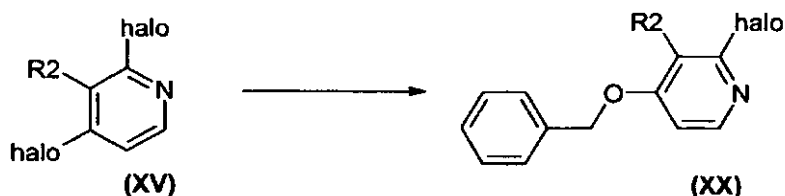
Esquema de reacción 18



Procedimiento experimental 19

- Los compuestos intermedios según la fórmula (XX) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XV) con alcohol bencílico según el esquema de reacción (19), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente adecuado inerte para la reacción, tal como por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro sódico, a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo adecuado que permita completarse la reacción, tal como por ejemplo 1 h. En el esquema de reacción (19), R² es como se define en la fórmula (I) y halo es cloro, bromo o yodo.

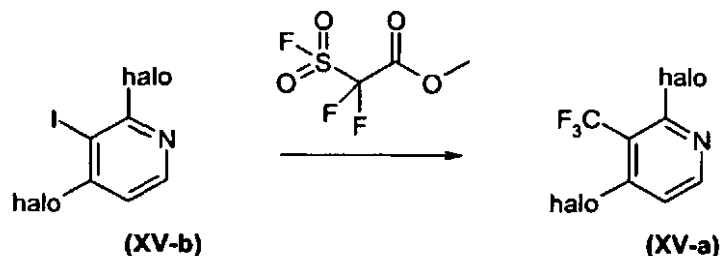
Esquema de reacción 19



Procedimiento experimental 20

- Los compuestos intermedios según la fórmula (XV) en donde R² es trifluorometilo, denominados en la presente memoria (XV-a), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XV) en donde R² es yodo, denominado en la presente memoria (XV-b), con un agente de trifluorometilación adecuado, tal como por ejemplo éster metílico del ácido fluorosulfonil(difluoro)acético, según el esquema de reacción (20). Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado inerte para la reacción, tal como por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como, por ejemplo yoduro de cobre, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción por ejemplo a 160°C con irradiación de microondas durante 45 min. En el esquema de reacción (20) halo es cloro, bromo o yodo.

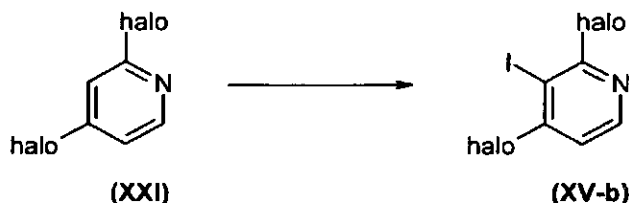
Esquema de reacción 20



Procedimiento experimental 21

- 5 Los compuestos intermedios de fórmula (XV) en donde R² es yodo, denominados en la presente memoria (XV-b), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXI) con una base fuerte tal como, por ejemplo, *n*-butil-litio, y tratamiento después con agente de yodación tal como, por ejemplo, yodo. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado inerte para la reacción, tal como por ejemplo, THF, a temperatura baja tal como por ejemplo -78°C, durante un periodo de tiempo que permita completarse la reacción, como por ejemplo 2 h. En el esquema de reacción (21) halo es cloro, bromo o yodo.

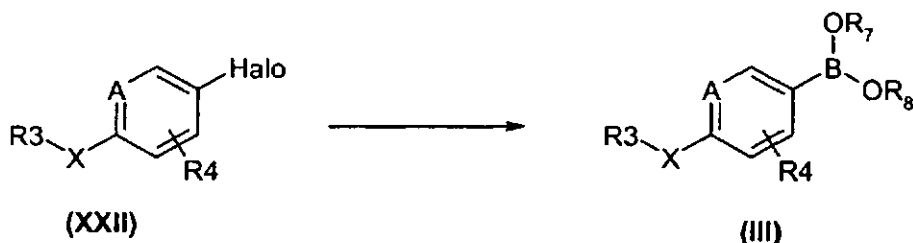
10 Esquema de reacción 21



Procedimiento experimental 22

- 15 Los compuestos intermedios de fórmula (III) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXII) con una fuente de boro adecuada tal como, por ejemplo bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador de paladio, tal como por ejemplo, dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II), en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, DCM, en presencia de una sal adecuada tal como, por ejemplo, acetato de potasio, a temperatura moderadamente alta tal como, por ejemplo, 110°C, durante, por ejemplo, 16 h.
- 20 Adicionalmente, los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica de intercambio de metal-halógeno y posterior reacción con una fuente de boro adecuada a partir de los compuestos de fórmula (XII). Así, por ejemplo, reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XXII) con un compuesto organolítico tal como, por ejemplo *n*-butil-litio, a una temperatura moderadamente baja tal como, por ejemplo, -40°C en un disolvente inerte tal como, por ejemplo THF, seguido de la posterior reacción con una fuente de boro adecuada tal como, por ejemplo, trimetoxiborano. En el esquema de reacción (22) todas las variables son como se definen en la fórmula (I) y R⁷ y R⁸ son como se definen en el procedimiento experimental 1.

Esquema de reacción 22



Procedimiento experimental 23

- 30 Los compuestos intermedios de fórmula (XXII) en donde X es O, N, S, SO, SO₂, C(OH)(CH₃), CH₂-O, O-CH₂, CH₂-NH, HN-CH₂, CHF o CF₂, se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXIV) con un compuesto intermedio de fórmula (XXIII), en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidruro sódico, en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, dimetilformamida, a

temperatura moderadamente alta tal como, por ejemplo 180°C, con calentamiento clásico o por irradiación de microondas, durante un periodo de tiempo adecuado para asegurar que se completa la reacción. En el esquema de reacción (23) todas las variables son como se definen en la fórmula (I), halógeno puede ser cloro, bromo o yodo y LG es un grupo saliente adecuado tal como halógeno o nitro.

5 Esquema de reacción 23

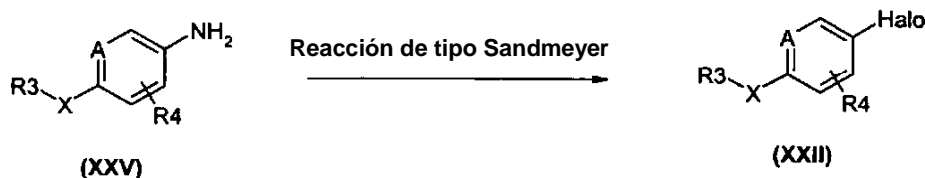


Procedimiento experimental 24

Adicionalmente, los compuestos de fórmula (XXII) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica a partir de compuestos intermedios de fórmula (XXV) por reacción de tipo Sandmeyer. En el esquema de reacción (24) todas las variables son como se definen en la fórmula (I), halo puede ser cloro, bromo o yodo.

10

Esquema de reacción 24

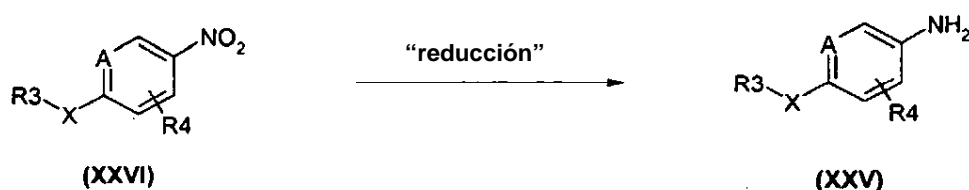


Procedimiento experimental 25

Los compuestos intermedios de fórmula (XXV) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica a partir de compuestos nitro intermedios de fórmula (XXVI) por reducción del grupo nitro en la función amino por procedimientos conocidos en la técnica, tal como hidrogenación catalítica, o el uso de dihidrato de dicloruro de estaño(II) como agente de reducción. En el esquema de reacción (25) X es O, N, S, SO, SO₂, C(OH)(CH₃), CH₂-O, O-CH₂, CH₂-NH, HN-CH₂, CHF o CF₂, y todas las demás variables se definen como en la fórmula (I).

15

Esquema de reacción 25



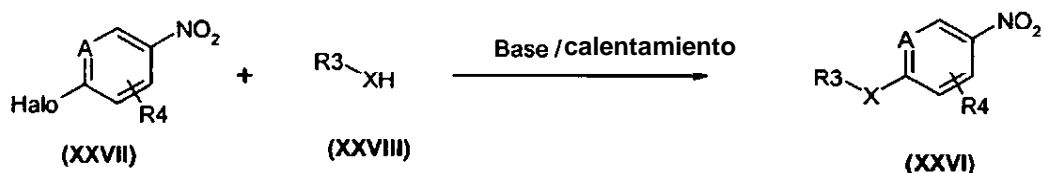
20

Procedimiento experimental 26

Los compuestos intermedios de fórmula (XXVI) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXVII) con un compuesto intermedio de fórmula (XXVIII) adecuado, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, Cs₂CO₃ en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, calentando a una temperatura adecuada y durante un periodo de tiempo adecuado que permita completarse la reacción, con calentamiento tradicional o irradiación de microondas. En el esquema de reacción (26) todas las variables se definen como en la fórmula (I); y X es O, N, S, SO, SO₂, C(OH)(CH₃), CH₂-O, O-CH₂, CH₂-NH, HN-CH₂, CHF o CF₂.

25

Esquema de reacción 26



30

Procedimiento experimental 27

- Los compuestos intermedios de fórmula (III) en donde R^3 es un radical cíclico de fórmula (a), denominado en la presente memoria (III-a), se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXII) en donde R^3 es un radical cíclico de fórmula (a) en donde R^5 es hidrógeno, denominado en la presente memoria (XXII-a), con una fuente de boro adecuada como se define en el procedimiento experimental (22). En el esquema de reacción (27) todas las demás variables se definen como en la fórmula (I).

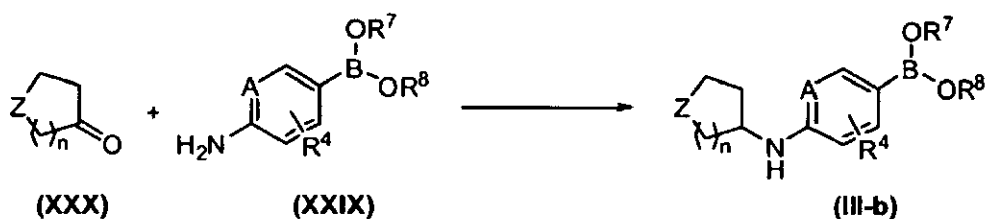
Esquema de reacción 27



Procedimiento experimental 28

- Adicionalmente, los compuestos de fórmula (III) en donde R^3 es un radical cíclico de fórmula (a) y X es NH, denominados en la presente memoria (III-b), se pueden preparar haciendo reaccionar el compuesto intermedio de fórmula (XXIX) con un derivado de cetona cíclica de fórmula (XXX) en condiciones de aminación reductora que son conocidas por los expertos en la técnica, tales como por ejemplo, en presencia de triacetoxiborohidruro en un disolvente adecuado inerte para la reacción, tal como por ejemplo 1,2-dicloroetano, a una temperatura adecuada, típicamente temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo adecuado que permite completarse la reacción. En el esquema de reacción (28) todas las demás variables se definen como en la fórmula (III).

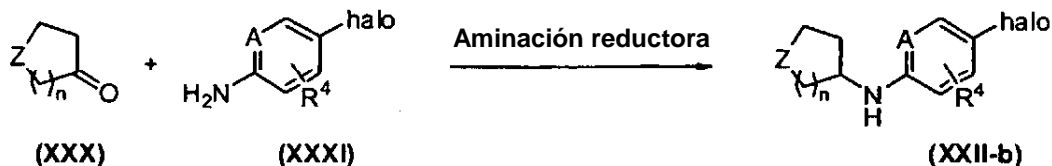
Esquema de reacción 28



Procedimiento experimental 29

- Los compuestos intermedios de fórmula (XXII) en donde R^3 es un radical cíclico de fórmula (a) y X es N, denominados en la presente memoria (XXII-b), se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXXI) con un derivado de cetona cíclica de fórmula (XXX) en condiciones de aminación reductora que son conocidas por los expertos en la técnica, tales como por ejemplo, en presencia de triacetoxiborohidruro en un disolvente adecuado inerte para la reacción, tal como por ejemplo 1,2-dicloroetano, a una temperatura adecuada, típicamente temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo adecuado que permite completarse la reacción. En el esquema de reacción (29) todas las variables se definen como en la fórmula (I) y halo puede ser cloro, bromo o yodo.

Esquema de reacción 29

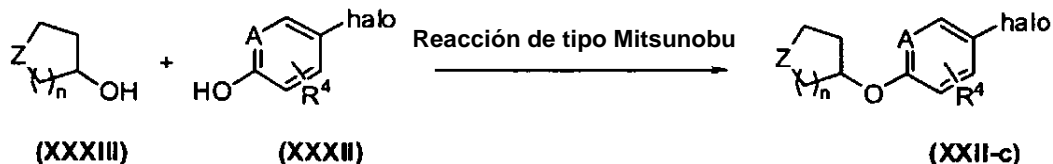


Procedimiento experimental 30

- Los compuestos intermedios de fórmula (XXII) en donde R^3 es un radical cíclico de fórmula (a) y X es O, denominados en la presente memoria (XXII-c), se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXXII) con un alcohol cíclico de fórmula (XXXIII) en presencia de una fosfina, tal como por ejemplo trifetilfosfina y un agente de acoplamiento adecuado para acoplamientos de tipo Mitsunobu, tal como por ejemplo azodicarboxilato de di-*tert*-butilo en un disolvente inerte tal

como, por ejemplo, DCM, a temperatura moderadamente baja tal como, por ejemplo, 25°C por ejemplo 2 h. En el esquema de reacción (30) todas las variables se definen como en la fórmula (I) y halo puede ser cloro, bromo o yodo.

Esquema de reacción 30



5

Los materiales de partida según las fórmulas (VI), (VII), (VIII), (X), (XIII), (XXII), (XXIV), (XXVIII), (XXIX), (XXX), (XXXI), (XXXII) y (XXXIII) son compuestos que están disponibles en el comercio o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos de reacción convencionales conocidos en general para los expertos en la técnica.

10 Con el fin de obtener las formas de sal de HCl de los compuestos, se pueden usar varios procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. En un procedimiento típico, por ejemplo, la base libre se puede disolver en DIPE o Et₂O y posteriormente, se puede añadir gota a gota una disolución HCl 6 N en 2-propanol o una disolución de HCl 1 N en Et₂O. La mezcla típicamente se agita durante 10 min, después de lo cual el producto se puede separar por filtración. La sal de HCl normalmente se seca a vacío.

15 Los expertos en la técnica apreciarán que en los procedimientos descritos antes puede ser necesario bloquear los grupos funcionales de los compuestos intermedios mediante grupos protectores. En el caso de que se bloqueen los grupos funcionales de los compuestos intermedios mediante grupos protectores, se pueden desproteger después de una etapa de reacción.

Farmacología

20 Los compuestos proporcionados en esta invención son moduladores alostéricos positivos (PAM) de receptores metabotrópicos de glutamato, en particular son moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Los compuestos de la presente invención no parece que se unan al sitio de reconocimiento del glutamato, el sitio del ligando ortostérico, sino que en su lugar se unen a un sitio alostérico en la región de 7 dominios transmembranales del receptor. En presencia de glutamato o un agonista de mGluR2, los compuestos de esta invención aumentan la respuesta del mGluR2. Se espera que los compuestos proporcionados en esta invención tengan su efecto en los mGluR2 en virtud de su capacidad para aumentar la respuesta de dichos receptores al glutamato o agonistas del mGluR2, potenciando la respuesta del receptor.

25 Como se usa en la presente memoria, el término "tratamiento" se pretende que se refiera a todos los procedimientos en los que puede haber una ralentización, interrupción, detención o parada del avance de la enfermedad, pero no indican necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

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

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

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

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

La presente invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisómeras del mismo y las sales de adición de ácido o base y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, o una

composición farmacéutica según la invención para usar en el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción del riesgo de diferentes trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención es afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos positivos de mGluR2.

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

10 En particular, los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato, incluyen una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como, por ejemplo, deficiencias cerebrales posteriores a cirugía de revascularización e injerto, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo en la cabeza, hipoxia perinatal, paro cardíaco, daño neuronal hipoglucémico, demencia (incluyendo demencia inducida por SIDA), enfermedad de Alzheimer, Corea de Huntington, esclerosis lateral, amiotrófica, daño ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson inducida por fármacos e idiopática, espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad muscular, incluyendo temblores, epilepsia, convulsiones, migraña (incluyendo jaqueca), incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, abstinencia de sustancias (incluyendo sustancias tales como, por ejemplo, opiáceos, nicotina, productos de tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno obsesivo compulsivo), trastornos del estado de ánimo (incluyendo depresión, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, manía, trastornos bipolares, tales como manía bipolar), trastorno de estrés postraumático, neuralgia del trigémino, pérdida de audición, acúfenos, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, dolor (incluyendo estados agudos y crónicos, dolor intenso, dolor intratable, dolor neuropático, y dolor postraumático), discinesia tardía, trastornos del sueño (incluyendo narcolepsia), trastorno de déficit de atención/hiperactividad, y trastornos de conducta.

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

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

25 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.

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

35 Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es el abuso de sustancias o 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 el alcohol, dependencia de amfetaminas, abstinencia de amfetaminas, dependencia de cocaína, abstinencia de cocaína, dependencia de nicotina, abstinencia de nicotina, dependencia de opiáceos y abstinencia de opiáceos.

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

45 Preferiblemente, 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, depresión resistente al tratamiento, depresión bipolar, y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias.

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

55 Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es la epilepsia o un trastorno convulsivo seleccionado del grupo de epilepsia no convulsiva generalizada, epilepsia convulsiva generalizada, estado epiléptico menor, estado epiléptico mayor, 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 el trastorno de déficit de atención/hiperactividad.

- 5 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 enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Parkinson, demencia del tipo de Alzheimer, síntomas de comportamiento y psicológicos de demencia, demencia persistente inducida por sustancias y deterioro cognitivo leve.
- De los trastornos mencionados antes, el tratamiento de la psicosis, tal como esquizofrenia, síntomas de comportamiento y psicológicos de demencia, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, depresión bipolar, ansiedad, depresión, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés post-traumático, trastorno bipolar, abuso de sustancias y ansiedad y depresión mezcladas, son de particular importancia.
- 10 De los trastornos mencionados antes, el tratamiento de la ansiedad, esquizofrenia, migraña, depresión y epilepsia, son de particular importancia.
- Actualmente la cuarta edición del *Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)* de la American Psychiatric Association, proporciona una herramienta de diagnóstico para la identificación de los trastornos descritos en la presente memoria. El experto en la técnica reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en la presente memoria, y que estos evolucionan con el avance médico y científico.
- 15 Por lo tanto, la invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisómeras del mismo y las sales de adición de ácido o base y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas en lo que antecede.
- 20 La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisómeras del mismo y las sales de adición de ácido o base y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas en lo que antecede.
- La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisómeras del mismo y las sales de adición de ácido o base y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento o prevención, en particular el tratamiento, de una cualquiera de las enfermedades mencionadas en lo que antecede.
- 25 La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisómeras del mismo y las sales de adición de ácido o base y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de uno cualquiera de los estados patológicos mencionados en lo que antecede.
- 30 La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisómeras del mismo y las sales de adición de ácido o base y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas en lo que antecede.
- 35 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferiblemente seres humanos, para el tratamiento o prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas en lo que antecede.
- En vista de la utilidad del compuesto de fórmula (I), se proporciona un método de tratamiento de animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen una cualquiera de las enfermedades mencionadas en lo que antecede, y un método para prevenir en animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, una cualquiera de las enfermedades mencionadas en lo que antecede.
- 40 Dichos métodos comprenden la administración, es decir, la administración sistémica o tópica, preferiblemente administración oral, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), una forma estereoisómera del mismo y una sal de adición o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.
- 45 Por lo tanto, también se proporciona un método para prevenir y/o tratar una cualquiera de las enfermedades mencionadas en lo que antecede, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según la invención, a un paciente que lo necesite.
- Un experto en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de los PAM de la presente invención es una cantidad suficiente para modular la actividad del mGluR2 y que esta cantidad varía, entre otros, dependiendo del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto en la formulación farmacéutica y la afección del paciente. En general, una cantidad de PAM que se va a administrar como un agente terapéutico para tratar enfermedades en las que la modulación del mGluR2 es beneficiosa, tales como los trastornos descritos en la presente memoria, será determinada caso por caso por el médico que atiende.
- 50 En general, una dosis adecuada es una que da como resultado una concentración del PAM en el sitio de tratamiento

en el intervalo de 0,5 nM a 200 μ M, y más habitualmente de 5 nM a 50 μ M. Para obtener estas concentraciones de tratamiento, se administrará probablemente a un paciente que necesite tratamiento una cantidad diaria terapéuticamente eficaz de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 2,5 mg/kg de peso corporal, incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto según la presente invención, también denominada aquí como el principio activo, que es necesario para lograr un efecto terapéutico variará, por supuesto, en cada caso, con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y afección del receptor, y el trastorno o enfermedad particular que se va a tratar.

Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen de entre 1 y 4 tomas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos según la invención se formulan preferiblemente antes de admisión. Como se describe en la presente memoria más adelante, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan por procedimientos conocidos, usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles.

Debido a que dichos moduladores alostéricos positivos de mGluR2, incluyendo los compuestos de fórmula (I), potencian la respuesta del mGluR2 al glutamato, es una ventaja que los métodos presentes usen glutamato endógeno.

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

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

40 Composiciones farmacéuticas.

La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar enfermedades en las que la modulación del receptor mGluR2 es beneficiosa, tal como los trastornos descritos en el presente documento. Aunque el principio activo se puede administrar solo, se prefiere presentarlo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención, en particular un compuesto según la fórmula (I), una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, un solvato del mismo o una forma estereoquímica isómera del mismo. El vehículo o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no ser perjudicial para los receptores del mismo.

Los compuestos según la invención, en particular los compuestos según la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los solvatos y las formas estereoquímicas isómeras de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos, se puede formular en diferentes formas farmacéuticas para propósitos de administración. Como composiciones adecuadas, aquí se pueden citar todas las composiciones usadas normalmente para la administración sistémica de fármacos.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden preparar por cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, usando métodos tales como los descritos en Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, véase en especial, Part 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal, como el principio

activo, en mezcla íntima con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, cuyo vehículo o diluyente puede tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están convenientemente en forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para la administración oral, tópica, rectal o percutánea, por inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones 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 disoluciones; o vehículos sólidos tales como, por ejemplo, almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares, en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad de administración, se prefiere la administración oral, y los comprimidos y las cápsulas representan las formas de unidades de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se usan vehículos farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo normalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, tensioactivos para ayudar a la solubilidad. Se pueden preparar, por ejemplo, disoluciones inyectables en las que el vehículo comprende disolución salina, disolución de glucosa o una mezcla de disolución salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden usar vehículos líquidos adecuados, agentes de suspensión y similares. También están incluidas las preparaciones en forma sólida dirigidas a convertirlas, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza, en proporciones minoritarias, y dichos aditivos no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diferentes formas, p. ej., como parche transdérmico, como un tratamiento de derrame, tal como pomada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas antes en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. La forma de dosificación unitaria como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del principio activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Los ejemplos de dichas formas de dosificación unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, envases de polvos, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, cucharaditas, cucharadas y sus múltiplos separados.

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

Con el fin de potenciar la solubilidad y/o estabilidad de los compuestos de fórmula (I) en las composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso usar α - β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, p. ej., 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina. Codisolventes tales como alcoholes también pueden mejorar la solubilidad y/o estabilidad de los compuestos según la invención en composiciones farmacéuticas.

La dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) usado, la afección particular que se va a tratar, la gravedad de la afección que se va a tratar, la edad, peso, sexo, extensión del trastorno, y estado físico general del paciente particular, así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es sabido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede disminuir o aumentar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

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

Como ya se ha mencionado antes, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos según la invención y uno o más de otros fármacos para usar como un medicamento o para usar en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para los que los compuestos de fórmula (I) o los otros fármacos también pueden tener utilidad. También están contemplados el uso de dicha composición para la fabricación de un medicamento, así como el uso de dicha composición para la fabricación de un medicamento en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para los que los compuestos de fórmula (I) o los otros fármacos también pueden tener utilidad. La presente invención también se refiere a una combinación de un compuesto según la presente invención y un agonista ortostérico de mGluR2. La presente invención también se refiere a dicha combinación para usar como un medicamento. La presente invención también se refiere a un producto que comprende (a) un compuesto según la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y (b) un agonista ortostérico de mGluR2, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el

tratamiento o prevención de una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención es afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2, en particular moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Los diferentes fármacos de dicha combinación o producto se pueden combinar en una sola preparación junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, o cada uno puede estar presente en una preparación separada junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Los siguientes ejemplos están dirigidos a ilustrar pero no limitar el alcance de la presente invención.

Ejemplos

Química

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

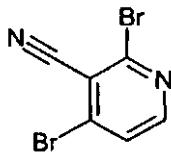
En lo sucesivo, "Cl" significa ionización química; "DAD" significa detector de matriz de diodos; "THF" significa tetrahidrofurano; "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida; "EtOAc" significa acetato de etilo; "DCM" significa diclorometano; "DCE" significa 1,2-dicloroetano; "BINAP" significa 1,1'-[1,1-binanftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina]; "DBU" significa 1,8-diaza-7-biciclo[5.4.0]undeceno; "l" o "L" significa litro; "LRMS" significa espectro/espectrometría de masas de baja resolución; "HRMS" espectro/espectrometría de masas de alta resolución; "NH₄AC" significa acetato amónico; "NH₄OH" significa hidróxido amónico; "NaHCO₃" significa hidrogenocarbonato sódico; "Et₂O" significa éter dietílico; "DIPE" significa éter diisopropílico; "MgSO₄" significa sulfato magnésico; "EtOH" significa etanol; "ES" significa electropulverización; "Na₂SO₄" significa sulfato sódico; "CH₃CN" significa acetonitrilo; "NaH" significa hidruro sódico; "MeOH" significa metanol; "NH₃" significa amoniaco; "Na₂S₂CO₃" significa tiosulfato sódico; "AcOH" significa ácido acético; "p.f." significa punto de fusión; "min" significa minutos; "h" significa horas; "s" significa segundo(s); "t.a." significa temperatura ambiente; "Et₃N" o "TEA" significa trietilamina; "TOF" significa tiempo de vuelo; "NH₄Cl" significa cloruro amónico; "Cs₂CO₃" significa carbonato de cesio; "K₂CO₃" significa carbonato potásico; "Pd(PPh₃)₄" significa tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0).

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

La cromatografía en capa fina (TLC) se llevó a cabo usando placas de gel de sílice 60 F254 (Merck) usando disolventes de calidad reactivo. La cromatografía en columna ultrarrápida se llevó a cabo en gel de sílice, tamaño de partículas 60 Å, n° de malla = 230-400 (Merck) usando técnicas convencionales. La cromatografía en columna ultrarrápida automática, se llevó a cabo usando cartuchos listos para conectar de Merck, en gel de sílice irregular, tamaño de partículas 15-40 µm (columnas ultrarrápidas desechables de fase normal) en un sistema SPOT o FLASH de Armen Instrument.

Descripción 1

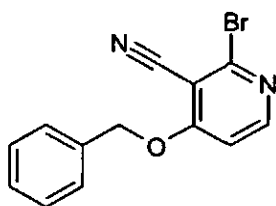
2,4-Dibromo-nicotinonitrilo (D1)



A una disolución de 4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (95,47 g, 333 mmol) disponible en el comercio [C.A.S. 21642-98-8] en CH₃CN (670 ml), se añadió oxibromuro de fósforo(V) en porciones (250 g, 166 mmol). La suspensión resultante se calentó a 60°C durante 16 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ (disolución acuosa saturada), se secó (MgSO₄) y se evaporó a vacío. El producto bruto así obtenido se trituroó con DIPE para dar el compuesto intermedio D1 (34,5 g, 79%) en forma de un sólido blanco.

Descripción 2

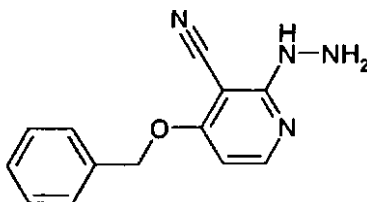
4-Benciloxi-2-bromo-nicotinonitrilo (D2)



A una suspensión de NaH (1,756 g, 45,818 mmol, al 60% en aceite mineral) en DMF (200 ml) enfriada a 0°C, se añadió alcohol bencílico (4,542 g, 42 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 5 min. Después, se añadió el compuesto intermedio D1 (10 g, 38,18 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó gradualmente a t.a. y se agitó durante 1 h, después se inactivó con NH₄Cl (disolución acuosa saturada) y se diluyó con H₂O. La mezcla resultante se extrajo con Et₂O. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/disolución de NH₃ 7 M en MeOH hasta 1%, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D2 (9,2 g, 83%).

10 Descripción 3

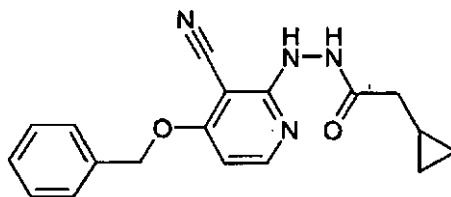
4-Benciloxi-2-hidrazino-nicotinonitrilo (D3)



15 A una disolución del compuesto intermedio D2 (1,2 g, 4,15 mmol) en THF (12 ml), se añadió hidrazina monohidrato (0,416 g, 8,301 mmol). La mezcla de reacción se sometió a calentamiento con microondas a 150°C durante 1 min. Después de enfriar, se añadió hidrazina monohidrato (1 eq) adicional a la mezcla de reacción, la cual después se sometió a calentamiento con microondas a 150°C durante 0,5 min. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo así obtenido se trituró con Et₂O para dar el compuesto intermedio D3 (0,95 g, 95%).

Descripción 4

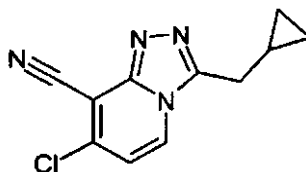
N'-(4-benciloxi-3-ciano-piridin-2-il)-2-ciclopropilacetohidrazida (D4)



20 A una disolución del compuesto intermedio D3 (4,099 g, 17,06 mmol) en DCM seco (112 ml) se añadieron trietilamina (2,76 g, 27,294 mmol) y cloruro de ciclopropil-acetilo (3,438 g, 29 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a t.a. durante 20 min, después se concentró a vacío para dar el compuesto intermedio D4 (5 g, 91%), que se usó sin más purificación.

25 Descripción 5

7-Cloro-3-ciclopropilmetil-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina-8-carbonitrilo (D5)

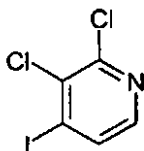


30 El compuesto intermedio D4 (1,4 g, 4,343 mmol) y oxiclورو de fósforo(V) (0,810 ml, 8,686 mmol) en DCE (15 ml) se sometieron a calentamiento con microondas a 150°C durante 5 min. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ (disolución acuosa saturada). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se

concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/disolución de NH₃ 7 M en MeOH hasta 2%, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D5 (0,650 g, 64%).

Descripción 6

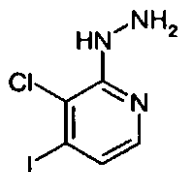
5 2,3-Dicloro-4-yodo-piridina (D6)



A una disolución de n-butil-litio (27,6 ml, 69 mmol, 2,5 M en hexanos) en Et₂O seco (150 ml) enfriada a -78°C, en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (11,64 ml, 69 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a -78°C durante 10 min. Después se añadió gota a gota una disolución de 2,3-dicloropiridina (10 g, 67,57 mmol) en THF seco (75 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min y después se añadió una disolución de yodo (25,38 g, 100 mmol) en THF seco (75 ml). La mezcla se dejó t.a. durante la noche, se inactivó con Na₂S₂O₃ (disolución acuosa saturada) y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ (disolución acuosa saturada), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El residuo bruto precipitó con heptano, se separó por filtración y se concentró para dar el compuesto intermedio D6 (8,21 g, 44%) en forma de un sólido de color crema pálido.

Descripción 7

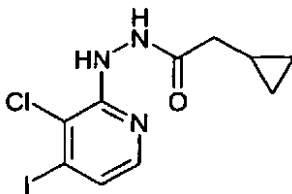
(3-Cloro-4-yodo-piridin-2-il)-hidrazina (D7)



A una disolución del compuesto intermedio D6 (8 g, 29,21 mmol) en 1,4-dioxano (450 ml), se añadió hidrazina monohidrato (14,169 ml, 175,255 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado a 80°C durante 16 h. Después de enfriar, se añadió NH₄OH (disolución acuosa al 32%) a la mezcla de reacción, que después se concentró a vacío. El residuo sólido blanco así obtenido se recogió en EtOH y se calentó. La suspensión así obtenida se dejó enfriar y el precipitado obtenido se separó por filtración, se lavó con EtOH y se secó en el desecador para dar el compuesto intermedio D7 (2,67 g, 52%) en forma de un sólido blanco.

25 Descripción 8

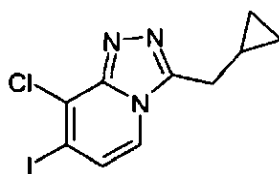
N'-(3-cloro-4-yodo-piridin-2-il)-2-ciclopropilacetohidrazida (D8)



A una disolución del compuesto intermedio D7 (0,73 g, 2,709 mmol) en DCM seco (8 ml), enfriada a 0°C, se añadieron trietilamina (0,562 ml, 4,064 mmol) y cloruro de ciclopropil-acetilo (0,385 g, 3,251 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a t.a. durante 16 h. A esta mezcla se añadió después NaHCO₃ (disolución acuosa saturada). La disolución resultante después se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto intermedio D8 (0,94 g, 99%).

Descripción 9

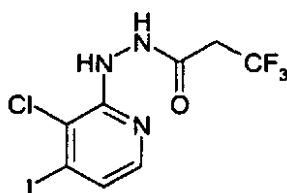
8-Cloro-3-ciclopropilmetil-7-yodo-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina (D9)



El compuesto intermedio D8 (0,74 g, 2,389 mmol) se calentó a 160°C durante 40 min. Después de enfriar, la goma marrón se trituró con DIPE dando el compuesto intermedio D9 (0,74 g, 93%).

Descripción 10

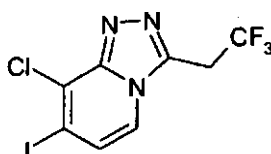
- 5 N'-(3-Cloro-4-yodo-piridin-2-il)-3,3,3-trifluoropropanohidrazida (D10)



- 10 A una disolución del compuesto intermedio D7 (2,528 g, 9,38 mmol) en DCM seco (15 ml), enfriada a 0°C, se añadieron trietilamina (3,244 ml, 23,45 mmol) y cloruro de 3,3,3-trifluoropropionilo (1,924 g, 13,132 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a t.a. durante 3 h. Después de este periodo, se añadió NaHCO₃ (disolución acuosa saturada). La disolución resultante después se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo así obtenido se trituró con DIPE para dar el compuesto intermedio D10 (4 g, 55%).

Descripción 11

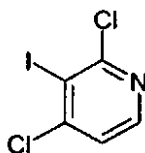
- 8-Cloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)-7-yodo-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina (D11)



- 15 El compuesto intermedio D10 (4 g, 5,27 mmol) se calentó a 170°C durante 4 h. Después de enfriar, la goma marrón se trituró con DIPE. El sólido así obtenido después se recogió en MeOH y la suspensión resultante se separó por filtración. Después las aguas madres se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente de DCM/(disolución de NH₃ 7 M en MeOH)/EtOAc como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D11 (0,85 g, 45%).

- 20 Descripción 12

- 2,4-Dicloro-3-yodo-piridina (D12)

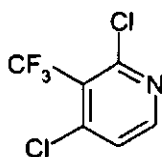


- 25 A una disolución de 2,4-dicloropiridina (5,2 g, 35,137 mmol) y diisopropilamina (3,911 g, 38,651 mmol) en THF seco (40 ml) enfriada a -78°C en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota n-butil-litio (24,157 ml, 38,651 mmol, 1,6 M en hexanos). La mezcla de reacción resultante se agitó a -78°C durante 45 min, después se añadió gota a gota una disolución de yodo (9,81 g, 38,651 mmol) en THF seco (20 ml) y la mezcla se agitó más a -78°C durante 1 h. La mezcla se dejó calentar a t.a., se diluyó con EtOAc y se inactivó con NH₄Cl (disolución acuosa saturada) y Na₂S₂O₃ (disolución acuosa saturada). La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ (disolución acuosa saturada), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; Heptano/DCM hasta 20%, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D12 (7,8 g, 81%).

- 30

Descripción 13

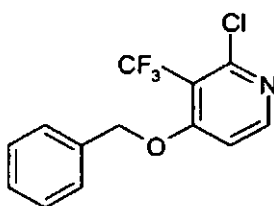
- 2,4-Dicloro-3-trifluorometil-piridina (D13)



5 A una mezcla del compuesto intermedio D12 (2 g, 7,302 mmol) en DMF (50 ml) se añadieron éster metílico del ácido fluorosulfonil-difluoro-acético (1,858 ml, 14,605 mmol) [C.A.S. 680-15-9] y yoduro de cobre(I) (2,796 g, 14,605 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado a 100°C durante 5 h. Después de enfriar, el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D13 (1,5 g, 95%).

Descripción 14

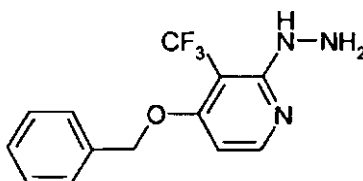
4-Benciloxi-3-trifluorometil-2-cloro-piridina (D14)



10 A una suspensión de NaH (0,487 g, 12,732 mmol, al 60% en aceite mineral) en DMF (50 ml) enfriada a 0°C, se añadió alcohol bencílico (1,262 ml, 12,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 min. Después se añadió el compuesto intermedio D13 (2,5 g, 11,575 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h mientras se dejaba que se calentara gradualmente a t.a., se inactivó con agua y se extrajo con Et₂O. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente de Heptano/DCM como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D14 (1,1 g, 33%).

Descripción 15

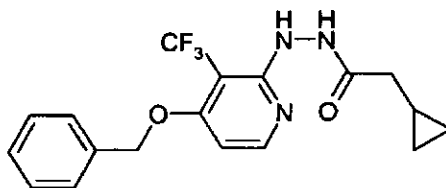
(4-Benciloxi-3-trifluorometil-piridin-2-il)-hidrazina (D15)



20 A una suspensión del compuesto intermedio D14 (1,09 g, 3,789 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml), se añadió hidrazina monohidrato (3,676 ml, 75,78 mmol). La mezcla de reacción se sometió a calentamiento con microondas a 160°C durante 30 min. Después de enfriar, la disolución resultante se concentró a vacío. El residuo así obtenido se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO₃ (disolución acuosa saturada). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío para dar el compuesto intermedio D15 (0,890 g, 83%) en forma de un sólido blanco.

Descripción 16

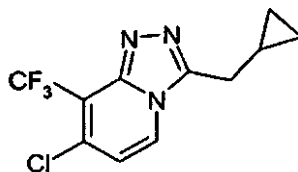
N'-(4-benciloxi-3-trifluorometil-piridin-2-il)-2-ciclopropilacetohidrazida (D16)



30 A una disolución del compuesto intermedio D15 (0,890 g, 3,142 mmol) en DCM seco (3 ml) se añadieron trietilamina (0,653 ml, 4,713 mmol) y cloruro de ciclopropil-acetilo [C.A.S. 543222-65-5] (0,373 g, 3,142 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 20 min, y después se concentró a vacío para dar el compuesto intermedio D16 (1,1 g, 96%).

Descripción 17

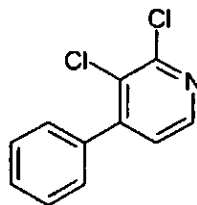
7-Cloro-8-trifluorometil-3-ciclopropilmetil-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina (D17)



- 5 Una disolución del compuesto intermedio D16 (1,14 g, 1,872 mmol) y oxocloruro de fósforo(V) (0,349 g, 3,744 mmol) en CH₃CN (10 ml) se calentó con irradiación de microondas a 150°C durante 10 min. Después de enfriar, la mezcla de reacción resultante se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ (disolución acuosa saturada), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/disolución de NH₃ 7 M en MeOH hasta 20%, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D17 (0,261 g, 51%) en forma de un sólido blanco.

10 Descripción 18

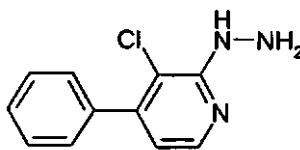
2,3-Dicloro-4-fenil-piridina (D18)



- 15 A una mezcla del compuesto intermedio D6 (0,5 g, 1,826 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadieron ácido fenilborónico (0,267 g, 2,191 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,211 g, 0,183 mmol) y NaHCO₃ (5 ml, disolución acuosa saturada). La mezcla de reacción se sometió a calentamiento con microondas a 150°C durante 10 min. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. El filtrado se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/MeOH hasta 2%, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio D18 (0,4 g, 98%).

20 Descripción 19

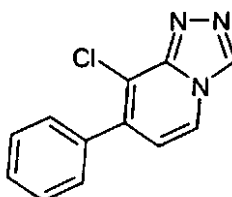
[3-Cloro-4-fenil-piridin-2-il]-hidrazina (D19)



- 25 A una disolución del compuesto intermedio D18 (0,4 g, 1,785 mmol) en EtOH (4 ml), se añadió hidrazina monohidrato (1,732 ml, 35,7 mmol). La mezcla de reacción se sometió a calentamiento con microondas a 160°C durante 20 min. Después de enfriar, el disolvente se evaporó a vacío. El residuo así obtenido se recogió en DCM, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío para dar el compuesto intermedio D19 (0,3 g, 77%) en forma de un sólido blanco.

Descripción 20

8-Cloro-7-(4-fenil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina (D20)

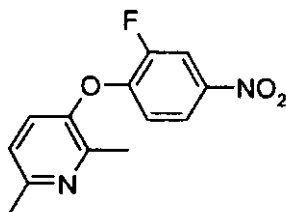


30

El compuesto intermedio D19 (0,25 g, 1,138 mmol) y ortoformiato de trietilo (2,839 ml, 17,071 mmol) en xileno (3 ml) se calentaron en un tubo cerrado a 180°C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla resultante se evaporó a vacío. El residuo así obtenido se trituró con Et₂O para dar el compuesto intermedio D20 (0,211 g, 80%).

Descripción 21

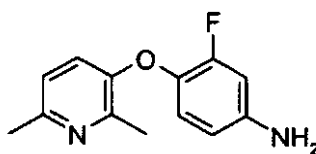
5 3-(2-Fluoro-4-nitro-fenoxi)-2,6-dimetil-piridina (D21)



10 A una disolución de 2,6-dimetil-3-piridinol (3 g, 24,35 mmol) en THF (30 ml) a t.a., se añadieron Cs₂CO₃ (15,87 g, 48,71 mmol) y 3,4-difluoro-1-nitro-benceno (3,87 g, 24,35 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a t.a. los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/disolución de NH₃ 7 M en MeOH hasta 2%, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D21 (5,88 g, 92%).

Descripción 22

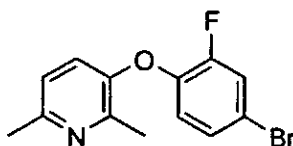
15 4-(2,6-Dimetil-piridin-3-iloxi)-3-fluoro-fenilamina (D22)



Una disolución del compuesto intermedio D21 (5,88 g, 22,44 mmol) en EtOH (200 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a t.a. en presencia de paladio al 10% sobre carbón activado (0,58 g) durante 3 h. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto intermedio D22 (5,20 g, >99%), que se usó sin más purificación.

20 Descripción 23

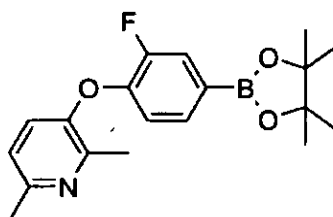
3-(4-Bromo-2-fluoro-fenoxi)-2,6-dimetil-piridina (D23)



25 A una disolución del compuesto intermedio D22 (7,7 g, 33,2 mmol) en HBr (75 ml, disolución acuosa al 48%), enfriada a 0°C, se añadió gota a gota una disolución de nitrito sódico (4,57 g, 66,3 mmol) en agua (75 ml), a lo largo de 45 min. La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 15 min más. Después la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió bromuro de cobre(I) (4,0 g, 28,4 mmol) en porciones. Se continuó agitando durante 15 min a 0°C y después la mezcla se calentó a t.a. y se agitó más durante 15 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se neutralizó con cuidado con una disolución acuosa saturada de K₂CO₃. Después se añadió EtOAc y se separaron las capas. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; de heptano a heptano/EtOAc hasta 10%, como eluyente). Después las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D23 (8,75 g, 89 %).

Descripción 24

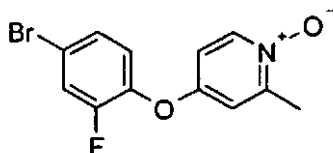
3-[2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-2,6-dimetil-piridina (D24)



A una disolución del compuesto intermedio D23 (1 g, 3,377 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y DMF (4 ml) se añadieron bis(pinacolato)diborano (2,572 g, 10,13 mmol) y acetato potásico (0,964 g, 10,13 mmol). La mezcla se desgasificó y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio(II) con DCM (1:1) (0,083 g, 0,101 mmol; [CAS 95464-05-4]). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 10 min con irradiación de microondas. Después de enfriar a t.a., se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fracción orgánica se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente de DCM/disolución de NH₃ 7 M en MeOH, como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio D24 (0,85 g, 73%).

10 Descripción 25

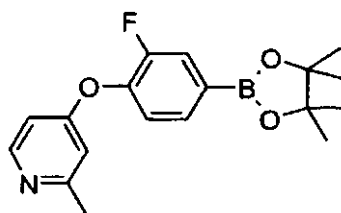
1-Óxido de 4-(4-bromo-2-fluoro-fenoxi)-2-metil-piridina (D25)



A una disolución de 4-bromo-2-fluorofenol (3,44 ml, 31,41 mmol) en N-metilpirrolidona (20 ml) a t.a., se añadió hidruro sódico (1,34 g, 56 mmol, al 60% en aceite mineral) en porciones. Después de agitar durante 20 min, se añadió N-óxido de 4-nitro-2-picolina (5,6 g, 36,12 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 180°C durante 60 min. con irradiación de microondas. Después de enfriar a t.a. la mezcla se diluyó con EtOAc (250 ml), se lavó con agua (250 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml) adicional. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/disolución de NH₃ 7 M en MeOH hasta 2%, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D25 (4,36 g, 47 %).

Descripción 26

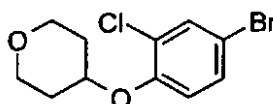
4-[2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-2-metil-piridina (D26)



A una disolución del compuesto intermedio D25 (2 g, 6,709 mmol) en 1,4-dioxano (16 ml) y DMF (8 ml) se añadieron bis(pinacolato)diborano (5,111 g, 20,127 mmol) y acetato potásico (1,975 g, 20,127 mmol). La mezcla se desgasificó y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio(II); con DCM (1:1) (0,165 g, 0,201 mmol; [95464-05-4]). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 10 min con irradiación de microondas. Después de enfriar a t.a. se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml). La fracción orgánica se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto así obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM a DCM/AcOEt hasta 20%). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D26 (1,45 g, 65 %).

Descripción 27

4-(4-Bromo-2-cloro-fenoxi)-tetrahidropirano (D27)

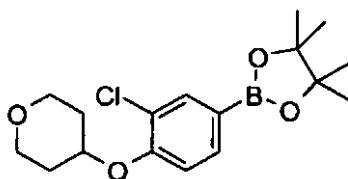


Una mezcla de 4-bromo-2-cloro-fenol (4 g, 19,28 mmol), tetrahidro-4-piranol (2,20 ml, 23,13 mmol) y trifetilfosfina soportada sobre polímero (17,29 g, 39,29 mmol; adquirido en Argonaut, carga 2,23 mmol/g) se suspendió en DCM (250 ml) y después se enfrió a 0°C. Se añadió en porciones azadicarboxilato de di-*tert*-butilo (6,65 g, 28,92 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 2 h. La resina se separó por filtración y se lavó con DCM.

- 5 Los filtrados combinados se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto así obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/disolución de NH₃ 7 M en MeOH hasta 2%). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D27 en forma de aceite incoloro (5,38 g, 95%).

Descripción 28

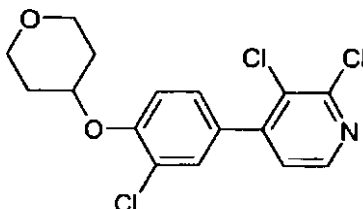
- 10 4-[2-Cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-tetrahidropirano (D28)



A una disolución de compuesto intermedio D27 (2 g, 6,85 mmol) en 1,4-dioxano (10,8 ml) y DMF (1,2 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (2,01 g, 8,23 mmol) y acetato potásico (2,01 g, 20,55 mmol). La mezcla se desgasificó y se añadió complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaldio(II); con DCM (1:1) (0,16 g, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 10 min con irradiación de microondas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. La tierra de diatomeas se lavó con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y el disolvente se evaporó a vacío para dar el compuesto intermedio D28 (100%), en forma de un producto bruto que se usó sin más purificación.

- 20 Descripción 29

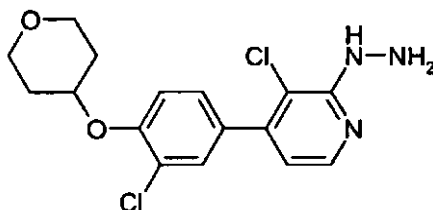
2,3-Dicloro-4-[3-cloro-4-(tetrahidropiran-4-iloxi)-fenil]-piridina (D29)



- 25 A una mezcla del compuesto intermedio D6 (0,390 g, 1,424 mmol) en 1,4-dioxano (8,25 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadieron el compuesto intermedio D28 (0,530 g, 1,566 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,082 g, 0,0712 mmol) y NaHCO₃ (2,75 ml, disolución acuosa saturada). La mezcla de reacción se sometió a calentamiento con microondas a 150°C durante 10 min. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D29 (0,387 g, 76%) en forma de un aceite incoloro, que solidificó al reposar.

- 30 Descripción 30

{3-Cloro-4-[3-cloro-4-(tetrahidropiran-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-il}-hidrazina (D30)

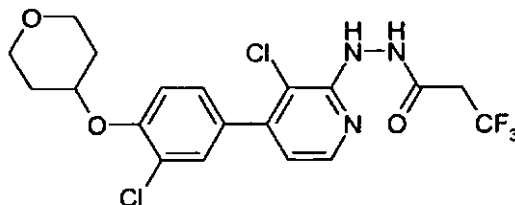


- 35 A una suspensión del compuesto intermedio D29 (0,387 g, 1,079 mmol) en EtOH (8 ml), se añadió hidrazina monohidrato (1,047 ml, 21,581 mmol). La mezcla de reacción se sometió a calentamiento con microondas a 160°C durante 20 min. Después de enfriar, se añadió hidrazina monohidrato (0,26 ml) adicional a la mezcla de reacción, que se irradió de nuevo a 160°C durante 20 min. Después de enfriar, el disolvente se evaporó a vacío. El residuo así

obtenido se recogió en DCM y se lavó con K_2CO_3 (disolución acuosa saturada). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo así obtenido se trituró con Et_2O para dar el compuesto intermedio D30 (0,213 g, 56%) en forma de un sólido blanco. P.f. 173,3°C.

Descripción 31

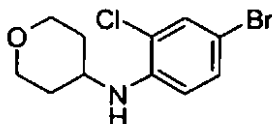
- 5 N'-(3-cloro-4-[3-cloro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-il)-3,3,3-trifluoropropanohidrazida (D31)



- 10 Una disolución del compuesto intermedio D30 (0,213 g, 0,601 mmol) en DCM seco (7 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió trietilamina (0,126 ml, 0,902 mmol) y cloruro de 3,3,3-trifluoro-propionilo [C.A.S. 41463-83-6] (0,087 ml, 0,691 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó gradualmente a t.a. y se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró a vacío. El residuo así obtenido se trituró con DEPE para dar el compuesto intermedio D31 (0,240 g; 86%). P.f. 190,8°C.

Descripción 32

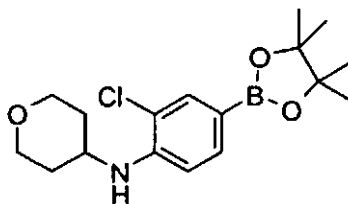
- (4-Bromo-2-cloro-fenil)-(tetrahidropiran-4-il)-amina (D32)



- 15 Una mezcla de 4-bromo-2-cloro-fenilamina (4 g, 19,37 mmol), tetrahydro-4H-piran-4-ona (2,69 ml, 29,05 mmol), tamices moleculares de 4 Å secados en horno (2 g) y triacetoxiborohidruro sódico (6,12 g, 29,05 mmol) en DCE (100 ml) se agitó a t.a. durante 72 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. La almohadilla de tierra de diatomeas después se lavó con DCM. Los filtrados combinados se lavaron con $NaHCO_3$ (disolución acuosa saturada), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. El producto bruto así obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/disolución de NH_3 7 M en MeOH hasta 5%). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D32 en forma de un aceite marrón (4,83 g, 86%).

Descripción 33

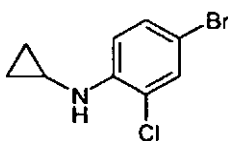
- [2-Cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-(tetrahidropiran-4-il)-amina (D33)



- 25 A una disolución del una disolución de compuesto intermedio D32 (2 g, 6,88 mmol) en 1,4-dioxano (10,8 ml) y DMF (1,2 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (2,09 g, 8,25 mmol) y acetato potásico (2,02 g, 20,64 mmol). La mezcla se desgasificó y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio(II); con DCM (1:1) (0,16 g, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 10 min con irradiación de microondas.
- 30 Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la tierra de diatomeas se lavó con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl (disolución acuosa saturada), se secaron (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó a vacío para dar el compuesto intermedio D33 (100%) en forma de un producto bruto que se usó sin más purificación.

Descripción 34

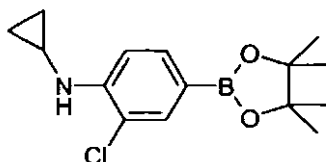
- 35 (4-Bromo-2-cloro-fenil)-ciclopropil-amina (D34)



5 A una disolución de 4-bromo-2-cloroanilina (C.A.S. 38762-41-3), (1 g, 4,843 mmol) en AcOH (19 ml) y MeOH (10 ml) se añadió gota a gota [(1-etoxiciclopropil)oxi]-trimetilsilano (1,199 ml, 5,57 mmol) a t.a. La mezcla de reacción después se calentó a reflujo a 67-69°C durante 3 h en atmósfera de N₂. La mezcla después se concentró a vacío para obtener un aceite bruto. En un matraz de cuatro bocas de 200 ml equipado con un refrigerante de reflujo, un agitador mecánico y un termómetro, se añadieron NaBH₄ (0,366 g, 9,687 mmol) y THF anhidro (10 mL). Después de enfriar a 5°C, se añadió gota a gota complejo de BF₃•Et₂O (1,228 ml, 9,687 mmol) y la mezcla se agitó en atmósfera de N₂ a 5°C durante 1 h. El aceite bruto disuelto en THF (5 mL), se añadió gota a gota a 5-10°C a lo largo de 20 min. Después de agitar a t.a. durante 5 h, a reflujo durante 2 h y después de eliminar el THF por destilación, la mezcla se enfrió a t.a. y se vertió en agua. La mezcla resultante se extrajo con Et₂O. La capa de Et₂O se lavó con agua y se secó (Na₂SO₄) seguido de eliminación del Et₂O a vacío. El producto bruto así obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; Heptano/AcOEt 99:1 como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D34 (0,390 g, 32,6%).

Descripción 35

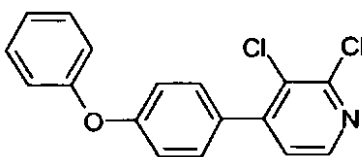
15 [2-Cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropilamina (D35)



20 Se añadieron bis(pinacolato)diboro (0,643 g, 2,531 mmol) y acetato potásico (0,466 g, 4,746 mmol) a una disolución del compuesto intermedio D34 (0,390 g, 1,582 mmol) en dioxano (2 ml) y DMF (0,5 ml). La mezcla se desgasificó y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosino)-ferroceno]-dicloropaladio(II) con DCM (1:1) (0,0348 g, 0,0475 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 10 min con irradiación de microondas. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; heptano como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D35 (0,269 g, 49%).

Descripción 36

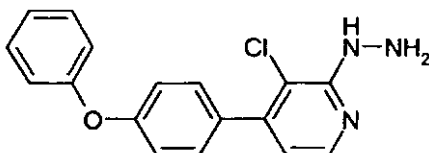
25 2,3-Dicloro-4-(4-fenoxi-fenil)-piridina (D36)



30 A una mezcla del compuesto intermedio D6 (0,5 g, 1,826 mmol) en 1,4-dioxano (11,25 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadieron ácido 4-fenoxifenilborónico [C.A.S. 51067-38-0] (0,469 g, 2,191 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,105 g, 0,0913 mmol) y NaHCO₃ (3,75 ml, disolución acuosa saturada). La mezcla de reacción se sometió a calentamiento con microondas a 150°C durante 5 min. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. El filtrado se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio D36 (0,498 g, 86%).

Descripción 37

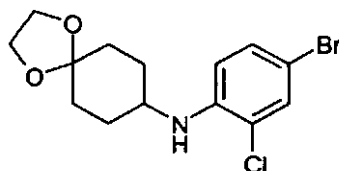
35 [3-Cloro-4-(4-fenoxi-fenil)-piridin-2-il]-hidrazina (D37)



A una disolución del compuesto intermedio D36 (0,498 g, 1,575 mmol) en EtOH (12 ml), se añadió hidrazina monohidrato (7,64 ml, 15,75 mmol). La mezcla de reacción se sometió a calentamiento con microondas a 150°C durante 20 min. Después de enfriar, se añadió hidrazina monohidrato adicional (0,76 ml) a la mezcla de reacción, la cual después se irradió de nuevo a 160°C durante 1 h, seguido de calentamiento térmico a 95°C durante 16 h. Después de enfriar, el disolvente se evaporó a vacío. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/MeOH hasta 3%, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D37 (0,42 g, 86%). P.F. 173,3°C

Descripción 38

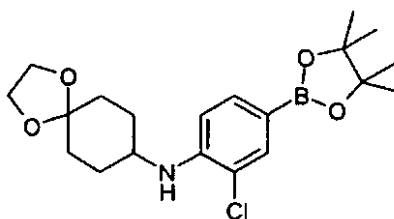
N-(4-Bromo-2-clorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il-amina (D38)



Una mezcla de 4-bromo-2-cloro-fenilamina (6 g, 29,06 mmol), [CAS 38762-41-3], 1,4-ciclohexanodiona monoetilencetal [CAS 4746-97-8], (6,908 g, 43,59 mmol), y triacetoxi-borohidruro sódico (9,239 g, 43,59 mmol) en DCE (100 ml) y ácido acético (0,2 ml) se agitó a t.a. durante 2 días. La mezcla después se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con DCM. El filtrado se lavó con NaHCO₃ (disolución acuosa saturada), cloruro sódico (disolución acuosa saturada), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto así obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/AcOEt 4:1, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D38 (8,57 g, 85%).

Descripción 39

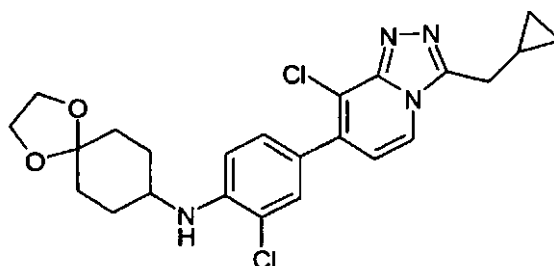
N-[2-Cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-il-amina (D39)



Se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,099 g, 4,327 mmol) y acetato potásico (0,566 g, 5,769 mmol) a una disolución del compuesto intermedio D38 (1 g, 2,885 mmol) en dioxano (3 ml) y DMF (0,2 ml). La mezcla se desgasificó y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]-dicloropaldio(II) con DCM (1:1) (0,063 g, 0,0865 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 10 min, con irradiación de microondas. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; heptano/AcOEt hasta 25%, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D39 (1,18 g, 99%).

Descripción 40

8-Cloro-7-[3-cloro-4-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-amino]-fenil]-3-ciclopropilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (D40)

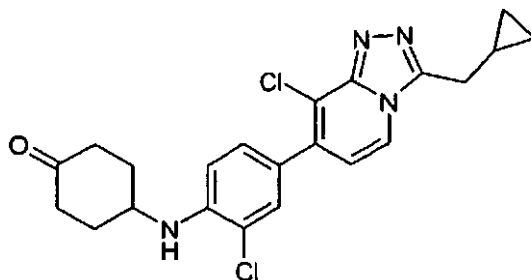


A una mezcla del compuesto intermedio D9 (0,439 g, 1,316 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadieron el compuesto intermedio D39 (0,57 g, 1,448 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,076 g, 0,0658 mmol) y NaHCO₃ (2 ml, disolución acuosa saturada). La mezcla de reacción se sometió a calentamiento con microondas a 150°C durante 10 min. Después de enfriar, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,076 g, 0,0658 mmol) adicional a la mezcla de reacción, la cual después se sometió a calentamiento con microondas a 150°C durante 7 min. Después de enfriar, la mezcla se filtró

a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/disolución de NH_3 7 M en MeOH hasta 2,5%, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D40 (0,57 g, 91%).

5 Descripción 41

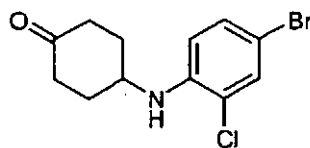
8-Cloro-7-[3-cloro-4-(4-oxo-ciclohexilamino)-fenil]-3-ciclopropilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (D41)



Una mezcla del compuesto intermedio D40 (0,57 g, 1,204 mmol), ácido p-toluenosulfónico (23 mg, 0,12 mmol) en H_2O (11 ml) y acetona (6 ml) se calentó a 110°C durante 20 min con irradiación de microondas. Después de enfriar, el sólido precipitado se filtró y se secó a vacío para dar el compuesto intermedio D41 (0,389 g, 75%).

Descripción 42

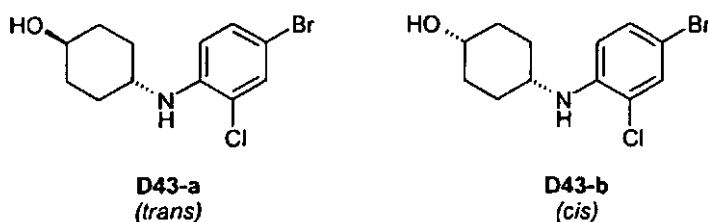
4-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-ciclohexanona (D42)



Una mezcla del compuesto intermedio D38 (4 g, 11,539 mmol), ácido p-toluenosulfónico (21,949 mg, 0,115 mmol) en H_2O (6 ml) y acetona (3 ml) se calentó a 110°C durante 45 min, con irradiación de microondas. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/disolución de NH_3 7 M en MeOH hasta 0,1%, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D42 (2,17 g, 62%) en forma de un sólido blanco.

20 Descripción 43

4-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-ciclohexanol (D43)



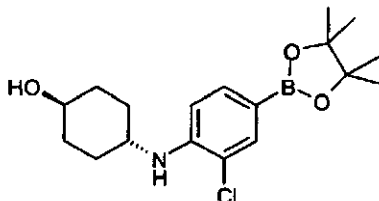
A una disolución agitada del compuesto intermedio D42 (2 g, 5,288 mmol) en MeOH (40 ml) a -78°C se añadió borohidruro sódico (220 mg, 5,816 mmol). La mezcla se calentó gradualmente a t.a. y se agitó más durante 16 h. La mezcla resultante después de inactivó con disolución acuosa saturada de cloruro amónico, se lavó con cloruro sódico (disolución acuosa saturada), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó a vacío. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía circular (gel de sílice; DCM/disolución de NH_3 7 M en MeOH hasta 5%, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a vacío para dar el compuesto intermedio D43-a (*trans*) (0,380 g, 23,6%) y el compuesto intermedio D43-b (*cis*) (0,710 g, 44%).

30 D43-a (*trans*) P.f. $> 300^\circ\text{C}$

D43-b (*cis*) P.f. $> 300^\circ\text{C}$

Descripción 44

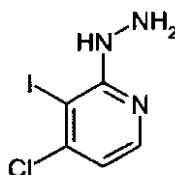
(*trans*)-4-[2-Cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamino]ciclohexanol (D44)



5 Se añadieron bis(pinacolato)diboro (0,947 g, 3,729 mmol) y acetato potásico (0,686 g, 6,992 mmol) a una disolución del compuesto intermedio D43-a (0,710 g, 2,331 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla se desgasificó y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio(II) con DCM (1:1) (0,051 g, 0,0699 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 10 min, con irradiación de microondas. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/disolución de NH₃ 7 M en MeOH hasta 2%, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar un residuo aceitoso incoloro que cristalizó para dar el compuesto intermedio *trans*-D44 (0,950 g) en forma de un sólido blanco.

10 Descripción 45

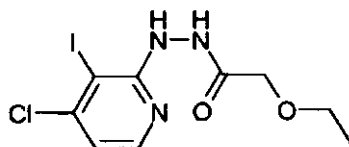
(4-Cloro-3-yodo-piridin-2-il)-hidrazina (D45)



15 A una disolución de 2,4-dicloro-3-yodopiridina [CAS 343781-36-3] (4,7 g, 17,16 mmol) en 1,4-dioxano (240 ml), se añadió hidrazina monohidrato (5,096 ml, 102,962 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado a 80°C durante 16 h. Después de enfriar, el disolvente se concentró a vacío. El sólido blanco así obtenido se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO₃ (disolución acuosa saturada). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se lavó con éter dietílico. El sólido así obtenido se descartó. Las aguas madre se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D45 (2,31 g, 49%).

20 Descripción 46

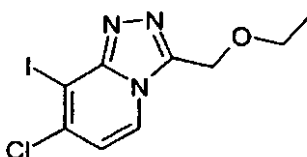
N'-(4-cloro-3-yodo-piridin-2-il)-2-etoxiacetohidrazida (D46)



25 A una suspensión del compuesto intermedio D45 (1,54 g, 5,715 mmol) en DCM seco (39,6 ml), enfriado a 0°C, se añadieron trietilamina (1,589 ml, 11,43 mmol) y cloruro de etoxi-acetilo (0,77 g, 6,286 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a t.a. durante 1 h. A esta mezcla se añadió después NaHCO₃ (disolución acuosa saturada). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto intermedio D46 (2 g, 98%).

Descripción 47

7-Cloro-3-etoximetil-8-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (D47)

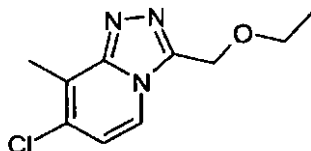


30 El compuesto intermedio D46 (2 g, 5,27 mmol) se calentó a 160°C durante 2 h. Después de enfriar, la goma marrón

se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente de DCM/EtOAc como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D47 (0,930 g, 49%) en forma de un sólido amarillo. P.f.: 131,6°C.

Descripción 48

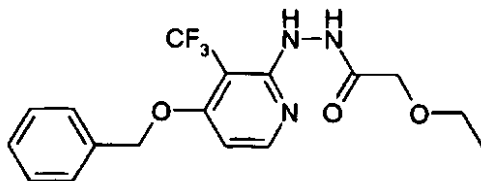
- 5 7-Cloro-3-etoximetil-8-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (D48)



- 10 A una mezcla del compuesto intermedio D47 (0,630 g, 1,866 mmol) en tolueno (15 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadieron ácido metilborónico (0,558 g, 9,332 mmol), dicitohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina; S-Phos (0,153 g, 0,373 mmol), acetato de paladio(II) (0,041 g, 0,187 mmol) y K₂CO₃ (0,773 g, 5,599 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/EtOAc de 100/0 a 10/90 como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D48 (0,105 g, 24%). P.f.: 92,9°C.

Descripción 49

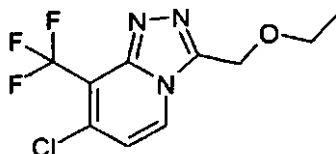
- 15 N'-(4-Benciloxi-3-trifluorometil-piridin-2-il)-2-etoxiacetohidrazida (D49)



- 20 A una disolución del compuesto intermedio D15 (4 g, 14,122 mmol) en DCM seco (90 ml) a 0°C se añadieron trietilamina (3,915 ml, 28,243 mmol) y cloruro de etoxi-acetilo (1,904 g, 15,534 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó gradualmente a t.a. y se agitó durante 1 h. Después la mezcla se lavó con NaHCO₃ (disolución acuosa saturada). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), y después se concentró a vacío para dar el compuesto intermedio D49 (5,04 g, 96%).

Descripción 50

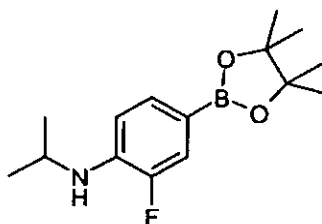
- 7-Cloro-3-etoximetil-8-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (D50)



- 25 A una disolución del compuesto intermedio D49 (1,24 g, 3,357 mmol) en DCE (12 ml) se añadió oxicluro de fósforo (V) (0,804 ml, 8,393 mmol). La mezcla se calentó con irradiación de microondas a 150°C durante 30 min. Después de enfriar, la mezcla de reacción resultante se vertió con cuidado sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ agitada. La disolución acuosa resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/EtOAc de 100/0 a 60/40 como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D50 (0,261 g, 51%) en forma de un sólido de color crema. p.f.: 104°C.

Descripción 51

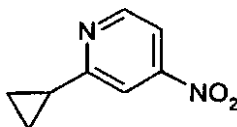
- [2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-isopropil-amina (D51)



Se añadieron bis(pinacolato)diboro (2,816 g, 11,09 mmol) y acetato potásico (2,512 g, 25,593 mmol) a una disolución de *N*-(4-bromo-2-fluorofenil)-*N*-isopropilamina [CAS 1019541-29-7] (1,98 g, 8,531 mmol) en 1,4-dioxano (28 ml). La mezcla se desgasificó y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio(II) con DCM (1:1) (0,376 g, 0,512 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante la noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se lavó con EtOAc y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; Heptano/DCM de 100/0 a 0/100, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D51 (1,44 g, 56%).

10 Descripción 52

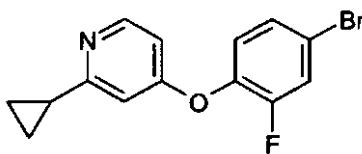
2-Ciclopropil-4-nitropiridina (D52)



A una mezcla de ciclopropiltrifluoroborato potásico (0,943 g, 6,37 mmol), acetato de paladio (II) (0,0285 g, 0,126 mmol), di-1-adamantilbutilfosfina [CAS 321921-71-5] (0,0678 g, 0,189 mmol) y Cs₂CO₃ (6,165 g, 18,922 mmol) en tolueno (20 ml) y agua (4 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió 2-cloro-4-nitropiridina (1 g, 6,307 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 98°C durante 2 días. Después de enfriar, la mezcla se lavó con agua. Se separó la fase orgánica y se secó (Na₂SO₄). El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; Heptano/DCM de 100/0 a 50/50, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D52 (0,800 g, 77%) en forma de un aceite amarillo que cristalizó al reposar.

20 Descripción 53

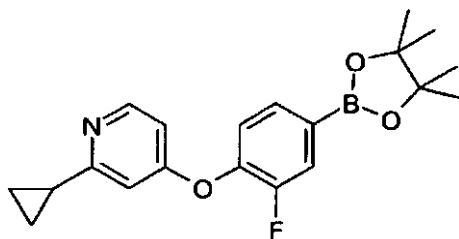
4-(4-Bromo-2-fluoro-fenoxi)-2-ciclopropil-piridina (D53)



A una disolución de 2-fluoro-4-bromofenol (0,534 ml, 4,873 mmol) en DMSO (10 ml) se añadieron K₂CO₃ (1,345 g, 9,746 mmol) y el compuesto intermedio D52 (0,800 g, 4,873 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1,5 días. Después de enfriar a t.a. la mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ (disolución acuosa saturada), y después se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM a heptano/DCM de 100/0 a 30/70 como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D53 (1,05 g, 69%).

30 Descripción 54

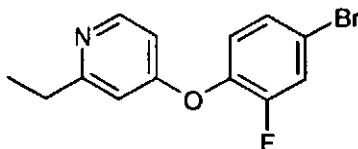
2-Ciclopropil-4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-piridina (D54)



5 A una disolución del compuesto intermedio D53 (1,02 g, 3,31 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,345 g, 5,296 mmol) y acetato potásico (0,975 g, 9,93 mmol). Se burbujeó una corriente de nitrógeno a través de la mezcla y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]-dicloropaladio(II) con DCM (1:1) (0,146 g, 0,199 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante la noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con DCM. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: Heptano/EtOAc hasta 5%, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se evaporó a vacío para dar el compuesto intermedio D54 (0,930 g, 79%).

10 Descripción 55

4-(4-Bromo-2-fluoro-fenoxi)-2-etil-piridina (D55)

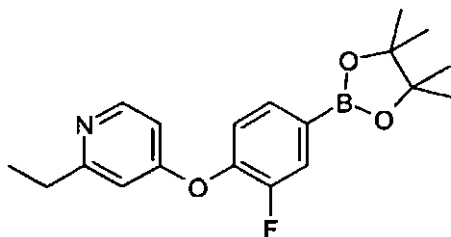


15 A una disolución de 2-fluoro-4-bromofenol (0,576 ml, 5,258 mmol) en DMSO (8 ml) se añadió K₂CO₃ (1,451 g, 10,516 mmol) y 2-etil-4-nitropiridina [CAS. 101860-96-2] (0,800 g, 5,258 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 días. Después la mezcla de reacción se volvió a cargar con 2-fluoro-4-bromofenol (0,115 ml) y se calentó a 100°C durante 6 h más. Después de enfriar a t.a. la mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ (disolución acuosa saturada), y después se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; de DCM a heptano/DCM de 100/0 a 30/70, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto intermedio D55 (0,985 g, 63%).

20

Descripción 56

2-Etil-4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-piridina (D56)

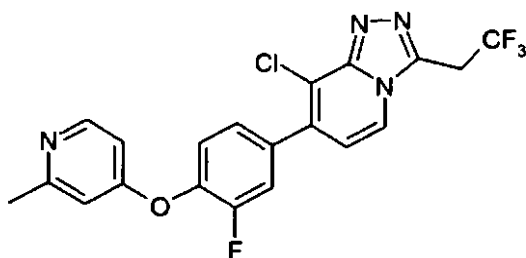


25 A una disolución del compuesto intermedio D55 (0,985 g, 3,326 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,267 g, 4,989 mmol) y acetato potásico (0,979 g, 9,97 mmol). Se burbujeó una corriente de nitrógeno a través de la mezcla y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]-dicloropaladio(II) con DCM (1:1) (0,146 g, 0,199 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante la noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con DCM. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: Heptano/EtOAc hasta 10%, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se evaporó a vacío para dar el compuesto intermedio D56 (1 g, 87%).

30

Ejemplo 1

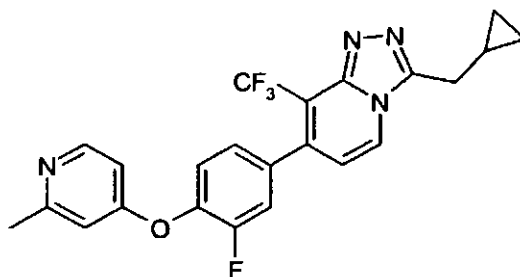
7-[3-Fluoro-4-(2'-metil-piridin-4-iloxi)-fenil]-8-cloro-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina (E1)



- 5 A una mezcla del compuesto intermedio D11 (0,2 g, 0,553 mmol) en 1,4-dioxano (3,5 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadieron el compuesto D26 (0,267 g, 0,609 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,032 g, 0,0277 mmol) y NaHCO₃ (1,5 ml, disolución acuosa saturada). La mezcla de reacción se sometió a calentamiento con microondas a 150°C durante 10 min. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con 1,4-dioxano. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/disolución de NH₃ 7 M en MeOH hasta 2%, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío. El residuo así obtenido se trituró con Et₂O para dar el compuesto final E1 (0,029 g, 12%).

Ejemplo 2

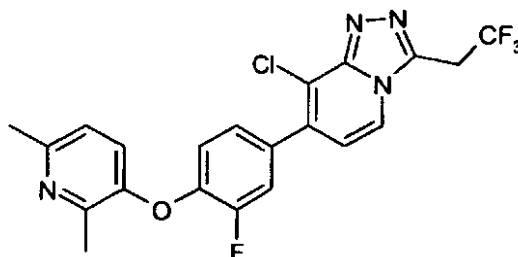
- 10 7-[3-Fluoro-4-(2'-metil-piridin-4-iloxi)-fenil]-8-trifluorometil-3-ciclopropilmetil-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina (E2)



- 15 A una mezcla del compuesto intermedio D17 (0,025 g, 0,0903 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadieron el compuesto D26 (0,037 g, 0,113 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,010 g, 0,0091 mmol) y NaHCO₃ (0,25 ml, disolución acuosa saturada). La mezcla de reacción se sometió a calentamiento con microondas a 150°C durante 7 min. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con 1,4-dioxano. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/disolución de NH₃ 7 M en MeOH hasta 3%, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto final E2 (0,015 g, 37%).

Ejemplo 3

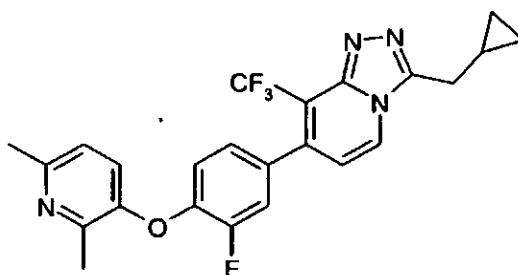
- 20 7-[3-Fluoro-4-(2',6'-dimetil-piridin-3-iloxi)-fenil]-8-cloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina (E3)



- 25 A una mezcla del compuesto intermedio D11 (0,2 g, 0,553 mmol) en 1,4-dioxano (3,5 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadieron el compuesto D24 (0,228 g, 0,664 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,032 g, 0,0277 mmol) y NaHCO₃ (1,5 ml, disolución acuosa saturada). La mezcla de reacción se sometió a calentamiento con microondas a 150°C durante 10 min. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con 1,4-dioxano. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/disolución de NH₃ 7 M en MeOH hasta 2,5%, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío. El residuo así obtenido se trituró con DIPE para dar el compuesto final E3 (0,032 g, 12,8%).

Ejemplo 4

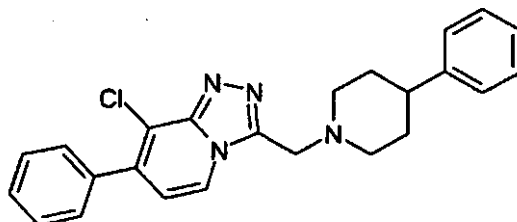
- 30 7-[3-Fluoro-4-(2',6'-dimetil-piridin-3-iloxi)]-8-trifluorometil-3-ciclopropilmetil-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina (E4)



A una mezcla del compuesto intermedio D17 (0,050 g, 0,181 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadieron el compuesto D24 (0,78 g, 0,227 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,021 g, 0,0181 mmol) y NaHCO₃ (0,5 ml, disolución acuosa saturada). La mezcla de reacción se sometió a calentamiento con microondas a 150°C durante 7 min. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con 1,4-dioxano. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/disolución de NH₃ 7 M en MeOH hasta 3%, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío. El residuo así obtenido se trituró con n-heptano para dar el compuesto final E4 (0,070 g, 85%).

Ejemplo 5

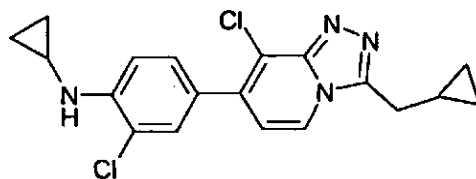
3-(4-fenilpiperidinil)metil-8-cloro-7-fenil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina (E5)



A una disolución del compuesto intermedio D20 (0,125 g, 0,544 mmol) en ácido acético (2 ml) se añadieron 4-fenilpiperidina (0,158 g, 0,98 mmol) y formaldehído (0,502 ml, 2,231 mmol; 37%). La mezcla resultante se calentó en un tubo cerrado a 80°C durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaOH 2 M. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto así obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/disolución de NH₃ 7 M en MeOH hasta 10%, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto final E5 (0,152 g, 69%).

Ejemplo 6

7-(3-Cloro-4-ciclopropilamino-fenil)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina (E6)



A una mezcla del compuesto intermedio D9 (0,3 g, 0,899 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadieron el compuesto D35 (0,317 g, 1,079 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,052 g, 0,045 mmol) y NaHCO₃ (1 ml, disolución acuosa saturada). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h. Después de enfriar, se añadió una cantidad adicional de Pd(PPh₃)₄ (0,052 g, 0,045 mmol) a la mezcla de reacción, la cual después se calentó a 90°C durante 16 h. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con dioxano. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/disolución de NH₃ 7 M en MeOH hasta 2%, como eluyente) seguido de cromatografía de HPLC (C18 Xbridge 30 x 100, 5 μm; fase móvil, gradiente de 80% de disolución de NH₄CO₂CH₃ al 0,1% en agua, 20% de MeOH a 0% de disolución de NH₄CO₂CH₃ al 0,1% en agua, 100% de MeOH). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto final E6 (0,161 g, 48%).

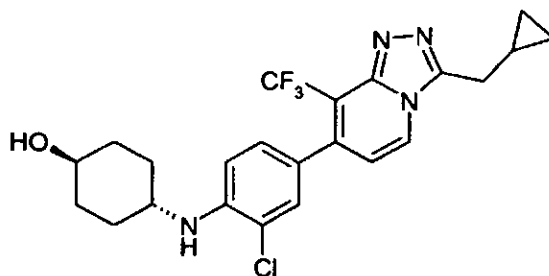
Ejemplo 7

7-(3-Cloro-4-piranil-4-oxi-fenil)-8-cloro-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina (E7)

A una mezcla del compuesto intermedio D17 (0,07 g, 0,254 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadieron el compuesto intermedio D33 (0,107 g, 0,317 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,029 g, 0,025 mmol) y NaHCO₃ (0,75 ml, disolución acuosa saturada). La mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 150°C durante 7 min. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/disolución de NH₃ 7 M en MeOH hasta 3%, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto final E10 (0,045 g, 39%).

Ejemplo 11

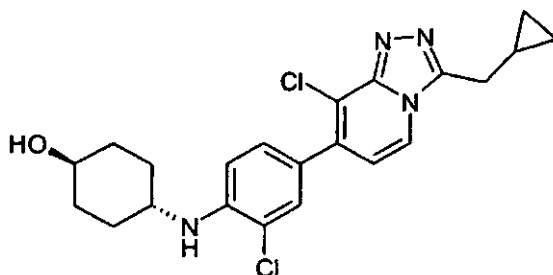
8-Trifluorometil-7-[3-cloro-4-(4-hidroxi-ciclohexilamino)-fenil]-3-ciclopropilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (E11, *trans*)



A una mezcla del compuesto intermedio D17 (0,07 g, 0,254 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadieron el compuesto intermedio D44 (0,086 g, 0,317 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,029 g, 0,025 mmol) y NaHCO₃ (0,75 ml, disolución acuosa saturada). La mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 150°C durante 7 min. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/disolución de NH₃ 7 M en MeOH hasta 3%, como eluyente) seguido de cromatografía de HPLC (C18 Xbridge 30 x 100, 5 μm; fase móvil, gradiente de 80% de disolución de NH₄CO₃H/NH₄OH en agua al 0,1% a pH 9, 20% de CH₃CN, a 0% de disolución de NH₄CO₃H/NH₄OH en agua al 0,1% a pH 9, 100% de CH₃CN). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto final E11 (0,058 g, 49%).

Ejemplo 12

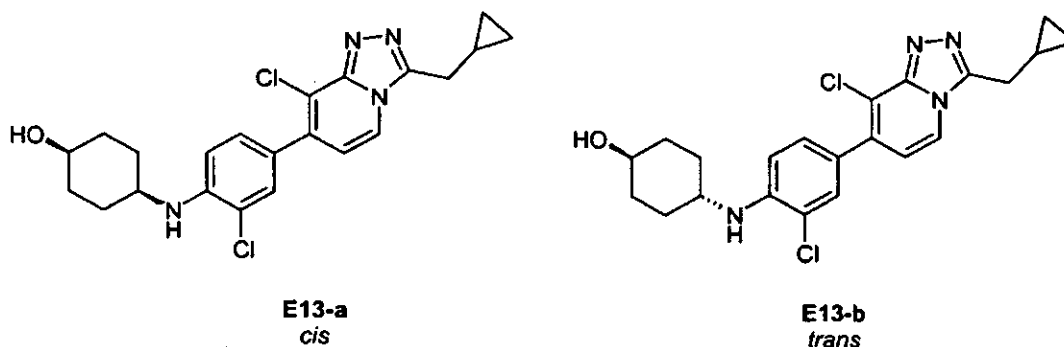
8-Cloro-7-[3-cloro-4-(4-hidroxi-ciclohexilamino)-fenil]-3-ciclopropilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (E12, *trans*)



A una mezcla del compuesto intermedio D9 (0,129 g, 0,388 mmol) en 1,4-dioxano (3,5 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadieron el compuesto intermedio D44 (0,15 g, 0,427 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,0224 g, 0,0194 mmol) y NaHCO₃ (1,5 ml, disolución acuosa saturada). La mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 150°C durante 10 min. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con 1,4-dioxano. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/disolución de NH₃ 7 M en MeOH hasta 2%, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto final E12 (0,06 g, 36%).

Ejemplos 13-a (*cis*) y 13-b (*trans*)

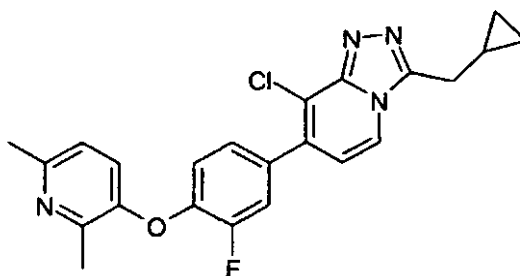
7-[3-Cloro-4-(4-hidroxi-ciclohexilamino)-fenil]-8-cloro-3-ciclopropilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina. (E13-a (*cis*) y E13-b (*trans*))



5 A una mezcla del compuesto intermedio D41 (0,389 g, 0,906 mmol) en MeOH (8 ml) agitada a t.a. se añadió borohidruro sódico (0,0377 mg, 0,997 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h. Después se añadió NaHCO₃ (disolución acuosa saturada) y la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/disolución de NH₃ 7 M en MeOH hasta 0,03%, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto final E13-a (*cis*) (0,04 g, 10%) y el compuesto final E13-b (*trans*) (0,07 g, 18%).

Ejemplo 14

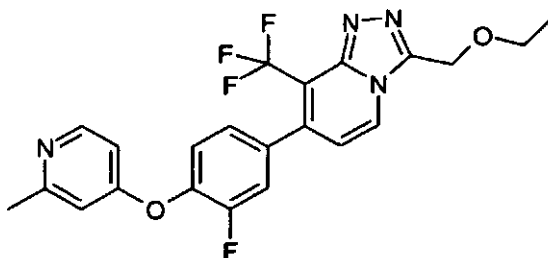
10 8-Cloro-3-ciclopropilmetil-7-{4-[(2,6-dimetilpiridin-3-il)oxi]-3-fluorofenil}[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (E14)



15 A una mezcla del compuesto intermedio D9 (1,7 g, 5,097 mmol) en 1,4-dioxano (36 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadieron el compuesto intermedio D24 (2,099 g, 6,116 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,589 g, 0,51 mmol) y NaHCO₃ (18 ml, disolución acuosa saturada). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 7 min con irradiación de microondas. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; mezclas de DCM/EtOAc/MeOH como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío. El residuo así obtenido se trituró con DIPE para dar el compuesto final E14 (1,3 g, 60%).

Ejemplo 36

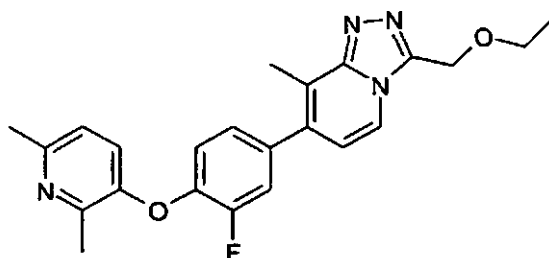
20 3-Etoximetil-7-[3-fluoro-4-(2-metil-piridin-4-iloxi)-fenil]-8-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (E36)



25 A una mezcla una mezcla del compuesto intermedio D50 (0,190 g, 0,679 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadieron el compuesto intermedio D26 (0,268 g, 0,815 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,078 g, 0,0679 mmol) y NaHCO₃ (1,5 ml, disolución acuosa saturada). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 10 min con irradiación de microondas. Después de enfriar, la mezcla se lavó con NaHCO₃ (disolución acuosa saturada). La capa orgánica se separó y se secó (Na₂SO₄). El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; mezclas de DCM/EtOAc/disolución de NH₃ 7 M en MeOH, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío. El residuo así obtenido se lavó con DIPE para dar el compuesto final E36 (0,23 g, 75%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 42

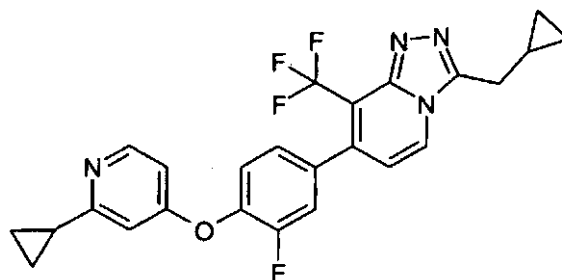
8-Metil-3-etoximetil-7-[(3-fluoro-4-[(2,6-dimetilpiridin-3-il)oxi]fenil)][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (E42)



5 A una mezcla del compuesto intermedio D48 (0,100 g, 0,443 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadieron el compuesto intermedio D24 (0,197 g, 0,576 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,051 g, 0,044 mmol) y NaHCO₃ (1 ml, disolución acuosa saturada). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 10 min con irradiación de microondas. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/EtOAc de 100/0 a 0/100, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío. El residuo así obtenido se trituró con DIPE para dar el compuesto final E42 (0,12 g, 66%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 46

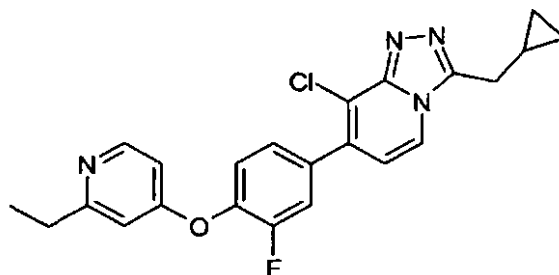
3-Ciclopropilmetil-7-[4-(2-ciclopropil-piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-8-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (E46)



15 A una mezcla del compuesto intermedio D17 (0,380 g, 1,379 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadieron el compuesto intermedio D54 (0,538 g, 1,516 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,079 g, 0,068 mmol) y NaHCO₃ (2 ml, disolución acuosa saturada). La mezcla de reacción se calentó a 150°C con irradiación de microondas durante 10 min. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se volvió a cargar con Pd(PPh₃)₄ (0,040 g) y NaHCO₃ (1 ml, disolución acuosa saturada) y se irradió a 150°C durante 8 min. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con DCM y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/MeOH hasta 4%, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar un residuo que se trituró con Et₂O para dar el compuesto final E46 (0,390 g, 60%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 48

3-Ciclopropilmetil-7-[4-(2-etil-piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (E48)



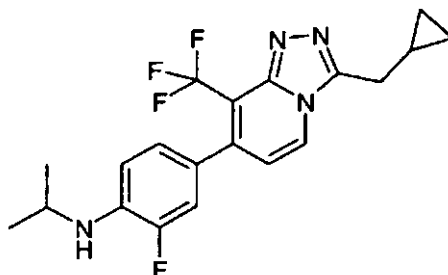
25 A una mezcla del compuesto intermedio D9 (0,26 g, 0,779 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadieron el compuesto intermedio D56 (0,294 g, 0,857 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,045 g, 0,039 mmol) y NaHCO₃ (2 ml, disolución acuosa saturada). La mezcla de reacción se calentó a 150°C con irradiación de microondas durante 10 min. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con DCM y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/MeOH hasta

30

4%, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar un residuo que se trituró con Et₂O para dar el compuesto final E48 (0,316 g, 95%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 49

3-Ciclopropilmetil-7-[3-fluoro-4-(isopropilamino)-fenil]-8-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (E49)



5

A una mezcla del compuesto intermedio D17 (0,350 g, 1,27 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadieron el compuesto intermedio D51 (0,460 g, 1,651 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,073 g, 0,0635 mmol) y NaHCO₃ (2 ml, disolución acuosa saturada). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 30 min con irradiación de microondas. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ (disolución acuosa saturada). La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/EtOAc de 100/0 a 70/30, como eluyente). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío. El residuo así obtenido se trituró con Et₂O para dar el compuesto final E49 (0,25 g, 50%) en forma de un sólido blanco.

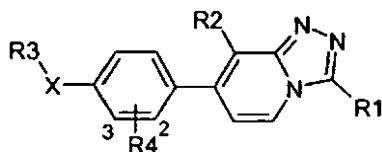
10

15

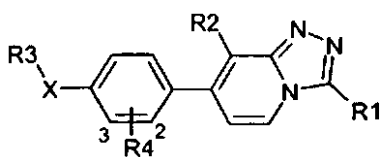
Las siguientes tablas 1a y 1b listan los compuestos de fórmula (I), que se prepararon de acuerdo con los ejemplos anteriores.

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

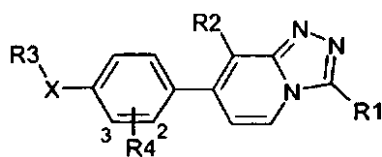
*significa procedimiento según el cual se prepararon compuestos adicionales



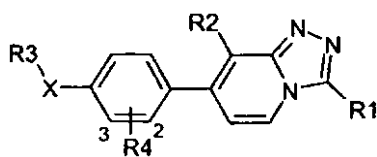
Comp. nº	Ej. nº	R ¹	R ²	R ³ -X	R ⁴
1	E1*	--CH ₂ -CF ₃	--Cl		3-F
2	E2*		--CF ₃		3-F
3	E3*	--CH ₂ -CF ₃	--Cl		3-F
4	E4*		--CF ₃		3-F
5	E5*		--Cl	H	H
6	E6*		--Cl		3-Cl
7	E7*	--CH ₂ -CF ₃	--Cl		3-Cl
8	E8*		--Cl		H
9	E9*		--CF ₃		3-Cl
10	E10*		--CF ₃		3-Cl
11	E11*		--CF ₃		3-Cl
12	E12*		--Cl		3-Cl
13-a	E13*		--CF ₃		3-Cl



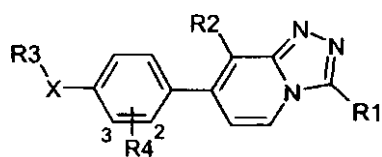
Comp. n°	Ej. n°	R ¹	R ²	R ³ -X	R ⁴
13-b	E14*		--CF ₃		3-Cl
14	E14		--Cl		3-F
15	E15		--Cl		3-F
16	E8	--CH ₂ -CF ₃	--Cl		H
17	E8		--Cl		H
18	E1		--Cl		H
19	E1		--Cl		H
20	E1		--Cl		H
21	E13		--Cl		3-Cl
22	E1		--Cl		3-Cl
23	E1		--Cl		3-Cl
24	E1		--CF ₃		3-Cl
25	E1		--Cl		3-F
26	E13	--CH ₂ -CF ₃	--Cl		3-Cl
27	E13	--CH ₂ -CF ₃	--Cl		3-Cl



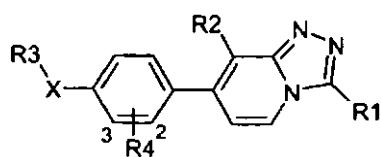
Comp. n°	Ej. n°	R ¹	R ²	R ³ -X	R ⁴
28	E5		--Cl	H	H
29	E13	--CH ₂ -CF ₃	--Cl		3-Cl
30	E1	--CH ₂ -CF ₃	--Cl		3-Cl
31	E1		--CF ₃		3-Cl
32	E6		--CF ₃		3-F
33	E1		--Cl		3-F
34	E4		--Cl		3-Cl
35	E1		--Cl		3-Cl
36	E2		--CF ₃		3-F
37	E2		--CF ₃		3-F
38	E4		--CF ₃		3-F
39	E1		--Cl		3-F
40	E1	--CH ₂ -CF ₃	--Cl		3-Cl
41	E8		--Cl		3-F
42	E2		--CH ₃		3-F



Comp. n°	Ej. n°	R ¹	R ²	R ³ -X	R ⁴
43	E8		--Cl		3-F
44	E2		--CF ₃		3-F
45	E2		--CF ₃		3-Cl
46	E4		--CF ₃		3-F
47	E11		--CF ₃		3-Cl
48	E8		--Cl		3-F
49	E10		--CF ₃		3-F
50	E6		--Cl		3-F
51	E6		--Cl		3-Cl
52	E10		--CF ₃		3-Cl
53	E4		--CF ₃		3-Cl
54	E4		--CF ₃		3-Cl
55	E1	--CH ₂ -CF ₃	--Cl		3-Cl
56	E4		--CF ₃		3-Cl
57	E4		--CF ₃		3-F



Comp. n°	Ej. n°	R ¹	R ²	R ³ -X	R ⁴
58	E10		--CF ₃		H
59	E10		--Cl		H
60	E4		--CH ₃		3-F
61	E4		--CH ₃		3-Cl
62	E4				3-F
63	E4		--CF ₃		H
64 [†]	E1		--CF ₃		H
65	E1		--CH ₃		3-Cl
71	E1		--CF ₃		3-Cl
72	E1		--CF ₃		3-Cl
73	E1		--CF ₃		3-Cl
74	E1		--CF ₃		3-Cl
75	E1		--CF ₃		3-Cl
76	E1		--CF ₃		3-Cl
77	E1		--CF ₃		3-F



Comp. nº	Ej. nº	R ¹	R ²	R ³ -X	R ⁴
78	E1		--CF ₃		3-F
79	E1		--CF ₃		3-F
80	E1		--CF ₃		H
81	E1		--CF ₃		3-Cl

‡ significa sal de hidrocloreuro (.HCl)

Tabla 1b: Compuestos preparados de acuerdo con la fórmula (I)

Comp. nº	Ej. nº	R ¹	R ²	R ³ -X	R ⁴
66	E10		--Cl		H
67	E1		--Cl		H
68	E1		--CF ₃		H
69	E1		--Cl		H
70	E1		--CF ₃		H

5

C. Parte analítica

Puntos de fusión

Los valores son valores máximos, y se obtienen con las incertidumbres experimentales que normalmente están asociadas con este método analítico. Para una serie de compuestos, los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos en un aparato Mettler FP62 o en un Mettler FP81HT-FP90. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10°C/min. La temperatura máxima era 300°C. El punto de fusión se leyó en una pantalla digital.

10

LCMS

Procedimiento general para instrumentos de MS de Waters

La medición por HPLC se realizó usando un aparato HP 1100 de Agilent Technologies que comprende una bomba (cuaternaria o binaria) con desgasificador, un inyector automático, un horno de columna, un DAD y una columna como se especifica en los respectivos métodos a continuación. El flujo de la columna se repartió al espectrómetro de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por ES o una fuente de ionización doble por ESCI (ES combinado con CI a presión atmosférica). Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. La adquisición de datos se realizó con el software MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general para el instrumento de MS de Agilent

La medición por HPLC se realizó usando un aparato HP 1100 de Agilent Technologies que comprende una bomba binaria con desgasificador, un inyector automático, un horno de columna, un DAD y una columna como se especifica en los respectivos métodos a continuación. El flujo de la columna se repartió a un espectrómetro de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización doble por ESCI (ES combinado con CI a presión atmosférica). Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La temperatura de la fuente se mantuvo a 100°C. La adquisición de datos se realizó con el software Chemsation-Agilent Data Browser.

Procedimiento general para instrumentos de MS de Waters

La medición por UPLC se realizó usando un sistema Acquity de Waters que comprende un organizador de muestras, una bomba binaria con desgasificador, un horno de 4 columnas, un DAD y una columna como se especifica en los respectivos métodos a continuación. El flujo de la columna se usa sin reparto al detector de MS. El detector de MS se configura con una fuente de ionización doble por ESCI (ES combinado con CI a presión atmosférica). Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. La adquisición de datos se realizó con el software MassLynx-Openlynx.

Procedimiento de MS para LC. Método 1

Los espectros de HRMS (detector de TOF) se obtuvieron solo en modo de ionización positiva o en modos positivo/negativo por barrido de 100 a 750 uma. El voltaje de la aguja capilar era 2,5 kV para el modo de ionización positivo, 2,9 kV para el modo negativo. El voltaje del cono era 20 V tanto para el modo de ionización positivo como para el negativo. La leucina-enkefalina era la sustancia de referencia usada para la calibración con una masa conocida (*lock mass*).

Método 1

Además del procedimiento general: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Sunfire-C18 (2,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60°C. Las condiciones del gradiente usado son: de 95% de A (disolución de NH₄Ac 0,5 g/l + 5% de CH₃CN), 2,5% de B (CH₃CN), 2,5% de C (MeOH) a 50% de B, 50% de C en 6,5 min, mantenido hasta 7,0 min y equilibrado a las condiciones iniciales a los 7,3 min hasta 9,0 min. Volumen de inyección 2 µl. Los espectros de HRMS (TOF) se obtuvieron por barrido de 100 a 750 en 0,5 s usando un tiempo de integración de 0,3 s. El voltaje de la aguja capilar era 2,5 kV para el modo de ionización positivo y 2,9 kV para el modo de ionización negativo. El voltaje del cono era 20 V tanto para el modo de ionización positivo como para el negativo. La leucina-enkefalina era la sustancia de referencia usada para la calibración con una masa conocida.

Método 2

Además del procedimiento general: La UPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna BEH-C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 0,8 ml/min, a 60°C sin reparto al detector de MS. Las condiciones del gradiente usado son: de 95% de A (disolución de NH₄Ac 0,5 g/l + 5% de CH₃CN), 5% de B (mezcla de CH₃CN/MeOH 1/1), a 20% de A, 80% de B en 4,9 min, a 100% de B en 5,3 min, mantenido hasta 5,8 min y equilibrado a las condiciones iniciales a los 6,0 min hasta 7,0 min. Volumen de inyección 0,5 µl. Los espectros de LRMS (cuadrupolo, SQD) se obtuvieron por barrido de 100 a 1000 en 0,1 s usando un retardo intercanal de 0,08 s. El voltaje de la aguja capilar era 3 kV. El voltaje del cono era 20 V para el modo de ionización positivo y 30 V para el modo de ionización negativo.

Método 3

Además del procedimiento general: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Eclipse Plus-C18 (3,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60°C, sin reparto al detector de MS. Las condiciones del gradiente usado son: de 95% de A (disolución de NH₄Ac 0,5 g/l + 5% de CH₃CN), 5% de B (mezcla de CH₃CN/MeOH 1/1), a 100% de B en 5,0 min, mantenido hasta 5,15 min y equilibrado a las condiciones iniciales a los 5,30 min hasta 7,0 min. Volumen de inyección 2 µl. Los espectros de LRMS (cuadrupolo, SQD) se obtuvieron por barrido de 100 a 1000 en 0,1 s usando un retardo intercanal de 0,08 s. El voltaje de la aguja capilar era 3 kV. El voltaje del cono era 20 V para el modo de ionización positivo y 30 V para el modo de ionización negativo.

Método 4

- 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, a 60°C con un caudal de 1,0 ml/min, a 60°C. Las condiciones del gradiente usado son: de 90% de A (disolución de NH_4Ac 0,5 g/l), 5% de B (CH_3CN), 5% de C (MeOH), a 50% de B y 50% de C en 6,5 min, a 100% de B en 7 min, y equilibrado a las condiciones iniciales a los 7,50 min hasta 9,0 min. Volumen de inyección 2 μl . Los espectros de HRMS (TOF) se obtuvieron solo en el modo de ionización positivo por barrido de 100 a 750 en 0,5 s usando un tiempo de integración de 0,1 s. El voltaje de la aguja capilar era 2,5 kV y el voltaje del cono era 20 V. La leucina-enkefalina era la sustancia de referencia usada para la calibración con una masa conocida.

Método 5

- Además del procedimiento general: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Sunfire-C18 (2,5 μm , 2,1 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60°C, sin reparto al detector de MS. Las condiciones del gradiente usado son: de 95% de A (disolución de NH_4Ac 0,5 g/l + 5% de CH_3CN), 5% de B (mezcla de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$ 1/1), a 100% de B en 6,5 min, mantenido hasta 7,0 min y equilibrado a las condiciones iniciales a los 7,3 min hasta 9,0 min. Volumen de inyección 2 μl . Los espectros de LRMS (cuadrupolo, SQD) se obtuvieron por barrido de 100 a 1000 en 0,1 s usando un retardo intercanal de 0,08 s. El voltaje de la aguja capilar era 3 kV. El voltaje del cono era 20 V para el modo de ionización positivo y 30 V para el modo de ionización negativo.

Método 6

- Además del procedimiento general: La UPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna BEH-C18 (1,7 μm , 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 0,8 ml/min, a 60°C, sin reparto al detector de MS. Las condiciones del gradiente usado son: de 95% de A (disolución de NH_4Ac 0,5 g/l + 5% de CH_3CN), 5% de B (mezcla de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$ 1/1), a 20% de A, 80% de B en 6,3 min, a 100% de B en 6,85 min, mantenido hasta 7,50 min y equilibrado a las condiciones iniciales a los 7,75 min hasta 9,0 min. Volumen de inyección 0,5 μl . Los espectros de LRMS (cuadrupolo sencillo, detector SQD) se obtuvieron por barrido de 100 a 1000 en 0,1 s usando un retardo intercanal de 0,08 s. El voltaje de la aguja capilar era 3 kV. El voltaje del cono era 20 V para el modo de ionización positivo y 30 V para el modo de ionización negativo.

Método 7

- Además del procedimiento general: La UPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna HSS-T3 (1,8 μm , 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 0,8 ml/min, a 60°C, sin reparto al detector de MS. Las condiciones del gradiente usado son: de 95% de A (disolución de NH_4Ac 0,5 g/l + 5% de CH_3CN), 5% de B (mezcla de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$ 1/1), a 20% de A, 80% de B en 6,3 min, a 100% de B en 6,85 min, mantenido hasta 7,50 min y equilibrado a las condiciones iniciales a los 7,75 min hasta 9,0 min. Volumen de inyección 0,5 μl . Los espectros de LRMS (cuadrupolo sencillo, detector SQD) se obtuvieron por barrido de 100 a 1000 en 0,1 s usando un retardo intercanal de 0,08 s. El voltaje de la aguja capilar era 3 kV. El voltaje del cono era 20 V para el modo de ionización positivo y 30 V para el modo de ionización negativo.
- Procedimiento de MS para el método de LC 8: Los espectros de LRMS (cuadrupolo sencillo, detector SQD) se obtuvieron solo en el modo de ionización positivo o en modos positivo/negativo, por barrido de 100 a 1000. El voltaje de la aguja capilar era 3 kV. Para el modo de ionización positivo el voltaje del cono era 20 V, 25 V o 20 V/25 V. Para el modo de ionización negativo el voltaje del cono era 30 V.

Método 8

- Además del procedimiento general: La UPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna BEH-C18 (1,7 μm , 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 50°C. Las condiciones del gradiente usado son: de 95% de A (disolución de NH_4Ac 0,5 g/l + 5% de CH_3CN), 5% de B (CH_3CN), a 40% de A, 60% de B, y después a 5% de A, 95% de B y equilibrado a las condiciones iniciales hasta 7 y 5 min de experimento; 0,5 o 2 μl de volumen de inyección.

Tabla 2: Datos fisicoquímicos para algunos compuestos (nd = no determinado)

Comp. nº	P.f. (°C)	[MH ⁺]	R _t (min)	Método de LCMS
1	130,1	437	3,99	5
2	n.d.	443	3,79	6
3	164,5	451	3,24	2
4	n.d.	457	3,38	2
5	n.d.	403	4,27	1
6	>300	373	3,8	1
7	186,7	446	3,46	3
8	156,7	376	4,66	4
9	176,9	452	3,33	2

Comp. nº	P.f. (°C)	[MH ⁺]	R _t (min)	Método de LCMS
10	198,4	451	3,29	2
11	n.d.	465	4,13	7
12	273,7	431	3,1	2
13a	n.d.	466	3	2
13b	n.d.	466	3,16	2
14	207,2	423	2,85	8
15	>300	409	2,57	8
16	>300	404	4,6	4
17	>300	376	4,7	4

Comp. nº	P.f. (°C)	[MH ⁺]	R _t (min)	Método de LCMS
18	n.d.	369	2,7	2
19	n.d.	449	3,9	2
20	n.d.	383	2,6	2
21	270,9	431	3,1	2
22	221,3	417	4,1	1
23	n.d.	418	3,3	2
24	213,6	437	3,2	2
25	n.d.	357	3,3	2
26	196,7	460	3,1	1
27	>300	460	3,2	1
28	n.d.	391	3,6	1
29	>300	459	3,2	1
30	>300	445	3,4	1
31	n.d.	407	3,5	8
32	>300	391	3,18	8
33	180,3	427	2,77	8
34	182,7	439	3,09	8
35	160,6	429	2,7	8
36	171,2	447	2,68	8
37	172,5	462	2,87	8
38	232,5	457	2,94	8
39	167,4	427	2,65	8
40	>300	453	2,81	8
41	n.d.	423	2,83	8
42	144	407	2,78	8
43	>300	435	4,51	1
44	142,2	461	2,89	8

Comp. nº	P.f. (°C)	[MH ⁺]	R _t (min)	Método de LCMS
45	171,6	463	2,84	8
46	211,1	469	3,31	8
47	n.d.	505	3,5	8
48	>300	423	2,86	8
49	196,9	393	3,33	8
50	196,5	359	3,11	8
51	n.d.	375	3,46	8
52	230	409	3,71	8
53	>300	473	3,22	8
54	n.d.	485	2,49	8
55	220,7	467	2,25	8
56	>300	459	2,10	8
57	>300	457	2,16	8
58	127,5	454	2,05	8
59	158,1	420	1,93	8
60	147,4	403	2,07	8
61	121	419	2,23	8
62	166,4	429	2,24	8
63	192,5	429	1,92	8
64	186,2	437	2,21	8
65	286,8	423	2,68	8
66	292,8	342	2,16	8
67	>300	370	1,39	8
68	>300	404	1,51	8
69	>300	368	2,10	8
70	>300	402	2,24	8
71	138,1	451	2,54	8

Comp. nº	P.f. (°C)	[MH ⁺]	R _t (min)	Método de LCMS
72	150,5	479	2,03	8
73	206	436	1,37	8
74	n.d.	465	2,09	8
75	n.d.	471	3,19	8
76	n.d.	450	1,45	8
77	160,4	472	2,67	8

Comp. nº	P.f. (°C)	[MH ⁺]	R _t (min)	Método de LCMS
78	107,3	456	2,32	8
79	148,5	473	2,79	8
80	159,1	455	3,73	3

n.d. significa no determinado

5 Resonancia magnética nuclear (RMN)

Para una serie de compuestos, los espectros de RMN de ¹H se registraron en un espectrómetro Bruker DPX- 400 o en un Bruker AV-500 con secuencias de pulso estándar, trabajando a 360 MHz, 400 MHz y 500 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos (δ) se dan en partes por millón (ppm) a campo bajo del

ES 2 428 401 T3

tetrametilsilano (TMS), que se usó como referencia interna.

Compuesto nº 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,55 (s, 3H), 4,13 (q, J=9,7 Hz, 2H), 6,73 (dd, J=5,5, 2,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,32 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,36 - 7,41 (m, 1H), 7,45 (dd, J=10,9, 2,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J=6,9 Hz, 1H), 8,42 (d, J=5,5 Hz, 1H).

5 Compuesto nº 2: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,34 - 0,44 (m, 2H), 0,61 - 0,73 (m, 2H), 1,18 - 1,29 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 3,17 (d, J=6,6 Hz, 2H), 6,70 (dd, J=5,8, 2,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,20 (d ancho, J=8,4 Hz, 1H), 7,23 - 7,31 (m, 2H), 8,14 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,41 (d, J=5,8 Hz, 1H).

10 Compuesto nº 3: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,53 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,11 (q, J=9,9 Hz, 2H), 6,93 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,23 - 7,28 (m, 1H), 7,42 (dd, J=11,1, 2,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J=7,2 Hz, 1H).

Compuesto nº 4: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,31 - 0,43 (m, 2H), 0,61 - 0,70 (m, 2H), 1,16 - 1,30 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,15 (d, J=6,7 Hz, 2H), 6,79 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,89 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,05 (d ancho, J=8,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,22 (dd, J=10,9, 2,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J=7,2 Hz, 1H).

15 Compuesto nº 5: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,73 (qd, J=12,3, 3,5 Hz, 2H), 1,87 (d ancho, J=12,0 Hz, 2H), 2,33 (td, J=11,8, 1,6 Hz, 2H), 2,57 (tt, J=12,0, 3,7 Hz, 1H), 2,95 (d ancho, J=11,6 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 6,91 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,16 - 7,24 (m, 3H), 7,27 - 7,34 (m, 2H), 7,43 - 7,61 (m, 5H), 8,48 (d, J=6,9 Hz, 1H).

Compuesto nº 6: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,29 - 0,42 (m, 2H), 0,57 - 0,70 (m, 4H), 0,78 - 0,92 (m, 2H), 1,15 - 1,27 (m, 1H), 2,49 - 2,56 (m, 1H), 3,11 (d, J=6,7 Hz, 2H), 4,94 (s ancho, 1H), 6,87 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J=7,2 Hz, 1H)

20 Compuesto nº 7: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,87 - 1,97 (m, 2H), 2,02 - 2,13 (m, 2H), 3,61 - 3,70 (m, 2H), 4,01 - 4,07 (m, 2H), 4,11 (q, J=9,7 Hz, 2H), 4,63 - 4,71 (m, 1H), 6,98 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, J=8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J=7,2 Hz, 1H).

25 Compuesto nº 8: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,31 - 0,42 (m, 2H), 0,58 - 0,70 (m, 2H), 1,17 - 1,27 (m, 1H), 3,12 (d, J=6,6 Hz, 2H), 6,90 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,08 - 7,14 (m, 4H), 7,16 - 7,21 (m, 1H), 7,37 - 7,43 (m, 2H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 7,96 (d, J=7,2 Hz, 1H).

Compuesto nº 9: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,30 - 0,43 (m, 2H), 0,58 - 0,73 (m, 2H), 1,16 - 1,28 (m, 1H), 1,86 - 1,97 (m, 2H), 2,02 - 2,12 (m, 2H), 3,14 (d, J=6,7 Hz, 2H), 3,59 - 3,69 (m, 2H), 4,00 - 4,09 (m, 2H), 4,61 - 4,68 (m, 1H), 6,78 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,09 (d, J=7,2 Hz, 1H).

30 Compuesto nº 10: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,31 - 0,42 (m, 2H), 0,58 - 0,71 (m, 2H), 1,16-1,27 (m, 1H), 1,55 - 1,68 (m, 2H), 2,09 (d ancho, J=12,7 Hz, 2H), 3,13 (d, J=6,7 Hz, 2H), 3,56 (td, J=11,8, 2,3 Hz, 2H), 3,56 - 3,67 (m, 1H), 4,05 (dt, J=11,7, 3,7 Hz, 2H), 4,47 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,16 (dd, J=8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,05 (d, J=7,2 Hz, 1H).

35 Compuesto nº 11: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,30 - 0,43 (m, 2H), 0,58 - 0,71 (m, 2H), 1,16 - 1,25 (m, 1H), 1,29 - 1,42 (m, 2H), 1,42 - 1,53 (m, 3H), 2,03 - 2,12 (m, 2H), 2,20 (d ancho, J=12,0 Hz, 2H), 3,13 (d, J=6,7 Hz, 2H), 3,32 - 3,43 (m, 1H), 3,70 - 3,80 (m, 1H), 4,39 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,16 (dd, J=8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J=7,2 Hz, 1H).

40 Compuesto nº 12: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,29 - 0,42 (m, 2H), 0,56 - 0,71 (m, 2H), 1,17 - 1,25 (m, 1H), 1,47 (s ancho, 1H), 1,73 - 1,80 (m, 4H), 1,80 - 1,91 (m, 4H), 3,11 (d, J=6,7 Hz, 2H), 3,46 - 3,57 (m, 1H), 3,98 (s ancho, 1H), 4,60 (d ancho, J=7,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,87 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J=8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J=7,2 Hz, 1H).

45 Compuesto nº 13-a (*cis*): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,30 - 0,43 (m, 2H), 0,59 - 0,72 (m, 2H), 1,16 - 1,27 (m, 1H), 1,45 (d, J=4,4 Hz, 1H), 1,67 - 1,77 (m, 2H), 1,77 - 1,92 (m, 4H), 2,07 - 2,18 (m, 2H), 3,14 (d, J=6,7 Hz, 2H), 3,76 - 3,86 (m, 1H), 4,51 - 4,57 (m, 1H), 6,78 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,08 (d, J=7,2 Hz, 1H).

Compuesto nº 13-b (*trans*): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,30 - 0,43 (m, 2H), 0,59 - 0,72 (m, 2H), 1,15 - 1,29 (m, 1H), 1,44 - 1,56 (m, 2H), 1,61 (s ancho, 1H), 1,67 - 1,79 (m, 2H), 2,05 - 2,22 (m, 4H), 3,14 (d, J=6,7 Hz, 2H), 3,86 - 3,95 (m, 1H), 4,39 - 4,48 (m, 1H), 6,78 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J=7,2 Hz, 1H).

50 Compuesto nº 14: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,32 - 0,42 (m, 2H), 0,61 - 0,69 (m, 2H), 1,17 - 1,28 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,13 (d, J=6,9 Hz, 2H), 6,87 (d, J=6,9 Hz, 1H), 6,92 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J=11,3, 1,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J=6,9 Hz, 1H).

Compuesto nº 36: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,24 (t, J=6,9 Hz, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,61 (q, J=6,9 Hz, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,70 (dd, J=5,5, 2,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,08 - 7,23 (m, 1H), 7,23 - 7,34 (m, 2H), 8,41 (d, J=5,8 Hz, 1H), 8,43 (d, J=6,9 Hz, 1H).

5 Compuesto nº 42: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,22 (t, J=6,9 Hz, 3H), 2,55 (s, 6H), 2,65 (s, 3H), 3,57 (q, J=6,9 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,82 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,93 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,08 (dt, J=8,4, 1,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=11,2, 2,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J=7,2 Hz, 1H).

10 Compuesto nº 46: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,32 - 0,45 (m, 2H), 0,53 - 0,75 (m, 2H), 0,96 - 1,03 (m, 2H), 1,02 - 1,08 (m, 2H), 1,16 - 1,30 (m, 1H), 1,91 - 2,03 (m, 1H), 3,16 (d, J=6,7 Hz, 2H), 6,63 (dd, J=5,8, 2,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,15 - 7,22 (m, 1H), 7,22 - 7,31 (m, 2H), 8,15 (d, J=6,9 Hz, 1H), 8,35 (d, J=5,5 Hz, 1H).

Compuesto nº 48: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,31 - 0,43 (m, 2H), 0,60 - 0,72 (m, 2H), 1,15 - 1,29 (m, 1H), 1,31 (t, J=7,7 Hz, 3H), 2,82 (q, J=7,6 Hz, 2H), 3,14 (d, J=6,6 Hz, 2H), 6,72 (dd, J=5,8, 2,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,31 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,35 - 7,42 (m, 1H), 7,45 (dd, J=10,7, 2,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J=6,9 Hz, 1H), 8,44 (d, J=5,8 Hz, 1H).

15 Compuesto nº 49: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,28 - 0,42 (m, 2H), 0,57 - 0,71 (m, 2H), 1,12 - 1,26 (m, 1H), 1,29 (d, J=6,4 Hz, 6H), 3,12 (d, J=6,6 Hz, 2H), 3,64 - 3,77 (m, 1H), 3,96 (d, J=4,9 Hz, 1H), 6,74 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J=10,1 Hz, 2H), 8,04 (d, J=6,9 Hz, 1H).

D. Ejemplos farmacológicos

20 Los compuestos proporcionados en la presente invención son moduladores alostéricos positivos del mGluR2. Parece que estos compuestos potencian las respuestas del glutamato por unión a un sitio alostérico distinto del sitio del unión del glutamato. La respuesta del mGluR2 a una concentración de glutamato es mayor cuando están presentes los compuestos de fórmula (I). Se espera que los compuestos de fórmula (I) tengan su efecto sustancialmente en mGluR2 en virtud de su capacidad para potenciar la función del receptor. El comportamiento de los moduladores alostéricos positivos ensayados en mGluR2 usando el método del ensayo de unión de ^{35}S GTP γ S descrito a continuación, y que es adecuado para la identificación de dichos compuestos, y más en particular los compuestos según la fórmula (I), se muestra en la tabla 3.

Ensayo de unión de ^{35}S GTP γ S

30 El ensayo de unión de ^{35}S GTP γ S es un ensayo funcional basado en membrana usado para estudiar la función del receptor acoplado a proteína G (GPCR) por el que se mide la incorporación de una forma no hidrolizable de GTP, ^{35}S GTP γ S (5'-trifosfato de guanósina, marcado con ^{35}S de emisión gamma). La subunidad α de la proteína G cataliza el intercambio de 5'-difosfato de guanósina (GDP) por el trifosfato de guanósina (GTP) y con la activación del GPCR por un agonista, ^{35}S GTP γ S queda incorporado y no se puede escindir para continuar el ciclo de intercambio (Harper (1998) *Current Protocols in Pharmacology* 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.). La cantidad de incorporación de ^{35}S GTP γ S radiactivo es una medida directa de la actividad de la proteína G, y por lo tanto se puede determinar la actividad del agonista. Se ha mostrado que los receptores mGluR2 se acoplan preferentemente con la proteína G α i, un acoplamiento preferente para este método, y por lo tanto, se usa ampliamente para estudiar la activación de receptor de los receptores mGluR2 tanto en líneas celulares recombinantes como en tejidos. Aquí se describe el uso del ensayo de unión de ^{35}S GTP γ S usando membranas de células transfectadas con el receptor mGluR2 humano y adaptado de Schaffhauser et al. ((2003) *Molecular Pharmacology* 4:798-810) para detectar las propiedades de modulación alostérica positiva (PAM) de los compuestos de esta invención.

Preparación de membrana

45 Se cultivaron células CHO hasta preconfluencia y se estimularon con butirato 5 mM durante 24 h antes de lavado en PBS, después se recogieron por raspado en tampón de homogeneización (tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, 4°C). Los lisatos celulares se homogeneizaron brevemente usando un homogeneizador Ultra-Turrax. El homogeneizado se centrifugó a 16.000 rpm (Sorvall RC-5C más rotor SS-34) durante 10 min y se descartó el líquido sobrenadante. El sedimento se volvió a suspender en Tris-HCl 5 mM, pH 7,4 y se volvió a centrifugar (18.000 rpm, 20 min, 4°C). El sedimento final se volvió a suspender en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, y se almacenó a -80°C en partes alícuotas adecuadas antes de usar. La concentración de proteína se determinó por el método de Bradford (Bio-Rad, EE.UU.) con albúmina de suero bovino como referencia.

50 Ensayo de unión a ^{35}S GTP γ S

La medición de la actividad moduladora alostérica positiva de mGluR2 de los compuestos de ensayo se llevó a cabo como sigue. El compuesto de ensayo y glutamato se diluyeron en tampón de ensayo que contenía ácido HEPES 10 mM, sal de HEPES 10 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 3 mM y GDP 10 μM. Las membranas que contenían el receptor de mGlu2 humano se descongelaron en hielo y se diluyeron en tampón de ensayo complementado con saponina 14 μg/ml. Las membranas se preincubaron con compuesto solo o junto con una concentración predefinida (~CE₂₀) de glutamato (ensayo de PAM) durante 30 min a 30°C. Después de añadir el a [³⁵S]GTPγS (f.c. 0,1 nM) las microplacas se agitaron brevemente y después se incubaron para permitir la incorporación de [³⁵S]GTPγS tras la activación (30 min, 30°C). Las mezclas de ensayo finales contenían 7 μg de proteína de membrana en ácido HEPES 10 mM, sal de HEPES 10 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 3 mM, GDP 10 μM y saponina 10 μg/ml. El volumen de reacción total era 200 μl. Las reacciones se terminaron por filtración rápida a través de placas de filtro Unifilter-96 GF/B (Packard, Meriden, CT) usando un recolector FilterMate de Packard de 96 pocillos. Los filtros se lavaron 6 veces con NaH₂PO₄ 10 mM/Na₂HPO₄ 10 mM, pH 7,4 enfriado con hielo. Después los filtros se secaron al aire, y se añadieron a cada pocillo 40 μl de cóctel de centelleo líquido (Microscint-O). La radiactividad unida a la membrana se contó en un contador de luminiscencia y centelleo en microplaca de Packard.

15 Análisis de datos

Obtenidos en presencia de CE₂₀ de glutamato agonista de mGluR2 para determinar la modulación alostérica positiva (PAM), se generaron usando el interfaz de software Lexis (desarrollado en J&J). Los datos se calcularon como el % de la respuesta del glutamato de control, definida como la respuesta máxima que es generada tras adición de glutamato solo. Se analizaron las curvas de concentración-respuesta sigmoidales representando gráficamente estos porcentajes frente al log de la concentración del compuesto de ensayo, usando análisis de regresión no lineal. Después se calcula la concentración que produce la mitad del efecto máximo como CE₅₀. Los siguientes valores de pCE₅₀ se calcularon como el -logCE₅₀, cuando la CE₅₀ se expresa en M. La tabla 3 muestra los datos farmacológicos obtenidos para un conjunto seleccionado de compuestos.

Actividad motora (*videoseguimiento*)

25 Aparato y procedimiento general

El día de los experimentos, los ratones se llevaron a la sala del procedimiento. Se alojaron individualmente y se dejó que se aclimataran durante al menos media hora antes del ensayo. Aunque los estudios se llevaron a cabo durante el ciclo de luz (de 8:00 a 16:00 h), la sala del procedimiento estaba solo escasamente iluminada (de 3 a 30 LUX) para proporcionar un contraste mejor para el videoseguimiento. Se usó iluminación local para los procedimientos de inyección. Durante cada ensayo, se puso un ratón individual en una plataforma de campo abierto (cilindro de PVC gris con una altura de 40 cm y un diámetro de 22,5 cm). Cada plataforma se puso sobre una caja de iluminación por LED infrarrojo (8 x 8 LED) (caja cuadrada de PVC blanca); 40 x 40 cm²; altura 12,5 cm). Cada ratón se puso en el centro de la plataforma y se dejó que explorara libremente durante 30 min. Después de cada ensayo, la plataforma se limpió con un paño de limpieza húmedo y posteriormente con uno seco. Se montaron una cámara de tubo sensible a infrarrojos y una fuente de luz blanca (en la plataforma: 4-7 LUX) en el techo encima de la cámara de observación para registrar e introducir la actividad en un ordenador. El comportamiento animal se registró y se analizó usando el sistema de videoseguimiento Noldus Ethovision XT (Versión 3.1; Noldus, Wageningen, Países Bajos). Se calculó la distancia total recorrida (cm). Después los datos se exportaron a sistemas de gestión de datos para el análisis y publicación posteriores.

40 Hiperlocomoción inducida por feniliclidina (PCP) en ratones

Se administró compuesto de ensayo o disolvente en un tiempo predefinido antes de la medición (estándar: 30 min) a ratones NMRI macho que se habían estimulado con feniliclidina (PCP; 5 mg/kg, s.c.) 30 min antes de la medición. La actividad se midió durante un periodo de 30 min. Criterio de inhibición de hiperlocomoción inducida por el fármaco: distancia total < 5500 recuentos (3,9% de falsos positivos en controles; n = 154). Los resultados se muestran en la siguiente tabla 4.

Hiperlocomoción inducida por d-anfetamina en ratones

Se administró compuesto de ensayo o disolvente en un tiempo predefinido antes de la medición (estándar: 30 min) a ratones NMRI macho que se habían estimulado con d-anfetamina (5 mg/kg, s.c.) 30 min antes de la medición. La actividad se midió durante un periodo de 30 min. Criterio de inhibición de hiperlocomoción inducida por el fármaco: distancia total < 5500 recuentos (4,1% de falsos positivos en controles; n = 410). Los resultados se muestran en la siguiente tabla 4.

Ensayo de respuesta de evitación condicionada (CAR)

Aparato

El aparato consistía en una caja interior rodeada de una caja exterior. La caja interior estaba compuesta de 4 paredes de material sintético transparente (largo x ancho x alto: 30 x 30 x 30 cm), una parte superior abierta, y un suelo de rejilla hecho de 15 pares de barras de hierro (2 mm de diámetro; 6 mm de distancia entre barras). Se

conectaron las barras pares e impares con una fuente de corriente alterna (1,0 mA; Coulbourn Instruments Solid State Shocker/Distributor), que se podía interrumpir mediante un interruptor. La caja exterior estaba compuesta del mismo material (largo x ancho x alto: 40 x 40 x 36 cm), también con una parte superior abierta, con una distancia de 5 cm entre la caja interior y exterior en todos los lados. Para reducir la cantidad de estímulos medioambientales, tres paredes de la caja exterior se hicieron no transparentes. La pared frontal se dejó transparente para permitir la inspección necesaria del animal durante el ensayo. El borde superior de la caja exterior e interior servía como un objetivo para las ratas al que saltar con las patas delanteras y traseras, respectivamente.

Condicionamiento de evitación y selección de animales

Desde su llegada al laboratorio el día del experimento, las ratas Wiga Wistar macho (230 ± 30 g) se alojaron en jaulas individuales provistas de material para el lecho. Las ratas recibieron 5 sesiones de entrenamiento a intervalos de tiempo de 15 min a lo largo de un periodo de 1 h, durante el cual se condicionó a las ratas para evitar un choque eléctrico: la rata se puso sobre el suelo de rejilla no electrificada y se electrificó la rejilla 10 s después durante no más de 30 s, si la rata no saltaba fuera de la caja. Solo las ratas que mostraban respuestas de evitación correctas en las 3 sesiones de entrenamiento se incluyeron para experimentos adicionales, y recibieron el compuesto de ensayo o disolvente inmediatamente después de la última sesión de entrenamiento.

Sesiones experimentales

Las ratas se ensayaron 3 veces, es decir, a los 60, 90 y 120 min después de inyección del compuesto de ensayo o disolvente. Se registró la latencia de evitación. Se usó la mediana de la respuesta de evitación obtenida de las tres sesiones experimentales para cada rata para cálculos adicionales. Se seleccionó una mediana de latencia de evitación > 8 s como un criterio todo-o-nada para la inhibición de la evitación inducida por el fármaco (que se produce solo en 1,5% de las ratas de control pretratadas con disolvente; $n=66$). Los resultados de este ensayo se muestran en la siguiente tabla 4.

Inversión de la activación del cerebro inducida por memantina en ratones

Se plantea la hipótesis de que la hipofunción del receptor de NMDA está implicada en la esquizofrenia. Se ha mostrado que dosis subanestésicas del antagonista de NMDA ketamina inducen cambios de comportamiento, percepción y cognitivos en voluntarios sanos frente a síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia.

La evaluación autorradiográfica de la captación de [14 C]-2-desoxiglucosa radiomarcada ([14 C]2DG) se usa habitualmente para investigar la activación del cerebro. En seres humanos, el flujo sanguíneo cerebral aumenta en regiones específicas del cerebro después de administración de una dosis subanestésica de ketamina. Por lo tanto, se han sugerido las alteraciones inducidas por la ketamina en la captación de 2DG como modelo para investigar los efectos de fármacos antipsicóticos. Cuando se evaluaron diferentes antagonistas de NMDA, los autores de la invención encontraron que la memantina inducía una activación del cerebro más fuerte con una mayor ventana dinámica para los fármacos ensayados. Para validar la elección del uso de la memantina, los autores de la invención encontraron que de acuerdo con el modelo de ketamina, el antipsicótico atípico clozapina invertía el metabolismo de la glucosa del cerebro inducido por memantina, mientras que el antipsicótico típico haloperidol era inactivo en este ensayo. En el mismo modelo, los autores de la invención encontraron que el agonista de mGlu2/3 LY404039 inhibía el aumento de captación de 2DG inducido por memantina en el cerebro de ratón.

Método

Ratones macho (C57BL/6, peso 24-28 g, en ayunas durante la noche; $n=10$ animales por grupo) se trataron con vehículo o compuesto de ensayo (s.c.) en orden aleatorio ($t = 0$ min). Se inyectó memantina (20 mg/kg, s.c.) 30 min después ($t = 30$ min). En $t = 45$ min, se administró [14 C]2DG (0,16 μ Ci/g) por vía intraperitoneal (i.p.), seguido de un periodo de captación de 45 min. Los animales se decapitaron ($t = 90$ min), se midieron los niveles de glucosa en el plasma, se retiraron los cerebros, se congelaron rápidamente y se almacenaron a -20°C hasta seccionarlos. Las secciones de cerebro se expusieron juntas a una referencia de [14 C] precalibrada sobre película, que se reveló después de 4 días de exposición. Se determinó la concentración de [14 C] en el tejido local (nCi/mg de tejido equivalente - TEQ) en cada región de interés.

Los datos se analizaron estadísticamente usando un análisis ANOVA de dos factores seguido de ensayos post-hoc (respuesta de memantina frente a inversión por el compuesto). Los resultados se muestran en la siguiente tabla 5, expresados como la menor dosis activa (L.A.D.) necesaria para ejercer una reducción estadísticamente significativa ($p<0,05$) de la captación de 2DG en el hipocampo comparado con la respuesta de memantina.

Electroencefalograma de sueño vigilia (SW-EEG) en ratas

Los análisis de SW-EEG son una lectura muy sensible de la actividad funcional central de un compuesto que pueden proporcionar una visión adicional de la potencial aplicación terapéutica (es decir, por la huella dactilar de clasificación de fármacos). La administración sistémica de un agonista del receptor de mGlu2/3 y PAM se ha mostrado que suprime selectivamente el sueño del movimiento ocular rápido (REM) en la rata. Esfuerzos internos han confirmado que este efecto es mediado por el receptor de mGlu2, es decir, está ausente en ratones que no

5 expresan mGlu2. Las anomalías en el sueño a menudo están asociadas con trastornos del SNC; como tales, el potencial uso de moduladores de mGlu2 también podría tener beneficio en el tratamiento de trastornos del SNC en los que se ponen de manifiesto aberraciones del sueño (REM). Más específicamente, la combinación de una reducción persistente de que se produzca el REM y un aumento de la latencia de REM es una de las características clave de la huella dactilar de la arquitectura sueño-vigilia de la mayoría de los antidepresivos clínicamente activos.

Los autores de la invención investigaron los efectos de la administración oral de compuestos según la invención en la organización del sueño-vigilia en ratas. También se evaluó el agonista del receptor de mGlu2/3 LY404039 para permitir la comparación.

10 Se encontró que una selección de compuestos disminuían de forma dependiente de la dosis el sueño REM (la dosis activa más baja era 10 mg/kg, p.o.); se encontró que el compuesto LY404039 afectaba al sueño REM (3 mg/kg, p.o.) de forma cualitativa en una forma comparable.

Tabla 3. Datos farmacológicos para compuestos según la invención

Comp. nº	PAM GTP γ S-hR2 pCE ₅₀
1	6,68
2	7,30
3	7,34
4	7,99
5	6,72
6	7,44
7	6,76
8	7,42
9	7,39
10	7,77
11	8,01
12	7,38
13-a	7,64
13-b	n.e.
14	7,37
15	6,65
16	7,34

Comp. nº	PAM GTP γ S-hR2 pCE ₅₀
17	6,88
18	5,53
19	6,13
20	5,50
21	7,11
22	6,82
23	6,53
24	7,15
25	7,20
26	7,01
27	6,80
28	6,05
29	7,40
30	6,66
31	8,15
32	7,55
33	7,13

Comp. nº	PAM GTP γ S-hR2 pCE ₅₀
34	7,91
35	6,55
36	6,66
37	6,63
38	7,16
39	6,11
40	6,78
41	6,54
42	6,77
43	7,06
44	7,51
45	7,35
46	7,75
47	8,79
48	6,84
49	7,22
50	6,65
51	7,13
52	7,77
53	8,79
54	8,38
55	8,00
56	7,83
57	7,44

Comp. nº	PAM GTP γ S-hR2 pCE ₅₀
58	7,90
59	7,15
60	7,11
61	7,70
62	7,40
63	7,03
64	6,51
65	7,26
66	6,51
67	5,61
68	5,90
69	6,53
70	6,67
71	7,02
72	6,49
73	6,59
74	6,21
75	7,39
76	n.e.
77	8,3
78	7,98

n.e. no ensayado

Todos los compuestos se ensayaron en presencia de agonista de mGluR2, glutamato en una concentración CE₂₀ predeterminada, para determinar la modulación alostérica positiva (GTPγS-PAM). Se calcularon los valores de pCE₅₀ a partir de un experimento de concentración-respuesta de al menos 10 concentraciones. Si se realizaban más experimentos, se daba el valor promedio de pCE₅₀ y la desviación del error era <0,5.

- 5 Tabla 4. Datos farmacológicos para los compuestos según la invención en el ensayo de hiperlocomoción inducida por PCP y anfetamina en ratones y ensayo de CAR en ratas

DE₅₀ es la dosis (mg/kg de peso corporal) a la que 50% de los animales ensayados muestran el efecto.

Compuesto n ^o	ED ₅₀ (mg/kg)		
	Ratones		Ratas
	Inh. por PCP	Inh. por anf.	Inhibición CAR
22	20	n.e.	n.e.
1	18,7	n.e.	21,4*
		n.e.	12,3
3	16,2	n.e.	24,6*
		n.e.	18,6
7	10	n.e.	n.e.
2	12,3	28,3*	21,4*
			18,7
4	15,2	n.e.	20 ^{a)}
		n.e.	7,9 ^{a)}
14	18	n.e.	24,6*
15	20	n.e.	≥40*
42	20 ^{a)}	n.e.	n.e.
46	20 ^{a)}	n.e.	n.e.
48	12,6 ^{a)}	n.e.	n.e.
35	n.e.	n.e.	20 ^{a)}
54	n.e.	n.e.	>40*
58	n.e.	n.e.	≥40*
63	1,58 ^{a)}	n.e.	n.e.
73	12,6 ^{a)}	n.e.	n.e.

- 10 Inh. significa inhibición; anf. significa anfetamina; *significa que el compuesto se administró por vía oral; n.e. significa no ensayado.

^{a)}Valores de DE₅₀ estimados (n = 3 por dosis; separación de 4 veces entre dosis).

- 15 Los compuestos 22, 1, 3, 7, 2, 4, 14, 15, 42, 46, 48, 63 y 73 inhibían la hiperlocomoción inducida por PCP en ratones, el compuesto 2 también era activo contra la hiperlocomoción inducida por d-anfetamina en ratones, y los compuestos 1, 3, 2, 4, 14 y 35 también inhibían la respuesta de evitación condicionada en ratas, atestiguando su posible potencial antipsicótico.

Tabla 5. Datos farmacológico para compuestos según la invención en la inversión de la activación cerebral inducida por memantina en ratones.

Ratones	
Comp. n ^o	L.A.D. (mg/kg, s.c.)
1	>10
2	10
4	≤10
15	≤10
42	5
46	≤10
48	≤10

≤ significa que el compuesto era activo con el nivel de dosis indicado y no se ensayó con dosis menores.

- 20 >10 significa que se encontró que los compuestos eran inactivos con 10 mg/kg. Esta dosis se tomó como umbral (no se ensayaron dosis mayores).

La inversión observada en la captación de 2DG inducida por memantina indica que los PAM de mGlu2 pueden tener propiedades de tipo antipsicótico.

E. Ejemplos de composiciones

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

Los ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son las siguientes:

1. Comprimidos

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

En este ejemplo, el principio 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 ilustrados.

2. Suspensión

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

3. Inyectable

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

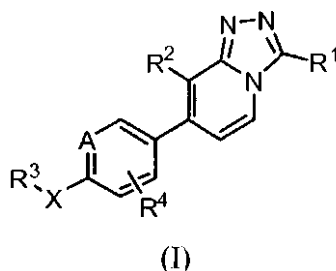
20 4. Pomada

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

En este ejemplo el principio 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 ilustrados.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto que tiene la fórmula (I)



o una forma estereoquímica isómera del mismo, en donde

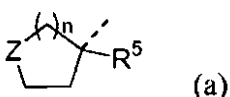
5 A es CH o N;

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

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

20 R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-3} ; cicloalquilo C_{3-7} no sustituido; cicloalquilo C_{3-7} sustituido con 1 o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-3} , trihalogenoalquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-7} ; fenilo no sustituido; fenilo sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , trifluorometilo y trifluorometoxi; Het^3 ; piridilo no sustituido; piridilo sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de alquilo C_{1-3} , alquiloxi C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-7} , y halógeno; trihalogenoalquilo C_{1-3} ; e hidroxialquilo C_{1-3} ; o

25 R^3 es un radical cíclico de fórmula (a)



en donde

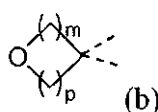
R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-3} ; alquiloxi C_{1-3} ; e hidroxialquilo C_{1-3} ;

n es 1 ó 2;

30 Z se selecciona de CH_2 o $CR^6(OH)$ en donde R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-3} y trifluorometilo;

o R^5 y R^6 juntos forman un radical CH_2-CH_2 ; o

Z es un radical cíclico de fórmula (b)



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

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; halógeno; y alquilo C_{1-3} sustituido con uno o más sustituyentes halógeno; y

X se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente, alcanodiilo C₁₋₃, O, NH, S, SO, SO₂, C(OH)(CH₃), CH₂-O, O-CH₂, CH₂-NH, NH-CH₂, CHF, y CF₂;

5 cada Het¹ es un radical heterocíclico saturado seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; y morfolinilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o más sustituyentes halógeno, fenilo no sustituido y fenilo sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, y trifluorometoxi;

cada Het² es piridilo o pirimidinilo no sustituido; y

10 cada Het³ es un radical heterocíclico saturado seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; tetrahidropiranilo; y morfolinilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o más sustituyentes halógeno, fenilo no sustituido, y fenilo sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo y trifluorometoxi;

15 o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

2.- El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, o una forma estereoquímica isómera del mismo, en donde

A es CH o N;

20 R¹ se selecciona del grupo que consiste en (alquilo C₁₋₃)-(alquilo C₁₋₃); alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o más sustituyentes halógeno; cicloalquilo C₃₋₇ no sustituido; (cicloalquil C₃₋₇)-(alquilo C₁₋₃); 4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina)metilo; y Het¹-(alquilo C₁₋₃);

R² se selecciona del grupo que consiste en halógeno; alquilo C₁₋₃; cicloalquilo C₃₋₇; y alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o más sustituyentes halógeno;

25 R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₃; cicloalquilo C₃₋₇ no sustituido; cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo y cicloalquilo C₃₋₇; fenilo no sustituido; Het³; piridilo no sustituido; y piridilo sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇ y halógeno;

R⁴ es hidrógeno o halógeno;

30 X se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente; alcanodiilo C₁₋₃; O; CH₂O; CH₂NH; NHCH₂ y NH;

cada ¹Het es piperidinilo, opcionalmente sustituido con 1 o más grupos fenilo no sustituidos;

35 cada Het³ es un radical heterocíclico saturado, seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; tetrahidropiranilo; y morfolinilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, y alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o más sustituyentes halógeno; y

halógeno se selecciona de fluoro y cloro;

o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

3. El compuesto según la reivindicación 1, o una forma estereoquímica isómera del mismo, en el que

40 R¹ se selecciona del grupo que consiste en (alquilo C₁₋₃)-(alquilo C₁₋₃); alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o más sustituyentes halógeno; (cicloalquil C₃₋₇)-(alquilo C₁₋₃);

R² se selecciona del grupo que consiste en halógeno; alquilo C₁₋₃; alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o más sustituyentes halógeno;

45 R³ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₇ no sustituido; piperazin-1-ilo; tetrahidro-2H-piran-4-ilo; y piridilo sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇ y halógeno;

A es CH;

X se selecciona de un enlace covalente; -O-; CH₂NH; y -NH-; y

R⁴ se selecciona de hidrógeno; fluoro y cloro;

o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

4.- El compuesto según la reivindicación 1, o una forma estereoquímica isómera del mismo, en el que

R¹ se selecciona del grupo que consiste en CH₂CF₃; etoximetilo; y ciclopropilmetilo;

5 R² se selecciona del grupo que consiste en cloro, metilo, y CF₃;

R³ se selecciona del grupo que consiste en 2-metil-piridin-4-ilo; 2,6-dimetil-piridin-3-ilo; ciclopropilo; 2-ciclopropil-piridin-4-ilo; 3-fluoropiridin-4-ilo; y piperazin-1-ilo;

A es CH;

X se selecciona de un enlace covalente; -O-; y -NH-; y

10 R⁴ se selecciona de hidrógeno; fluoro y cloro;

o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

5.- El compuesto según la reivindicación 1, o una forma estereoquímica isómera del mismo, en el que

A es CH;

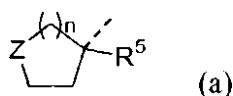
15 R¹ se selecciona de hidrógeno; alquilo C₁₋₆; (alquiloxi C₁₋₃)-(alquilo C₁₋₃); [(alquiloxi C₁₋₃)-(alquiloxi C₁₋₃)]-(alquilo C₁₋₃); mono-, di- o tri-halogenoalquilo C₁₋₃; bencilo no sustituido; bencilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, (alquiloxi C₁₋₃)-(alquilo C₁₋₃), hidroxialquilo C₁₋₃, ciano, hidroxilo, amino, C(=O)R', C(=O)OR', C(=O)NR'R'', mono- o di-(alquilo C₁₋₃)amino, morfolinilo, (cicloalquil C₃₋₇)-(alquiloxi C₁₋₃), trifluorometilo y trifluorometoxi, en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; (benciloxi)-(alquilo C₁₋₃); cicloalquilo C₃₋₇ no sustituido;

20 cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con trihalogenoalquilo C₁₋₃; (cicloalquil C₃₋₇)-(alquilo C₁₋₃); 4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina)metilo; Het¹; Het¹-(alquilo C₁₋₃); Het² y Het²-(alquilo C₁₋₃);

R² se selecciona de ciano; halógeno; mono-, di- o tri-halogenoalquilo C₁₋₃; mono-, di- o tri-halogenoalcoxi C₁₋₃; alquilo C₁₋₃; cicloalquilo C₃₋₇ y (cicloalquil C₃₋₇)-(alquilo C₁₋₃);

25 R³ se selecciona de hidrógeno; cicloalquilo C₃₋₇ no sustituido; cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionado de hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₃ y tri-halogenoalquilo C₁₋₃; fenilo no sustituido; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, trifluorometilo y trifluorometoxi; Het³; piridilo no sustituido; piridilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₃, trihalogenoalquilo C₁₋₃ y hidroxialquilo C₁₋₃; o

R³ es un radical cíclico de fórmula (a)



en donde

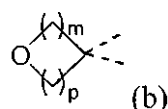
R⁵ se selecciona de hidrógeno; alquilo C₁₋₃; alquiloxi C₁₋₃ y hidroxialquilo C₁₋₃;

n es 1 ó 2;

Z se selecciona de CH₂ y CR⁶(OH) en donde R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o trifluorometilo;

35 o R⁵ y R⁶ juntos forman un radical CH₂-CH₂; o

Z es un radical cíclico de fórmula (b)



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

R⁴ se selecciona de hidrógeno; halógeno; y mono-, di- y tri-halogenoalquilo C₁₋₃; y

40 X se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente, alcanodiilo C₁₋₃, O, NH, S, SO, SO₂, C(OH)(CH₃),

CH₂-O, O-CH₂, CHF y CF₂;

en donde

5 cada Het¹ es un radical heterocíclico saturado seleccionado de pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; y morfolinilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, mono-, di- y tri-halogenoalquilo C₁₋₃, fenilo no sustituido y fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo y trifluorometoxi;

cada Het² es piridilo o pirimidinilo no sustituido; y

10 cada Het³ es un radical heterocíclico saturado seleccionado de pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; tetrahidropiraniilo; y morfolinilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, mono-, di- y tri-halogenoalquilo C₁₋₃, fenilo no sustituido y fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo y trifluorometoxi;

o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

15 6.- El compuesto según la reivindicación 1, incluyendo cualquier forma estereoquímica isómera del mismo, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 8-cloro-7-[3-fluoro-4-[(2-metil-4-piridinil)oxi]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

- 3-(ciclopropilmetil)-7-[3-fluoro-4-[(2-metil-4-piridinil)oxi]fenil]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

- 8-cloro-7-[4-[(2,6-dimetil-3-piridinil)oxi]-3-fluorofenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

20 - 2-cloro-N-ciclopropil-4-[3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-7-il]-bencenammina;

- 8-cloro-7-[4-(2-metil-piridin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-(ciclopropilmetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

- 8-cloro-7-[3-cloro-4-[(2-metil-4-piridinil)oxi]fenil]-3-(etoximetil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

- 7-[4-[(2,6-dimetil-3-piridinil)oxi]-3-fluorofenil]-3-(etoximetil)-8-metil-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

- 7-[3-cloro-4-[(2-ciclopropil-4-piridinil)oxi]fenil]-3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina;

25 - 3-(ciclopropilmetil)-7-[4-[(3-fluoro-4-piridinil)oxi]fenil]-8-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina; y

- 7-(3-cloro-4-piperazin-1-ilfenil)-3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;

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

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

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

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

35 10.- El compuesto según la reivindicación 9, para usar en el tratamiento o prevención de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado del grupo ansiedad, esquizofrenia, migraña, depresión, epilepsia, síntomas de comportamiento y psicológicos de demencia, trastorno de depresión mayor, depresión resistente a tratamiento, depresión bipolar, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés postraumático, manía bipolar, abuso de sustancias y trastorno mixto de ansiedad y depresión.

40 11.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en combinación con un agonista ortostérico de mGluR2, para usar en el tratamiento o prevención de un trastorno como se cita en la reivindicación 9 ó 10.

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

13.- Un producto que comprende

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

(b) un agonista ortostérico de mGluR2

5 como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o prevención de una afección, en el que es beneficioso el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2, en particular moduladores alostéricos positivos de mGluR2.