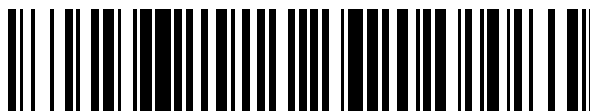


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 302**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2010 E 10790574 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013 EP 2513117**

54 Título: **Tiazoles bicíclicos como moduladores alostéricos de receptores mGluR5**

30 Prioridad:

18.12.2009 EP 09179850

29.11.2010 EP 10193019

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

25.11.2013

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

MACDONALD, GREGOR, JAMES;
TRABANCO-SUÁREZ, ANDRÉS, AVELINO;
CONDE-CEIDE, SUSANA;
TRESADERN, GARY, JOHN;
BARTOLOMÉ-NEBREDÁ, JOSÉ, MANUEL y
PASTOR-FERNÁNDEZ, JOAQUIN

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 431 302 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

Tiazoles bicíclicos como moduladores alostéricos de receptores mGluR5

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a tiazoles bicíclicos novedosos que son moduladores alostéricos positivos del receptor metabotrópico de glutamato subtipo 5 ("mGluR5") y que son útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos asociados con disfunción de glutamato y enfermedades en las que está implicado el subtipo mGluR5 de receptores. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, a procedimientos para preparar tales compuestos y composiciones, y al uso de tales compuestos y composiciones para la prevención y el tratamiento de trastornos en los que está implicado mGluR5.

Antecedentes de la invención

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

El glutamato media la neurotransmisión sináptica mediante la activación de canales de receptores de glutamato ionotrópicos (iGluR), y los receptores de NMDA, AMPA y kainato que son responsables de una transmisión excitadora rápida (Kew y Kemp Psychopharmacol., (2005), 179:4-29).

Además, el glutamato activa receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) que tienen un papel más modulador que contribuye al ajuste con precisión de la eficacia sináptica.

El glutamato activa los mGluR mediante la unión al gran dominio amino-terminal extracelular del receptor, denominado en el presente documento sitio de unión ortostérico. Esta unión induce un cambio conformacional en el receptor que da como resultado la activación de las rutas de señalización intracelular y de proteínas G.

Los receptores de NMDA y mGluR5 se coexpresan en el hipocampo, la corteza cerebral y el cuerpo estriado.

mGluR5 potencia la función del receptor de NMDA mediante un mecanismo dependiente de PKC y Src. El bloqueo de receptores de NMDA o mGluR5 altera la función cognitiva mientras que la activación de receptores de NMDA o mGluR5 normaliza la inhibición por un estímulo previo (PPI) alterada por anfetaminas. Se postula que la estimulación de receptores mGluR5 normaliza la hipofunción del receptor de NMDA en la esquizofrenia. Un modulador alostérico positivo (PAM) de mGluR5 puede tener efectos beneficiosos sobre la cognición, síntomas positivos y negativos de esquizofrenia y déficits cognitivos en diversas formas de demencia y alteración cognitiva leve.

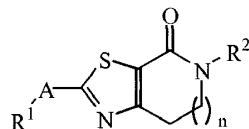
Hasta la fecha, la mayor parte de las herramientas farmacológicas disponibles que seleccionan como diana los mGluR son ligandos ortostéricos que reaccionan de manera cruzada con varios miembros de la familia ya que son análogos estructurales del glutamato y tienen biodisponibilidad limitada (Schoepp D. D. *et al.* Neuropharmacology (1999), 38(10), 1431-1476). Una nueva vía para desarrollar compuestos selectivos que actúen en los mGluR es identificar moléculas que actúen mediante mecanismos alostéricos, modulando el receptor mediante la unión a un sitio diferente del sitio de unión a glutamato altamente conservado. Recientemente han surgido moduladores alostéricos positivos de los mGluR como entidades farmacológicas novedosas que ofrecen esta atractiva alternativa. Este tipo de molécula se ha descubierto para varios subtipos de mGluR (revisado en Mutel (2002) Expert Opin. Ther. Patents 12:1-8).

Los documentos WO-2005/082856, WO-2007/023242 y WO-2007/023290 (Merz) dan a conocer tetrahydroquinolinonas como moduladores de los mGluR de grupo I. El documento WO 2008/151184 (Universidad de Vanderbilt) da a conocer benzamidas como moduladores alostéricos positivos de mGluR5. Se conocen además compuestos condensados de tiazol de otros documentos WO-2008/060597 (Vertex), WO-2008/076562 (Lilly), WO-2008/001076 (UCB), WO-2008/066174 (Lilly) y WO-2006/066174 (Eli Lilly). El documento US 2010/0081690 (Addex Pharma, S.A.) publicado el 1 de abril de 2010 da a conocer derivados de oxazol como moduladores alostéricos positivos de mGluR5. El documento WO 2008/012010 (UCB Pharma, S.A.) publicado el 31 de enero de 2008 da a conocer oxazoles y tiazoles condensados como ligandos de receptores de histamina H3 con grupos en la posición 2 del anillo de tiazol que son diferentes a los dados a conocer en el presente documento. El documento WO 2010/114971 (Sepracor Inc.), publicado el 7 de octubre de 2010 da a conocer compuestos bicíclicos y proporciona datos para su actividad como NAM de mGluR5; ninguno de los compuestos dados a conocer en ese documento contiene un sustituyente en la posición 2 del anillo de tiazol tal como se da a conocer en el presente documento, y ninguno de los compuestos ejemplificados contiene un grupo carbonilo en el núcleo bicíclico.

El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos novedosos con un equilibrio de propiedades mejorado con respecto a los compuestos anteriores, en particular, propiedades ventajosas tales como penetración central, potencia *in vivo* mejorada a menor dosis y/o propiedades farmacocinéticas mejoradas.

5 Descripción de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad moduladora del receptor metabotrópico de glutamato 5, teniendo dichos compuestos la fórmula (I)



(I)

y las formas estereoisoméricas de los mismos,

en la que

n es 1 ó 2;

A se selecciona del grupo que consiste en -CH₂O- y -O-CH₂-;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, ciano y halo; y

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₆; (alquilo C₁₋₆)alquilo C₁₋₃; cicloalquilo C₃₋₈; (cicloalquilo C₃₋₈)alquilo C₁₋₃; fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; (fenil)alquilo C₁₋₃; (fenil)alquilo C₁₋₃ en el que la parte de fenilo está sustituida con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; piridinilo; piridinilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; y (tetrahydro-2H-pirani)-metilo;

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

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Adicionalmente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso como medicamento y a un compuesto de fórmula (I) para su uso como medicamento para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos y psiquiátricos en los que está implicado mGluR5.

La invención también se refiere al uso de un compuesto según la fórmula (I) o una composición farmacéutica según la invención para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir trastornos neurológicos y psiquiátricos en los que está implicado mGluR5.

Adicionalmente, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) en combinación con un agente farmacéutico adicional para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir trastornos neurológicos y psiquiátricos en los que está implicado mGluR5.

Además, la invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la invención, caracterizado porque se mezcla íntimamente un portador farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

La invención también se refiere a un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) y un agente farmacéutico adicional, como una preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en la prevención, el tratamiento o la profilaxis de trastornos y enfermedades neurológicas y psiquiátricas.

Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención se generaron según las reglas de nomenclatura acordadas por el Chemical Abstracts Service (CAS) que usa software de Advanced Chemical Development, Inc., (ACD/Name versión de producto 10.01; compilación 15494, 1 de diciembre de 2006). En el caso de formas tautoméricas, se generó el nombre de la forma tautomérica representada de la estructura. Sin embargo, debe

quedar claro que la otra forma tautomérica no representada también está incluida dentro del alcance de la presente invención.

Para evitar que haya dudas, A corresponde a un grupo de unión bivalente de fórmula $-\text{CH}_2\text{-O-}$, $-\text{O-CH}_2-$, en el que la definición ha de leerse de izquierda a derecha, yendo del núcleo bicíclico de la molécula hasta R^1 . Por tanto, cuando A es $-\text{CH}_2\text{-O-}$, $-\text{CH}_2-$ está unido al biciclo y $-\text{O-}$ está unido a R^1 ; cuando A es $-\text{O-CH}_2-$, $-\text{O-}$ está unido al biciclo y $-\text{CH}_2-$ está unido a R^1 .

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 presenta gráficamente los datos de los efectos de reversión dependientes de la dosis del compuesto 8 sobre la hiperlocomoción inducida por anfetaminas descrita en los ejemplos farmacológicos.

En la figura, (1)-(6) tienen el siguiente significado:

(1) 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina al 20% v.o. (administración por sonda oral)/sulfato de anfetamina 1,0 kg/mg s.c. (administrado por vía subcutánea).

(2) Compuesto 8 (3,0 mg/kg v.o.)/sulfato de anfetamina (1,0 mg/kg s.c.)

(3) compuesto 8 (10,0 mg/kg v.o.)/sulfato de anfetamina (1,0 mg/kg s.c.)

(4) compuesto 8 (30,0 mg/kg v.o.)/sulfato de anfetamina (1,0 mg/kg s.c.)

(5) compuesto 8 (56,6 mg/kg v.o.)/sulfato de anfetamina (1,0 mg/kg s.c.)

(6) vehículo (pH 7) v.o./vehículo (pH 7) s.c.

El vehículo para el compuesto 8 es 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina al 20% p/v y el vehículo para la anfetamina es agua estéril. "Ambulaciones" corresponde a los "interrupciones de haz totales/intervalos de 5 minutos".

Descripción detallada de la invención

DEFINICIONES

El término "halógeno" o "halo" tal como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, prefiriéndose flúor o cloro, y prefiriéndose particularmente fluoro.

El término "alquilo C_{1-3} ", "alquilo C_{1-6} " o "alquilo C_{1-8} " tal como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo, a menos que se establezca lo contrario, se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada saturado lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, que tiene desde 1 hasta 3 o desde 1 hasta 6 o desde 1 hasta 8 átomos de carbono a menos que se establezca lo contrario, que está unido a la parte restante de la molécula mediante un enlace sencillo, que incluye pero no se limita a metilo, etilo, 1-propilo, 1-butilo, 1-pentilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, 2-metilpropilo, 3-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-2,2-dimetilpropilo, 1,1,2,2-tetrametilpropilo, 1-heptilo y 1-octilo.

El término "cicloalquilo C_{3-8} " tal como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo a menos que se establezca lo contrario, es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término "alquilo C_{1-3} sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente" tal como se emplea en el presente documento es genérico para un grupo alquilo tal como se definió anteriormente, sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno en cualquier posición disponible, tal como por ejemplo fluorometilo; difluorometilo; trifluorometilo; 2,2,2-trifluoroetilo; 1,1-difluoroetilo; 3,3,3-trifluoropropilo. Ejemplos preferidos de estos grupos son trifluorometilo; 2,2,2-trifluoroetilo y 1,1-difluoroetilo, prefiriéndose particularmente trifluorometilo.

En una realización particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los que

n es 1 ó 2;

A se selecciona del grupo que consiste en $-\text{CH}_2\text{O-}$ y $-\text{O-CH}_2-$;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y fluoro; y 3-cianofenilo; y

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; (alquilo C_{1-6})alquilo C_{1-3} ; cicloalquilo C_{3-8} ;

- (cicloalquil C₃₋₈)alquilo C₁₋₃; fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquioxilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; (fenil)alquilo C₁₋₃; (fenil)alquilo C₁₋₃ en el que la parte de fenilo está sustituida con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; piridinilo; piridinilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquioxilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; y (tetrahydro-2H-piraniil)-metilo;
- y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- En una realización particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los que n es 1 ó 2;
- A se selecciona del grupo que consiste en -CH₂O- y -O-CH₂-;
- R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ y fluoro; y 3-cianofenilo; y
- R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₆; (alquilo C₁₋₆)alquilo C₁₋₃; cicloalquilo C₃₋₈; (cicloalquil C₃₋₈)alquilo C₁₋₃; fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquioxilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; (fenil)alquilo C₁₋₃; (fenil)alquilo C₁₋₃ en el que la parte de fenilo está sustituida con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; piridinilo; piridinilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquioxilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; y (tetrahydro-2H-piraniil)-metilo;
- y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- En una realización, R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆; (alquilo C₁₋₆)alquilo C₁₋₃; (cicloalquil C₃₋₈)alquilo C₁₋₃; fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquioxilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; (fenil)alquilo C₁₋₃; (fenil)alquilo C₁₋₃ en el que la parte de fenilo está sustituida con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; piridinilo; piridinilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquioxilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; y (tetrahydro-2H-piraniil)-metilo; y n, A y R¹ son tal como se definieron anteriormente.
- En una realización particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los que n es 1 ó 2;
- A es -CH₂O-;
- R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ y fluoro; y 3-cianofenilo; y
- R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; metilo; etilo; 1,2,2-trimetil-propilo; (alquilo C₁₋₆)alquilo C₁₋₃; cicloalquilo C₃₋₈; (cicloalquil C₃₋₈)alquilo C₁₋₃; fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquioxilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; (fenil)alquilo C₁₋₃; (fenil)alquilo C₁₋₃ en el que la parte de fenilo está sustituida con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; piridinilo; piridinilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquioxilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; y (tetrahydro-2H-piraniil)-metilo;
- y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- En una realización, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; metilo; etilo; 1,2,2-trimetil-propilo; (alquilo C₁₋₆)alquilo C₁₋₃; (cicloalquil C₃₋₈)alquilo C₁₋₃; fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquioxilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; (fenil)alquilo C₁₋₃; (fenil)alquilo C₁₋₃ en el que la parte de fenilo está sustituida con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; piridinilo; piridinilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquioxilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente;

independientemente; y (tetrahydro-2H-piranyl)-metilo; y n, A y R¹ son tal como se definieron anteriormente.

En una realización particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los que

5 n es 1 ó 2;

A es -CH₂O-;

10 R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ y fluoro; y

15 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; metilo; etilo; 1,2,2-trimetil-propilo; (alquiloxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₃; (cicloalquil C₃₋₈)alquilo C₁₋₃; fenilo; fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; (fenil)alquilo C₁₋₃; (fenil)alquilo C₁₋₃ en el que la parte de fenilo está sustituida con 1 ó 2 sustituyentes halo seleccionados independientemente; piridinilo; piridinilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; y (tetrahydro-2H-piranyl)-metilo;

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

En una realización particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los que

25 n es 1 ó 2;

A es -CH₂O-;

30 R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ y fluoro; y

35 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; metilo; etilo; 1,2,2-trimetil-propilo; (alquiloxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₃; (cicloalquil C₃₋₈)alquilo C₁₋₃; fenilo; fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, fluoro y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes fluoro seleccionados independientemente; (fenil)alquilo C₁₋₃; (fenil)alquilo C₁₋₃ en el que la parte de fenilo está sustituida con 1 ó 2 sustituyentes fluoro; piridinilo; piridinilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, fluoro y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes fluoro seleccionados independientemente; y (tetrahydro-2H-piranyl)-metilo;

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

En una realización particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los que

45 n es 1 ó 2;

A es -CH₂O-;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes fluoro; y

50 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; metilo; etilo; 1,2,2-trimetil-propilo; (alquiloxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₃; (cicloalquil C₃₋₈)alquilo C₁₋₃; fenilo; fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ y fluoro; piridinilo; piridinilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ y fluoro; y (tetrahydro-2H-piranyl)-metilo;

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

En una realización particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los que

60 n es 1 ó 2;

A es -CH₂O-;

65 R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes fluoro; y

R² se selecciona del grupo que consiste en metilo; fenilo; fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados

cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ y fluoro; piridinilo; y piridinilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ y fluoro;

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

5

En una realización particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los que

n es 1 ó 2;

10

A es -CH₂O-;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes fluoro; y

15

R² se selecciona del grupo que consiste en metilo; fenilo; fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en metoxilo y fluoro; piridinilo; y piridinilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en metilo y fluoro;

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

20

En una realización particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los que

n es 1;

A es -CH₂O-;

25

R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes fluoro; y

R² se selecciona del grupo que consiste en fenilo; fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes fluoro; y piridinilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en metilo y fluoro;

30

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

En una realización particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los que

35

n es 2;

A es -CH₂O-;

40

R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes fluoro; y

R² se selecciona del grupo que consiste en metilo; fenilo; y fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes fluoro;

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

45

En una realización particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los que

n es 1 ó 2;

50

A es -O-CH₂-;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ y fluoro; y 3-cianofenilo; y

55

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃; (alquilo C₁₋₆)alquilo C₁₋₃; cicloalquilo C₃₋₈; (cicloalquil C₃₋₈)alquilo C₁₋₃; fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes fluoro; (fenil)alquilo C₁₋₃; (fenil)alquilo C₁₋₃ en el que la parte de fenilo está sustituida con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; piridinilo; piridinilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes fluoro; y (tetrahydro-2H-piranyl)-metilo;

60

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

65

En una realización particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los que

n es 1 ó 2;

A es -O-CH₂-;

- 5 R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ y fluoro; y

- 10 R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃; (alquiloxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₃; (cicloalquil C₃₋₈)alquilo C₁₋₃; fenilo; fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes fluoro; (fenil)alquilo C₁₋₃; (fenil)alquilo C₁₋₃ en el que la parte de fenilo está sustituida con 1 ó 2 sustituyentes halo seleccionados independientemente; piridinilo; piridinilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes fluoro; y (tetrahydro-2H-piranyl)-metilo;

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

- 20 En una realización, R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃; (alquiloxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₃; (cicloalquil C₃₋₈)alquilo C₁₋₃; fenilo; fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes fluoro; (fenil)alquilo C₁₋₃; y (fenil)alquilo C₁₋₃ en el que la parte de fenilo está sustituida con 1 ó 2 sustituyentes halo seleccionados independientemente; y n, A y R¹ son tal como se definieron anteriormente.

- 25 En una realización particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los que

n es 1 ó 2;

A es -O-CH₂-;

- 30 R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ y fluoro; y

- 35 R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃; fenilo; fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes fluoro; (fenil)alquilo C₁₋₃; y (fenil)alquilo C₁₋₃ en el que la parte de fenilo está sustituida con 1 ó 2 sustituyentes halo seleccionados independientemente;

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

- 40 En una realización particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los que

n es 1 ó 2;

A es -O-CH₂-;

- 45 R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en metilo y fluoro; y

- 50 R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃; fenilo; fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en fluoro y trifluorometilo; (fenil)metilo; y (fenil)metilo en el que la parte de fenilo está sustituida con 1 ó 2 sustituyentes fluoro;

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

- 55 En una realización particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los que

n es 1 ó 2;

A es -CH₂O- o -OCH₂-;

- 60 R¹ es fenilo; y

R² se selecciona del grupo que consiste en metilo y 4-fluoro-fenilo;

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

En una realización adicional, R^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo; 2-fluorofenilo; 3-fluorofenilo; 4-fluorofenilo; 2,4-difluorofenilo; 3-metilfenilo; y 3-cianofenilo; y n, X y R^2 son tal como se definieron anteriormente.

5 En una realización adicional, R^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo; 2-fluorofenilo; 3-fluorofenilo; 4-fluorofenilo; 2,4-difluorofenilo; 3-metilfenilo; y n, X y R^2 son tal como se definieron anteriormente.

En una realización adicional, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} y fluoro.

10 En una realización adicional, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes fluoro.

En otra realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo; 2-fluorofenilo; 3-fluorofenilo; y 4-fluorofenilo.

15 En una realización adicional, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; metilo; etilo; 1,2,2-trimetilpropilo; 2-metoxietilo; ciclopropilo; (ciclopropil)metilo; fenilo; 3-fluorofenilo; 4-fluorofenilo; 2,4-difluorofenilo; (fenil)metilo; 3-trifluorometilfenilo; 4-trifluorometilfenilo; 2-metoxifenilo; (2-fluorofenil)metilo; (3-fluorofenil)metilo; (4-fluorofenil)metilo; (2,4-difluorofenil)metilo; 2-piridinilo; 3-metil-2-piridinilo; 4-metil-2-piridinilo; 5-metil-2-piridinilo; 6-metil-2-piridinilo; 5-fluoro-2-piridinilo; 3-piridinilo; 4-piridinilo; 3-fluoro-2-piridinilo; 5-fluoro-3-piridinilo; 3-fluoro-4-piridinilo; y (tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo.

20 En una realización adicional, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; metilo; etilo; 1,2,2-trimetilpropilo; 2-metoxietilo; (ciclopropil)metilo; fenilo; 3-fluorofenilo; 4-fluorofenilo; 2,4-difluorofenilo; (fenil)metilo; 3-trifluorometilfenilo; 4-trifluorometilfenilo; 2-metoxifenilo; (2-fluorofenil)metilo; (3-fluorofenil)metilo; (4-fluorofenil)metilo; (2,4-difluorofenil)metilo; 2-piridinilo; 3-metil-2-piridinilo; 4-metil-2-piridinilo; 5-metil-2-piridinilo; 6-metil-2-piridinilo; 5-fluoro-2-piridinilo; 3-piridinilo; 4-piridinilo; 3-fluoro-2-piridinilo; 5-fluoro-3-piridinilo; 3-fluoro-4-piridinilo; y (tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo.

30 En una realización adicional, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; metilo; etilo; 1,2,2-trimetilpropilo; 2-metoxietilo; (ciclopropil)metilo; 4-fluorofenilo; 2,4-difluorofenilo; 2-metoxifenilo; 2-piridinilo; 3-metil-2-piridinilo; 4-metil-2-piridinilo; 5-metil-2-piridinilo; 6-metil-2-piridinilo; 5-fluoro-2-piridinilo; 3-piridinilo; 4-piridinilo; 3-fluoro-2-piridinilo; 5-fluoro-3-piridinilo; 3-fluoro-4-piridinilo; y (tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo.

35 En una realización adicional, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; metilo; etilo; 1,2,2-trimetilpropilo; 2-metoxietilo; (ciclopropil)metilo; 4-fluorofenilo; 2,4-difluorofenilo; 2-metoxifenilo; 2-piridinilo; 3-metil-2-piridinilo; 4-metil-2-piridinilo; 5-metil-2-piridinilo; 6-metil-2-piridinilo; 5-fluoro-2-piridinilo; 3-piridinilo; 4-piridinilo; 3-fluoro-2-piridinilo; 5-fluoro-3-piridinilo; 3-fluoro-4-piridinilo; y (tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo; y n, X y R^1 son tal como se definieron anteriormente.

40 En una realización adicional, A es $-CH_2O-$.

En una realización adicional, A es $-OCH_2-$.

En una realización adicional, A es $-OCH_2-$ y n es 1.

45 En una realización adicional, R^2 es metilo.

En una realización adicional, R^2 es 4-fluorofenilo.

50 En una realización, halo representa fluoro en cada definición.

Aún en otra realización preferida, R^2 se selecciona del grupo que consiste en metilo; metoxietilo; 4-fluorofenilo; 2,4-difluorofenilo; (fenil)metilo; 2-fluorofenilmetilo; 3-fluorofenilmetilo; 4-fluorofenilmetilo; y 2,4-difluorofenilmetilo.

55 Se considera que todas las posibles combinaciones de las realizaciones interesantes indicadas anteriormente están abarcadas dentro del alcance de esta invención.

Pueden seleccionarse compuestos particulares del grupo de

60 5-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-2-(fenilmetoxi)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-5-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

65 6,7-dihidro-5-(2-metoxietil)-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

- 6,7-dihidro-5-(5-metil-2-piridinil)-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 2-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 5 2-[(3-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-5-[(1R)-1,2,2-trimetilpropil]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 6,7-dihidro-5-metil-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 5-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 10 5,6,7,8-tetrahidro-2-(fenoximetil)-4H-tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona,
 5-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-(fenoximetil)-4H-tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona,
 15 5-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-2-(fenilmetoxi)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 5-[(2,4-difluorofenil)metil]-6,7-dihidro-2-(fenilmetoxi)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 5-[(4-fluorofenil)metil]-6,7-dihidro-2-(fenilmetoxi)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 20 5-[(3-fluorofenil)metil]-6,7-dihidro-2-(fenilmetoxi)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 5-[(2-fluorofenil)metil]-6,7-dihidro-2-(fenilmetoxi)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 25 5-(2,4-difluorofenil)-2-[(3-fluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 5-(2,4-difluorofenil)-2-[(2-fluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 5-(4-fluorofenil)-2-[(3-fluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 30 3-[[[5-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-oxotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]oxi]metil]-benzonitrilo,
 5-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-2-[(3-metilfenil)metoxi]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 35 5-(4-fluorofenil)-2-[(2-fluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 5-(2,4-difluorofenil)-2-[(2,4-difluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 6,7-dihidro-5-metil-2-(fenilmetoxi)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 40 2-[(3-fluorofenoxi)metil]-5-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 2-[(3-fluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-5-[4-(trifluorometil)fenil]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 45 5-(3-fluorofenil)-2-[(3-fluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 5-(2,4-difluorofenil)-2-[(3-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 5-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 50 2-[(3-fluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-5-[3-(trifluorometil)fenil]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 2-[(2-fluorofenoxi)metil]-5-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 55 5-(2,4-difluorofenil)-2-[(4-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 2-[(2-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-5-[(1R)-1,2,2-trimetilpropil]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 2-[(4-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-5-[(1R)-1,2,2-trimetilpropil]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 60 6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-5-[(1R)-1,2,2-trimetilpropil]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 2-[(2-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-5-(2-metoxifenil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 65 2-[(3-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-5-(2-metoxifenil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-2-(fenoximetil)-4H-tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona,
 5-(ciclopropilmetil)-6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 5 5-ciclopropil-2-[(3-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 5-(ciclopropilmetil)-2-[(3-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 5-(ciclopropilmetil)-2-[(2-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 10 5-(ciclopropilmetil)-2-[(4-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 5-ciclopropil-6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 15 6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-5-(2-piridinil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 6,7-dihidro-5-(6-metil-2-piridinil)-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 5-(5-fluoro-2-piridinil)-6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 20 6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-5-(3-piridinil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-5-(4-piridinil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 25 5-(3-fluoro-2-piridinil)-6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 6,7-dihidro-5-(4-metil-2-piridinil)-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 6,7-dihidro-5-(3-metil-2-piridinil)-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 30 2-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(5-fluoro-2-piridinil)-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 2-[(3-fluorofenoxi)metil]-5-(5-fluoro-2-piridinil)-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 35 2-[(2-fluorofenoxi)metil]-5-(5-fluoro-2-piridinil)-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 5-etil-6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 5-(5-fluoro-3-piridinil)-6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 40 5-(3-fluoro-4-piridinil)-6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 5-(2,4-difluorofenil)-2-[(2-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 45 2-[(4-clorofenoxi)metil]-5-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 5-ciclopropil-2-[(2-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 5-ciclopropil-2-[(4-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 50 6,7-dihidro-5-(1-metiletil)-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 2-[(3-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-5-(1-metiletil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 55 6,7-dihidro-2-(fenilmetoxi)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 2-fluoro-5-[[4,5,6,7-tetrahidro-4-oxotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)oxi]metil]-benzonitrilo,
 6,7-dihidro-2-[(2-metilfenil)metoxi]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 60 6,7-dihidro-2-[(3-metilfenil)metoxi]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 2-[(2-fluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
 65 trifluoroacetato de 2-[(2-fluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

2-[(3-fluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

trifluoroacetato de 2-[(3-fluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

5 2-[(4-fluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

trifluoroacetato de 2-[(4-fluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

6,7-dihidro-2-[(4-metilfenil)metoxi]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

10

5-(2,4-difluorofenil)-2-[(3,5-difluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

5-(2,4-difluorofenil)-2-[(3,4-difluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

15 4-[[[5-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-oxotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]oxi]metil]-benzonitrilo,

2-[[[5-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-oxotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]oxi]metil]-benzonitrilo,

20

2-[(3-fluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-5-[(1R)-1,2,2-trimetilpropil]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

5-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

5-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-2-[(2-metoxifenil)metoxi]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

25 5-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-2-[(3-metoxifenil)metoxi]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona, y

5-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-2-[[2-(trifluorometil)fenil]metoxi]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

30

y las formas estereoisoméricas, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

35

Se define que las sales farmacéuticamente aceptables comprenden las formas de sales de adición de ácidos no tóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos según la fórmula (I). Dichas sales pueden obtenerse tratando la forma de base de los compuestos según la fórmula (I) con ácidos apropiados, por ejemplo

40 ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido hidrácido, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido hidroxiaacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido benenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclámino, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico y ácido pamoico. A la inversa, dichas

45 formas de sal pueden convertirse en la forma de base libre mediante tratamiento con una base apropiada.

40

Los compuestos según la fórmula (I) que contienen protones ácidos también pueden convertirse en sus formas de sales de bases no tóxicas terapéuticamente activas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas de sales de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, en particular sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, sales con bases orgánicas, por ejemplo 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; las sales de benzatina, N-metil-D-glucamina,

50 hidrabamina, y sales con aminoácidos, por ejemplo arginina y lisina.

55

A la inversa, dichas formas de sal pueden convertirse en las formas de ácido libre mediante tratamiento con un ácido apropiado.

60

El término solvato comprende las formas de adición de disolventes así como las sales de las mismas, que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Ejemplos de tales formas de adición de disolventes son por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

65

El término "formas estereoquímicamente isoméricas" o "formas estereoisoméricas" tal como se usaron anteriormente en el presente documento o se usan a continuación en el presente documento, define todas las posibles formas isoméricas que pueden presentar los compuestos de fórmula (I). A menos que se mencione o se indique lo contrario,

la designación química de compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. La invención también abarca cada una de las formas isoméricas individuales de los compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos, sustancialmente libres, es decir asociados con menos del 50%, preferiblemente menos del 20%, más preferiblemente menos del 10%, preferiblemente menos del 5%, en particular menos del 2% y lo más preferiblemente menos del 1% de los demás isómeros. Por tanto, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica por ejemplo como (R), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (S). Los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en los radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración o bien cis o bien trans. Compuestos que engloban dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E o Z en dicho doble enlace. Las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I) están abarcadas dentro del alcance de esta invención.

Siguiendo las convenciones de la nomenclatura CAS, cuando dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida están presentes en un compuesto, se asigna un descriptor R o S (basándose en la regla de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral con la menor numeración, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica usando los descriptores relativos [R*,R*] o [R*,S*], en los que R* siempre se especifica 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 con la menor numeración en el compuesto tiene una configuración S y el segundo centro es R, el estereodescriptor se especificaría como S-[R*,S*]. Si se usan "α" y "β": la posición del sustituyente de mayor prioridad en el átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos que tiene el menor número de anillo, siempre está arbitrariamente en la posición "α" del plano medio determinado por el sistema de anillos. La posición del sustituyente de mayor prioridad en el otro átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos (átomo de hidrógeno en compuestos según la fórmula (I)) con respecto a la posición del sustituyente de mayor prioridad en el átomo de referencia se denomina "α", si está en el mismo lado del plano medio determinado por el sistema de anillos, o "β", si está en el otro lado del plano medio determinado por el sistema de anillos.

En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se menciona en relación a un compuesto según la fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, que o bien se producen de manera natural o bien se producen de manera sintética, o bien con natural abundancia o bien en una forma isotópicamente enriquecida. Los compuestos de fórmula (I) radiomarcados 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, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C y ^{18}F .

PREPARACIÓN

Los compuestos según la invención pueden prepararse generalmente mediante una sucesión de etapas, conociendo el experto cada una de ellas. En particular, los compuestos pueden prepararse según los siguientes métodos de síntesis.

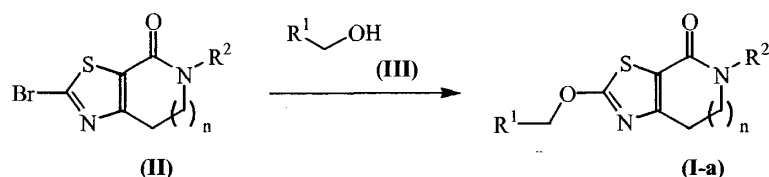
Los compuestos de fórmula (I) pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) pueden convertirse en las formas de sal diastereomérica correspondientes mediante la reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diastereomérica se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas mediante álcali. Una manera alternativa de separación de las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica.

A. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS FINALES

Procedimiento experimental I

Pueden prepararse compuestos según la fórmula (I), en los que A es $-\text{O}-\text{CH}_2-$, denominados en el presente documento (I-a), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (II) con un alcohol de fórmula (III) según el esquema de reacción (1). Se realiza la reacción en un disolvente inerte frente a la reacción adecuado, tal como, por ejemplo acetonitrilo, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo Cs_2CO_3 , en condiciones térmicas tales como, por ejemplo calentar la mezcla de reacción a 80°C durante un periodo de tiempo para permitir que se complete la reacción, por ejemplo durante la noche. Pueden seleccionarse condiciones de reacción alternativas por el experto en la técnica a partir de procedimientos de reacción bien descritos en la bibliografía. En el esquema de reacción (1), todas las variables son tal como se definieron en la fórmula (I).

Esquema de reacción 1

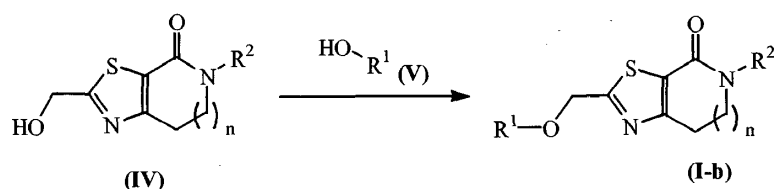


Puede obtenerse comercialmente un compuesto de fórmula (III).

5 Procedimiento experimental 2

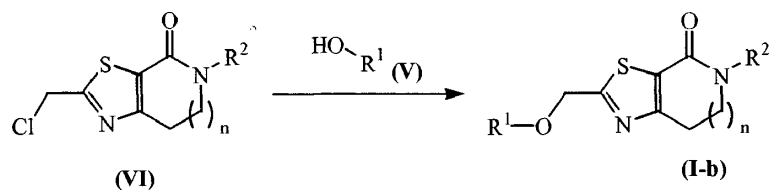
Pueden prepararse compuestos según la fórmula (I), en los que A es $-\text{CH}_2-\text{O}-$, denominados en el presente documento (I-b) mediante una reacción de tipo Mitsunobu entre un producto intermedio de fórmula (IV) con un alcohol de fórmula (V) apropiado, en presencia de una trialquil o triarilfosfina, tal como por ejemplo, trifenilfosfina, y un reactivo de azodicarboxilato de dialquilo, tal como por ejemplo, azodicarboxilato de di-terc-butilo (DTBAD) según el esquema de reacción (2a). Se realiza la reacción en un disolvente inerte frente a la reacción adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentar la mezcla de reacción a 120°C , durante un periodo de tiempo para permitir que se complete la reacción, por ejemplo 20 minutos. En el esquema de reacción (2a), todas las variables son tal como se definieron en la fórmula (I).

Esquema de reacción 2a



Alternativamente, pueden prepararse compuestos según la fórmula (I-b) mediante una reacción entre un producto intermedio de fórmula (VI) con un alcohol de fórmula (V) apropiado, según el esquema de reacción (2b). Se realiza la reacción en un disolvente inerte frente a la reacción adecuado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, Cs_2CO_3 en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentar la mezcla de reacción a 80°C durante un periodo de tiempo para permitir que se complete la reacción, por ejemplo durante la noche. Pueden seleccionarse condiciones de reacción alternativas por el experto en la técnica a partir de procedimientos de reacción bien descritos en la bibliografía. En el esquema de reacción (2b), todas las variables son tal como se definieron en la fórmula (I).

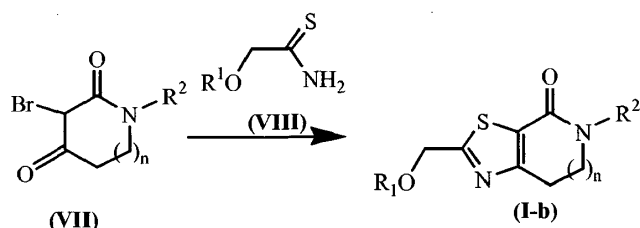
Esquema de reacción 2b



Puede obtenerse comercialmente un compuesto de fórmula (V).

También pueden prepararse compuestos según la fórmula (I-b) mediante la reacción de un producto intermedio de fórmula (VII) con una tioacetamida de fórmula (VIII) apropiada según el esquema de reacción (2c). Se realiza la reacción en un disolvente inerte frente a la reacción, tal como por ejemplo etanol, a una temperatura moderadamente alta, tal como por ejemplo 80°C durante un periodo de tiempo que permita que se complete la reacción. En el esquema de reacción (2c), todas las variables son tal como se definieron en la fórmula (I).

Esquema de reacción 2c

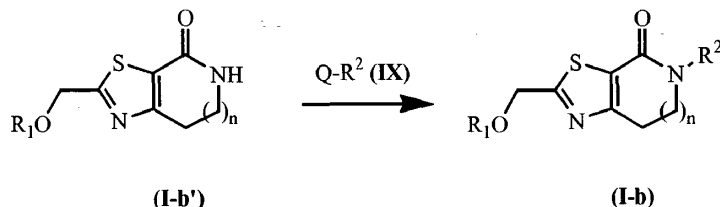


Puede prepararse un compuesto de fórmula (VIII) según el procedimiento descrito en el documento WO 2007/056366 A2 (18.05.2007) o alternativamente puede obtenerse comercialmente.

Procedimiento experimental 3

Pueden prepararse compuestos según la fórmula (I-b) mediante una reacción de acoplamiento entre un compuesto de fórmula (I-b) en el que R² es hidrógeno, denominado en el presente documento (I-b') con un reactivo de fórmula (IX) según el esquema de reacción (3). Se realiza la reacción en un disolvente inerte frente a la reacción adecuado, tal como, por ejemplo tolueno, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo Na₂CO₃, en presencia de un ligando tal como por ejemplo N,N'-dimetiletilendiamina, en presencia de una sal de cobre tal como, por ejemplo yoduro de cobre, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo calentar la mezcla de reacción a 120°C durante un periodo de tiempo para permitir que se complete la reacción, por ejemplo durante la noche. Alternativamente, también podría realizarse la reacción en un disolvente inerte frente a la reacción adecuado, tal como, por ejemplo acetonitrilo, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, Cs₂CO₃, en condiciones térmicas tales como calentar la mezcla de reacción a 80°C o también podría realizarse la reacción en un disolvente inerte frente a la reacción adecuado, tal como, por ejemplo N,N-dimetilformamida en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio a baja temperatura tal como 0°C, durante un periodo de tiempo para permitir que se complete la reacción, por ejemplo durante la noche. Alternativamente, pueden seleccionarse las condiciones de reacción por el experto en la técnica a partir de procedimientos de reacción bien descritos en la bibliografía. En el esquema de reacción (3), todas las variables son tal como se definieron en la fórmula (I) y Q es un grupo tal como halo.

Esquema de reacción 3



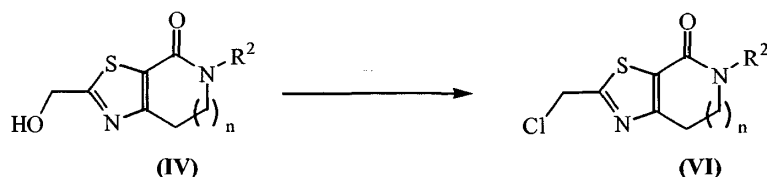
Puede obtenerse comercialmente un halocompuesto de fórmula (IX).

B. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS INTERMEDIOS

Procedimiento experimental (4)

Pueden prepararse productos intermedios según la fórmula (VI) mediante la cloración de un producto intermedio de fórmula (IV) en condiciones conocidas por el experto, por ejemplo, usando cloruro de tionilo, en condiciones convencionales, según el esquema de reacción (4), en el que todas las variables son tal como se definieron en la fórmula (I).

Esquema de reacción 4

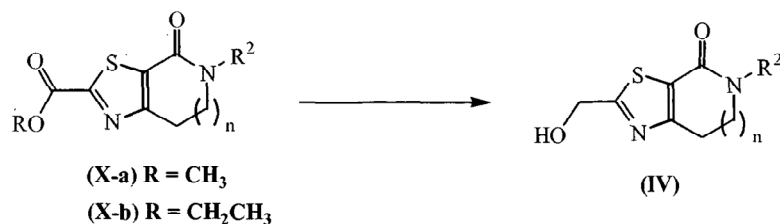


Procedimiento experimental 5

Pueden prepararse productos intermedios según la fórmula (IV) mediante la reducción de un producto intermedio de fórmula (X-a) o un producto intermedio de fórmula (X-b) en condiciones conocidas por el experto, por ejemplo, usando borohidruro de sodio, según el esquema de reacción (5), en el que todas las variables son tal como se

definieron en la fórmula (I).

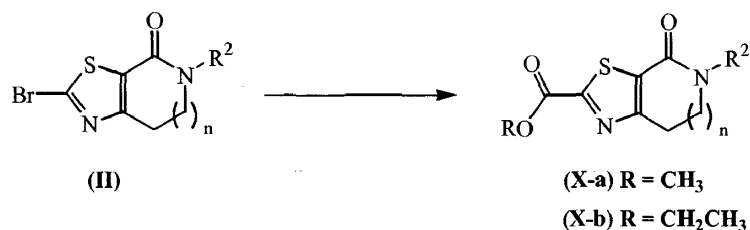
Esquema de reacción 5



Procedimiento experimental 6

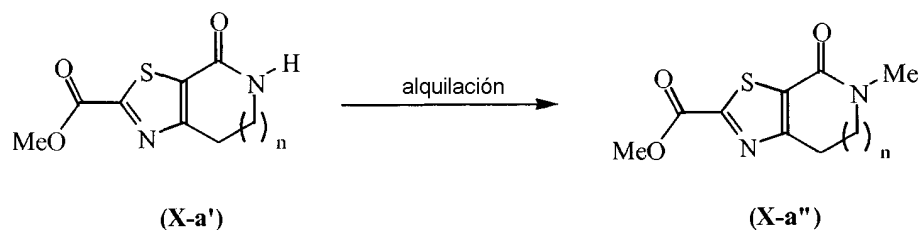
Pueden prepararse productos intermedios según la fórmula (X-a) o (X-b) mediante la carbonilación de un producto intermedio de fórmula (II) en condiciones conocidas por el experto, por ejemplo, usando monóxido de carbono, un alcohol apropiado tal como metanol o etanol, respectivamente, y una base, tal como por ejemplo trietilamina en presencia de un catalizador de paladio, tal como dicloruro de paladio, en condiciones convencionales, según el esquema de reacción (6a), en el que todas las variables son tal como se definieron en la fórmula (I).

Esquema de reacción 6a



Alternativamente, puede prepararse un compuesto de fórmula (X-a) en el que R² es metilo denominado en el presente documento (X-a'') mediante la reacción de un compuesto de fórmula (X-a) en el que R² es hidrógeno denominado en el presente documento (X-a') con un reactivo alquilante tal como yoduro de metilo en presencia de una base, tal como carbonato de cesio, en un disolvente inerte tal como N,N-dimetilformamida, aplicando condiciones de reacción que se conocen por un experto en la técnica. En el esquema de reacción (6b), todas las variables son tal como se definieron en la fórmula (I).

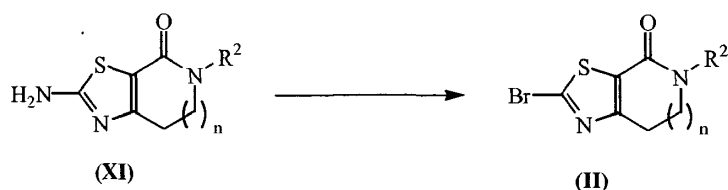
Esquema de reacción 6b



Procedimiento experimental 7

Pueden prepararse los productos intermedios según la fórmula (II) mediante la reacción de un producto intermedio de fórmula (XI) según el esquema de reacción (7). Se realiza la reacción con un reactivo o mezcla de reactivos adecuado para la transformación de un grupo NH₂ en un átomo de halógeno, tal como por ejemplo una mezcla de bromuro de cobre (II) y 3-metil-1-nitrosooxi-butano, aplicando condiciones de reacción que se conocen por un experto en la técnica. En el esquema de reacción (7), todas las variables son tal como se definieron en la fórmula (I).

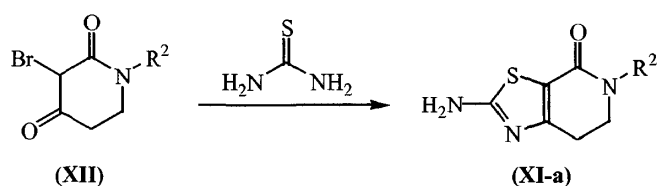
Esquema de reacción 7



Procedimiento experimental 8

Pueden prepararse los productos intermedios según la fórmula (XI), en los que n es 1, denominados en el presente documento (XI-a) mediante la reacción de un producto intermedio de fórmula (XII) con tiourea según el esquema de reacción (8). Se realiza la reacción en un disolvente inerte frente a la reacción, tal como por ejemplo etanol, a una temperatura moderadamente alta, tal como por ejemplo 80°C durante un periodo de tiempo que permita que se complete la reacción. En el esquema de reacción (8), todas las variables son tal como se definieron en la fórmula (I).

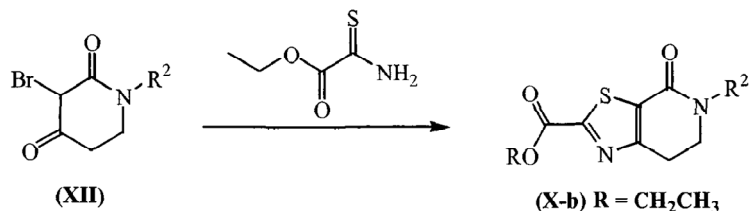
Esquema de reacción 8



Procedimiento experimental 9

Alternativamente puede prepararse un compuesto según la fórmula (X-b) mediante la bromación de un producto intermedio de fórmula (XII) con tiocarbamato de etilo según el esquema de reacción (9). Se realiza la reacción en un disolvente inerte frente a la reacción, tal como por ejemplo etanol, con una base adecuada, tal como por ejemplo hidrogenocarbonato de sodio, a una temperatura moderadamente alta, tal como por ejemplo 80°C durante un periodo de tiempo que permita que se complete la reacción. En el esquema de reacción (9), todas las variables son tal como se definieron en la fórmula (I).

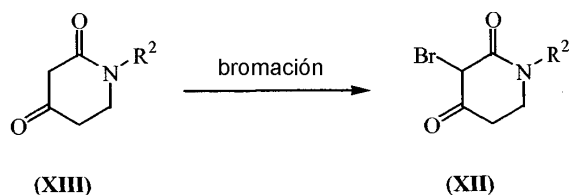
Esquema de reacción 9



Procedimiento experimental 10

Pueden prepararse los productos intermedios según la fórmula (XII) mediante la bromación de un producto intermedio de fórmula (XIII) según el esquema de reacción (10). Se realiza la reacción en un disolvente inerte frente a la reacción, tal como por ejemplo tetracloruro de carbono, con un agente de bromación adecuado, tal como por ejemplo N-bromosuccinimida, a una temperatura moderadamente baja, tal como por ejemplo de 10°C-15°C durante un periodo de tiempo que permita que se complete la reacción. En el esquema de reacción (10), todas las variables son tal como se definieron en la fórmula (I).

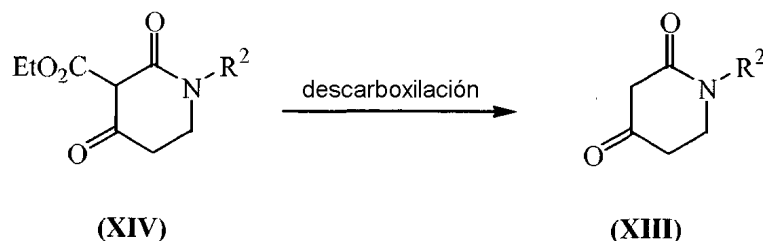
Esquema de reacción 10



Procedimiento experimental 11

Pueden prepararse los productos intermedios según la fórmula (XIII) mediante la descarboxilación de un producto intermedio de fórmula (XIV) según el esquema de reacción (11). Se realiza la reacción en un disolvente inerte frente a la reacción, tal como por ejemplo agua, con un agente ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido acético, a una temperatura moderadamente alta tal como 100°C, durante un periodo de tiempo que permita que se complete la reacción. En el esquema de reacción (11), todas las variables son tal como se definieron en la fórmula (I).

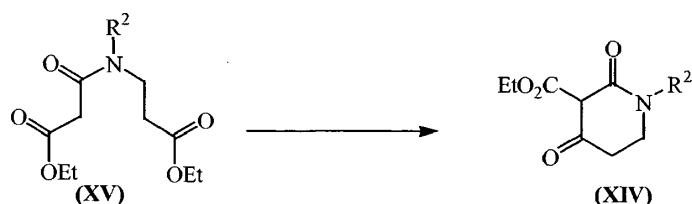
Esquema de reacción 11



Procedimiento experimental 12

Pueden prepararse los productos intermedios según la fórmula (XIV) mediante la reacción de un producto intermedio de fórmula (XV) según el esquema de reacción (12). Se realiza la reacción en un disolvente inerte frente a la reacción, tal como por ejemplo etanol, con una base adecuada, tal como por ejemplo etóxido de sodio, a una temperatura moderadamente alta tal como 85°C, durante un periodo de tiempo que permita que se complete la reacción. En el esquema de reacción (12), todas las variables son tal como se definieron en la fórmula (I).

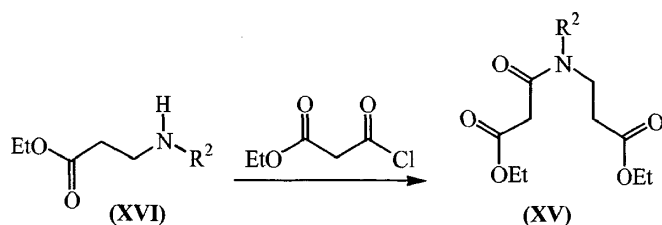
Esquema de reacción 12



Procedimiento experimental 13

Pueden prepararse los productos intermedios según la fórmula (XV) mediante la reacción de un producto intermedio de fórmula (XVI) con cloruro de etilmalonilo según el esquema de reacción (13). Se realiza la reacción en un disolvente inerte frente a la reacción, tal como por ejemplo diclorometano, con una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, a una temperatura baja tal como 0°C, durante un periodo de tiempo que permita que se complete la reacción. En el esquema de reacción (13), todas las variables son tal como se definieron en la fórmula (I).

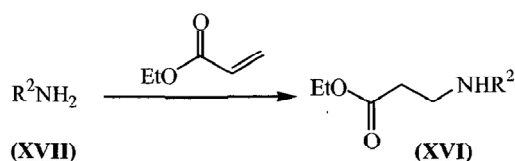
Esquema de reacción 13



Procedimiento experimental 14

Pueden prepararse los productos intermedios según la fórmula (XVI) mediante la reacción de la amina de fórmula (XVII) apropiada con acrilato de etilo según el esquema de reacción (14). Se realiza la reacción en un disolvente inerte frente a la reacción, tal como por ejemplo etanol, con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico, a una temperatura alta tal como 90°C, durante un periodo de tiempo que permita que se complete la reacción. En el esquema de reacción (14), todas las variables son tal como se definieron en la fórmula (I).

Esquema de reacción 14

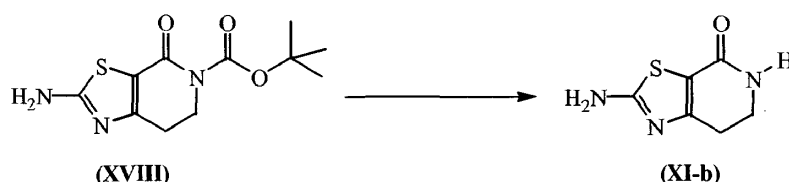


Puede obtenerse comercialmente una amina de fórmula (XVII).

5 Procedimiento experimental 15

Pueden prepararse los productos intermedios según la fórmula (XI), en los que R^2 es hidrógeno y n es 1 denominados en el presente documento (XI-b) a partir de un producto intermedio de fórmula (XVIII) según el esquema de reacción (15). Se realiza la reacción con un reactivo adecuado para la escisión del grupo terc-butoxicarbonilo tal como por ejemplo ácido clorhídrico, aplicando condiciones de reacción que se conocen por un experto en la técnica. En el esquema de reacción (15), todas las variables son tal como se definieron en la fórmula (I).

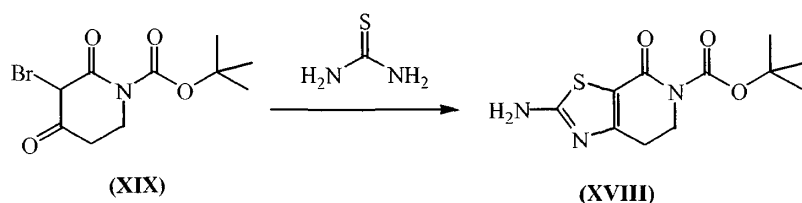
Esquema de reacción 15



Procedimiento experimental 16

Pueden prepararse los productos intermedios según la fórmula (XVIII) mediante la reacción de un producto intermedio de fórmula (XIX) con tiourea según el esquema de reacción (16). Se realiza la reacción en un disolvente inerte frente a la reacción, tal como por ejemplo etanol, a una temperatura moderadamente alta, tal como por ejemplo 80°C durante un periodo de tiempo que permita que se complete la reacción. En el esquema de reacción (16), todas las variables son tal como se definieron en la fórmula (I).

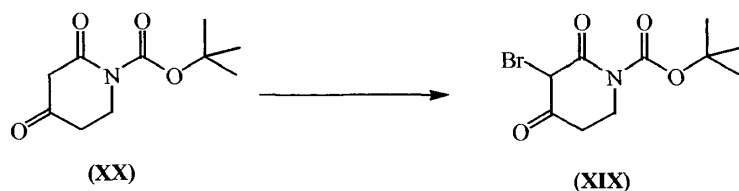
Esquema de reacción 16



Procedimiento experimental 17

Pueden prepararse los productos intermedios según la fórmula (XIX) mediante la bromación de un producto intermedio de fórmula (XX) según el esquema de reacción (17). Se realiza la reacción en un disolvente inerte frente a la reacción, tal como por ejemplo tetracloruro de carbono, con un reactivo de bromación adecuado, tal como por ejemplo N-bromosuccinimida, a una temperatura moderadamente baja, tal como por ejemplo de 10°C-15°C durante un periodo de tiempo que permita que se complete la reacción. En el esquema de reacción (17), todas las variables son tal como se definieron en la fórmula (I).

Esquema de reacción 17

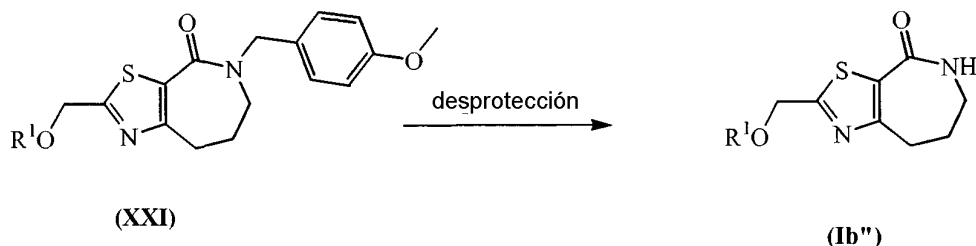


Puede obtenerse comercialmente un compuesto de fórmula (XX).

Procedimiento experimental 18

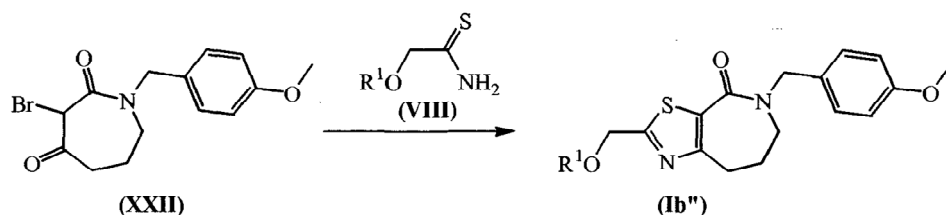
Pueden prepararse compuestos según la fórmula (I-b) en los que R^2 es hidrógeno y n es 2 denominados en el presente documento (I-b'') mediante una reacción de desprotección de un producto intermedio de fórmula (XXI) con nitrato de amonio y cerio (IV) según el esquema de reacción (18). Se realiza la reacción en un disolvente inerte frente a la reacción, tal como por ejemplo acetonitrilo y agua, aplicando condiciones de reacción que se conocen por un experto en la técnica. En el esquema de reacción (18), todas las variables son tal como se definieron en la fórmula (I).

Esquema de reacción 18

Procedimiento experimental 19

Pueden prepararse compuestos según la fórmula (XXI) mediante la reacción de un producto intermedio de fórmula (XXII) con una tioacetamida de fórmula (VIII) apropiada según el esquema de reacción (19). Se realiza la reacción en un disolvente inerte frente a la reacción, tal como por ejemplo etanol, a una temperatura moderadamente alta, tal como por ejemplo 80°C, durante un periodo de tiempo que permita que se complete la reacción. En el esquema de reacción (19), todas las variables son tal como se definieron en la fórmula (I).

Esquema de reacción 19

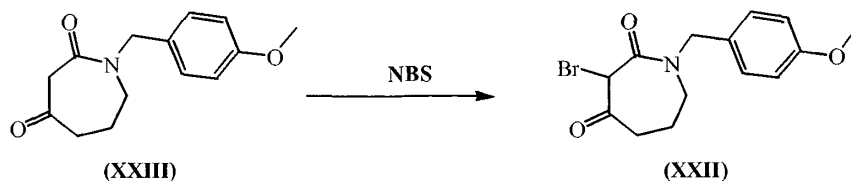


Puede prepararse un compuesto de fórmula (VIII) según el procedimiento descrito en el documento WO 2007/056366 A2 (18.05.2007) o alternativamente puede obtenerse comercialmente.

Procedimiento experimental 20

Puede prepararse el producto intermedio según la fórmula (XXII) mediante la reacción de un producto intermedio de fórmula (XXIII) con N-bromosuccinimida según el esquema de reacción (20). Se realiza la reacción en un disolvente inerte frente a la reacción, tal como por ejemplo etanol, en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo bisulfato de sodio hidratado a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo que permita que se complete la reacción.

Esquema de reacción 20



Puede prepararse un compuesto de fórmula (XXIII) según el procedimiento descrito en Synthesis, 2006, 14, 2319-2322.

FARMACOLOGÍA

Los compuestos proporcionados en esta invención son moduladores alostéricos positivos de receptores

metabotrópicos de glutamato, en particular son moduladores alostéricos positivos de mGluR5. Los compuestos de la presente invención no parecen unirse al sitio de reconocimiento de glutamato, el sitio de ligando ortostérico, sino más bien a un sitio alostérico. En presencia de glutamato o un agonista de mGluR5, los compuestos de esta invención aumentan la respuesta de mGluR5. Se espera que los compuestos proporcionados en esta invención tengan su efecto en mGluR5 en virtud de su capacidad de aumentar la respuesta de tales receptores a glutamato o agonistas de mGluR5, potenciando la respuesta del receptor.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "tratamiento" se refiera a todos los procedimientos, en los que puede haber una ralentización, interrupción, parada o detención de la progresión de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

Por tanto, la presente invención se refiere a un compuesto, según la presente invención, las formas estereoisoméricas del mismo y los solvatos y las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso como medicina o para su uso como medicamento.

La invención también se refiere al uso de un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y los solvatos y las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables del mismo, o una composición farmacéutica según la invención para la fabricación de un medicamento, así como al uso de un compuesto según la invención o una composición farmacéutica según la invención para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir, en particular tratar, un estado en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR5, en particular moduladores alostéricos positivos del mismo.

La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y los solvatos y las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables del mismo, o una composición farmacéutica según la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de, en particular el tratamiento de, un estado en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR5, en particular moduladores alostéricos positivos del mismo.

La presente invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y los solvatos y las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables del mismo, o una composición farmacéutica según la invención para su uso en el tratamiento, la prevención, la mejora, el control o la reducción del riesgo de presentar diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de glutamato en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos positivos de mGluR5.

Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y los solvatos y las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables del mismo, o una composición farmacéutica según la invención para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de presentar diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de glutamato en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos positivos de mGluR5.

La presente invención también se refiere a un compuesto según la presente invención o a una composición farmacéutica según la invención para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir, en particular tratar, un estado en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR5, en particular moduladores alostéricos positivos del mismo. La presente invención también se refiere a un compuesto según la presente invención o a una composición farmacéutica según la invención para tratar o prevenir, en particular tratar, un estado en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR5, en particular moduladores alostéricos positivos del mismo.

Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto según la invención o una composición farmacéutica según la invención para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de presentar diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de glutamato en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos positivos de mGluR5.

Cuando se dice que la invención se refiere al uso de un compuesto o una composición según la invención para la fabricación de un medicamento para, por ejemplo, el tratamiento de un mamífero, se entiende que tal uso debe interpretarse en ciertas jurisdicciones como un método de, por ejemplo, tratamiento de un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento, por ejemplo, una cantidad eficaz de un compuesto o una composición según la invención.

En particular, los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de glutamato, incluyen uno o más de los siguientes estados o enfermedades: trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como, por ejemplo, déficits cerebrales posterior a revascularización y derivación quirúrgica cardíaca, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, traumatismo de médula espinal, traumatismo craneal, 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 cefalea migrañosa), incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, abstinencia de sustancias (incluyendo sustancias tales como, por ejemplo, opiáceos, nicotina, productos derivados del tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia (incluyendo síntomas positivos, negativos y cognitivos de la misma), ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno obsesivo-compulsivo), trastornos del estado de ánimo (incluyendo depresión, manía, trastornos bipolares), neuralgia del trigémino, hipoacusia, acúfenos, degeneración macular del ojo, vómitos, 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 por déficit de atención con hiperactividad y trastorno de conducta.

En particular, el estado o la 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 infantiles, trastornos cognitivos, neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia.

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

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

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

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

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

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

Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es migraña.

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

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

Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo seleccionado del grupo de delirio, delirio persistente inducido por sustancias, demencia, demencia debida a enfermedad por VIH, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Parkinson, demencia del tipo de Alzheimer, demencia persistente inducida por sustancias y alteración cognitiva leve.

De los trastornos mencionados anteriormente, son de particular importancia el tratamiento de esquizofrenia y demencia.

Actualmente, la cuarta edición del Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV, Manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales) de la Asociación Americana de Psiquiatría proporciona una herramienta de diagnóstico para la identificación de los trastornos descritos en el presente documento. El experto en

la técnica reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en el presente documento, y que éstos evolucionan con los avances médicos y científicos.

5 Por tanto, la invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y los solvatos y las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento.

10 La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y los solvatos y las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso para tratar una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento.

15 La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y los solvatos y las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables del mismo, para el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento.

20 La invención también se refiere al uso de un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y los solvatos y las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de uno cualquiera de los estados patológicos mencionados anteriormente en el presente documento.

25 La invención también se refiere al uso de un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y los solvatos y las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de uno cualquiera de los estados patológicos mencionados anteriormente en el presente documento.

30 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a mamíferos, preferiblemente seres humanos, para el tratamiento o la prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento.

35 En vista de la utilidad de los compuestos 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 anteriormente en el presente documento, y un método de prevención en animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento.

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 estereoisomérica de la misma y un solvato o sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

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

50 Un experto en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de los PAM de la presente invención es la cantidad suficiente para modular la actividad de mGluR5 y que esta cantidad varía entre otros, dependiendo del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica y el estado del paciente. Generalmente, se determinará caso por caso una cantidad de PAM que va a administrarse como agente terapéutico para tratar enfermedades en las que la modulación de mGluR5 es beneficiosa, tales como los trastornos descritos en el presente documento, por un médico encargado.

55 Generalmente, 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 hasta 200 μ M, y más habitualmente de 5 nM hasta 50 μ M. Para obtener estas concentraciones de tratamiento, probablemente se administrará a un paciente que necesita tratamiento una cantidad eficaz terapéutica diaria de aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 2,5 mg/kg de peso corporal, incluso más preferiblemente de desde aproximadamente 0,05 mg/kg hasta aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto según la presente invención, también denominado en el presente documento el principio activo, que se requiere para lograr un efecto terapéuticamente variará, por supuesto de un caso a otro, con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor, y el trastorno o la enfermedad particular que vaya a tratarse. Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un

régimen de entre una y cuatro ingestiones al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos según la invención se formulan preferiblemente antes de la admisión. Tal como se describió a continuación en el presente documento, se preparan formulaciones farmacéuticas adecuadas mediante procedimientos conocidos usando componentes bien conocidos y fácilmente disponibles.

5 Debido a que tales moduladores alostéricos positivos de mGluR5, incluyendo compuestos de fórmula (I), potencian la respuesta de mGluR5 a glutamato, es una ventaja que los métodos presentes utilicen glutamato endógeno.

10 Debido a que los moduladores alostéricos positivos de mGluR5, incluyendo compuestos de fórmula (I), potencian la respuesta de mGluR5 a agonistas, se entiende que la presente invención se extiende al tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de glutamato, tales como por ejemplo los mencionados anteriormente en el presente documento, administrando una cantidad eficaz de un modulador alostérico positivo de mGluR5, incluyendo compuestos de fórmula (I), en combinación con un agonista de mGluR5.

15 Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con uno o más de otros fármacos en el tratamiento, la prevención, el control, la mejora o la reducción del riesgo de presentar enfermedades o estados para los que pueden tener utilidad los compuestos de fórmula (I) o los otros fármacos, en los que la combinación de los fármacos juntos son más seguros o más eficaces que cualquier fármaco por separado.

20 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar enfermedades en las que la modulación del receptor mGluR5 es beneficiosa, tales como los trastornos descritos en el presente documento. Aunque es posible que el principio activo se administre solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención, en particular un compuesto según la fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo. El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás componentes de la composición y no ser perjudicial para los receptores del mismo

Los compuestos según la invención, en particular los compuestos según la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los solvatos y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos puede formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas composiciones empleadas habitualmente para administrar fármacos sistémicamente.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia, por ejemplo, usando métodos tales como los descritos en Gennaro *et al.* Remington's Pharmaceutical Sciences (18^a ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente la Parte 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture (preparaciones farmacéuticas y su fabricación)). Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal, como principio activo en mezcla íntima con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, pudiendo el portador o diluyente adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para la administración por vía oral, por vía rectal, por vía percutánea, mediante inyección por vía parenteral o por inhalación. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse 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 portadores sólidos tales como, por ejemplo, almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad en la administración, se prefiere la administración oral, y los comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación orales más ventajosas en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque otros componentes, por ejemplo tensioactivos, pueden incluirse para ayudar en la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida que pretenden convertirse, poco antes de usarse, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente que potencia la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, no introduciendo los aditivos 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 pueden administrarse de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una pipeta para la aplicación en la piel (*spot-on*), como una pomada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria tal como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutica deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, paquetes de polvos, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos.

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

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

La dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto de fórmula (I) particular usado, el estado particular que vaya a tratarse, la gravedad del estado que vaya a tratarse, la edad, el peso, el sexo, el grado del trastorno y el estado físico general del paciente particular así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, tal como conocen bien los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad eficaz diaria puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

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

La cantidad de un compuesto de fórmula (I) que puede combinarse con un material portador para producir una única forma de dosificación variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero y el modo de administración particular. Sin embargo, como guía general, las dosis unitarias adecuadas para los compuestos de la presente invención pueden contener, por ejemplo, preferiblemente entre 0,1 mg y aproximadamente 1000 mg del compuesto activo. Una dosis unitaria preferida está entre 1 mg y aproximadamente 500 mg. Una dosis unitaria más preferida está entre 1 mg y aproximadamente 300 mg. Una dosis unitaria incluso más preferida está entre 1 mg y aproximadamente 100 mg. Tales dosis unitarias pueden administrarse más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 ó 6 veces al día, pero preferiblemente 1 ó 2 veces al día, de modo que la dosificación total para un adulto de 70 kg está en el intervalo de 0,001 a aproximadamente 15 mg por kg de peso del sujeto por administración. Una dosificación preferida es de 0,01 a aproximadamente 1,5 mg por kg de peso del sujeto por administración, y tal terapia puede extenderse durante varias semanas o meses, y en algunos casos, años. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del individuo que esté tratándose; el tiempo y la vía de administración; la tasa de excreción; otros fármacos que se han administrado previamente; y la gravedad de la enfermedad particular que esté sometiéndose a terapia, tal como entienden bien los expertos en el área.

Una dosificación típica puede ser una de 1 mg a aproximadamente 100 mg de comprimido o de 1 mg a aproximadamente 300 mg tomados una vez al día, o, múltiples veces al día, o una cápsula o un comprimido de liberación controlada tomados una vez al día y que contienen un contenido proporcionalmente mayor de principio activo. El efecto de liberación controlada puede obtenerse mediante materiales para cápsula que se disuelven a valores de pH diferentes, mediante cápsulas que se liberan lentamente por presión osmótica, o mediante cualquier otro medio conocido de liberación controlada.

Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos tal como resultará evidente para los expertos en la técnica. Además, se observa que el médico clínico o que trata sabrá cómo y cuándo iniciar, interrumpir, ajustar o poner fin la terapia junto con la respuesta del paciente individual.

Tal como se mencionó ya, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos según la invención y uno o más de otros fármacos en el tratamiento, la prevención, el control, la mejora o la reducción del riesgo de presentar enfermedades o estados para los que pueden tener utilidad los compuestos de fórmula (I) o los otros fármacos así como al uso de una composición de este tipo para la fabricación de un medicamento. También se contempla el uso de una composición de este tipo para la fabricación de un medicamento

en el tratamiento, la prevención, el control, la mejora o la reducción del riesgo de presentar enfermedades o estados para los que pueden tener utilidad los compuestos de fórmula (I) o los otros fármacos. La presente invención también se refiere a una combinación de un compuesto según la presente invención y un agonista ortostérico de mGluR5. La presente invención también se refiere a una combinación de este tipo para su uso como una medicina.

5 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 mGluR5, como una preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de un estado en un mamífero, incluyendo un ser humano, tal como por ejemplo un estado mencionado anteriormente en el presente documento, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR5, en particular moduladores alostéricos positivos de mGluR5. Los diferentes fármacos de una combinación o producto de este tipo pueden combinarse en una preparación única junto con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, o cada uno puede estar presente en una preparación separada junto con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

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

Parte experimental

Se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de esta invención en los siguientes ejemplos. A menos que se indique lo contrario, todos materiales de partida se obtuvieron a partir de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

A continuación en el presente documento, el término 'THF' significa tetrahidrofurano, 'DMF' significa N,N-dimetilformamida, 'DCM' significa diclorometano, 'ACN' significa acetonitrilo, 'AcOEt' significa acetato de etilo, 'AcOH' significa ácido acético, 'EtOH' significa etanol, 'MeOH' significa metanol, 'RP' significa fase inversa.

Se realizaron las reacciones asistidas por microondas en un reactor unimodal: reactor de microondas Initiator™ Sixty EXP (Biotage AB), o en un reactor multimodal: MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.).

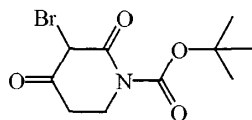
30 Se llevó a cabo la cromatografía en capa fina (CCF) sobre placas de gel de sílice 60 F254 (Merck) usando disolventes de calidad para reactivo. Se realizó cromatografía en columna ultrarrápida automatizada usando cartuchos listos para conectar de Merck, sobre gel de sílice irregular, de tamaño de partícula de 15-40 µm (columnas ultrarrápidas desechables de fase normal) en un sistema SPOT o LAFLASH de Armen Instrument. Isolute® SCX2 es un cartucho con sorbente basado en sílice con un grupo funcional ácido propilsulfónico unido químicamente.

A. PREPARACIÓN DE LOS PRODUCTOS INTERMEDIOS

Ejemplo A1

40

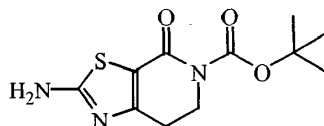
Preparación del producto intermedio 1



45 A una mezcla de éster terc-butilico de ácido 2,4-dioxo-piperidin-1-carboxílico (40 g, 187,58 mmol) en tetracloruro de carbono (500 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (33,38 g, 187,58 mmol) en porciones manteniendo la temperatura de reacción en el intervalo de 10°C-15°C. Se agitó adicionalmente la mezcla a 10°C-15°C durante 2 horas. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se evaporaron los disolventes a vacío. Se disolvió el residuo así obtenido en AcOEt y se lavó con H₂O. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporaron los disolventes a vacío para proporcionar 30 g (55%) de producto intermedio racémico 1 que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo A2

Preparación del producto intermedio 2

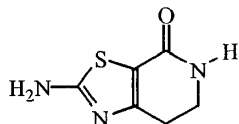


Se calentó una mezcla de producto intermedio 1 (25 g, 85,6 mmol), tiourea (6,5 g, 85,6 mmol) y NaHCO₃ (7,2 g,

85,6 mmol) en EtOH (400 ml) a 80°C durante 2,5 horas. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se separaron los sólidos por filtración. Se evaporó el filtrado a vacío para dar un residuo que se cristalizó en EtOH. Se separaron por filtración los cristales de color amarillo así obtenidos y se secaron para proporcionar 15 g (66%) de producto intermedio 2.

Ejemplo A3

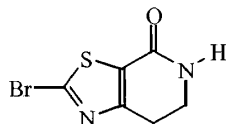
Preparación del producto intermedio 3



Se agitó una disolución de producto intermedio 2 (15 g, 55,6 mmol) en una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (100 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar 10 g (95%) de producto intermedio 3 como un polvo de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo A4

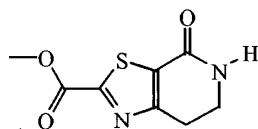
Preparación del producto intermedio 4



Se agitó una mezcla de producto intermedio 3 (8 g, 39,8 mmol), bromuro de cobre (II) (10,43 g, 46,68 mmol) y 3-metil-1-nitrosooxi-butano (6,8 g, 58,35 mmol) en ACN (100 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se evaporó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo así obtenido en AcOEt y se lavó con H₂O. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporaron los disolventes a vacío para proporcionar 5 g (55%) de producto intermedio 4 que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo A5

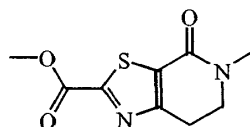
Preparación del producto intermedio 5



Se añadió una mezcla de trietilamina (17,2 g, 170 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro-paladio (II) (2,0 g, 2,7 mmol) en THF (300 ml) a una disolución de producto intermedio 4 (7,5 g, 23,6 mmol) en MeOH (300 ml). Se agitó la mezcla a 50°C durante la noche bajo una atmósfera de CO (2,5 MPa). Se enfrió la mezcla de reacción, se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM en MeOH 100/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron los disolventes a vacío para proporcionar un sólido de color amarillo que se cristalizó en AcOEt para proporcionar 4,5 g (21%) de producto intermedio 5.

Ejemplo A6

Preparación del producto intermedio 6



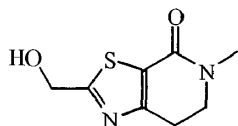
Se añadió yodometano (4,4 ml, 70,68 mmol) a una suspensión de producto intermedio 5 (10 g, 47,12 mmol) y Cs₂CO₃ (23 g, 70,68 mmol) en DMF (118 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 60 horas bajo nitrógeno. Se diluyó la mezcla de reacción con H₂O y se extrajo con AcOEt. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporaron los disolventes a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; AcOEt en DCM de 0/100 a 50/50). Se recogieron las fracciones deseadas y se

evaporaron los disolventes a vacío para proporcionar el producto intermedio 6 (4,46 g, 42%) como un sólido oleoso de color marrón pálido.

Ejemplo A7

5

Preparación del producto intermedio 7

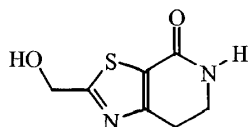


- 10 Se añadió borohidruro de sodio (0,15 g, 4,0 mmol) a una disolución con agitación de producto intermedio 6 (0,65 g, 2,87 mmol) en THF (8,8 ml) y MeOH (8,8 ml). Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos en un tubo sellado bajo nitrógeno y entonces se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporaron los disolventes a vacío. Se acidificó la fase acuosa con una disolución 3 N de HCl y se extrajo con DCM. Se combinaron las dos fases orgánicas, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron los disolventes a vacío.
- 15 Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; MeOH en de AcOEt de 0/100 a 20/80). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron los disolventes a vacío para proporcionar el producto intermedio 7 (0,59 g, 99%) como un aceite de color oscuro.

Ejemplo A8

20

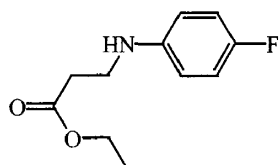
Preparación del producto intermedio 8



- 25 Se preparó el producto intermedio 8 según el procedimiento sintético descrito en el ejemplo A7, a partir del producto intermedio 5.

Ejemplo A9

Preparación del producto intermedio 9

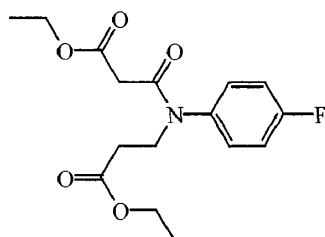


- 35 A una disolución de 4-fluoroanilina (11,5 ml, 121,4 mmol) en AcOH (7 ml) se le añadió acrilato de etilo (15,85 ml, 145,68 mmol). Se agitó la mezcla a 90°C durante 18 horas en un tubo sellado. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y entonces se vertió sobre agua enfriada, se basificó mediante la adición de una disolución al 10% de Na₂CO₃ y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporaron los disolventes a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; AcOEt en heptano de 0/100 a 10/90). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron los disolventes a vacío para proporcionar 24,6 g (66%) de producto intermedio 9.
- 40

Ejemplo A10

Preparación del producto intermedio 10

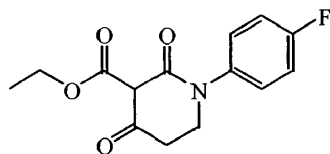
45



A una disolución de producto intermedio 9 (10 g, 47,34 mmol) en DCM (10 ml), se le añadieron cloruro de etilmalonilo (7,88 ml, 61,54 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (16,49 ml, 94,68 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y entonces se diluyó con DCM adicional y se lavó con una disolución saturada de NH_4Cl . Se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; AcOEt en heptano de 0/100 a 20/80). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron los disolventes a vacío para proporcionar 11 g (71%) de producto intermedio 10 como un aceite de color anaranjado.

Ejemplo A11

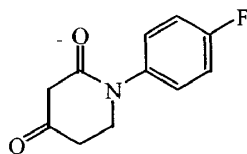
Preparación del producto intermedio 11



Se agitó una mezcla de producto intermedio 10 (6,27 g, 19,27 mmol) en una disolución al 21% de etóxido de sodio en EtOH (14,39 ml, 38,55 mmol) a 85°C durante 16 horas. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió el residuo entre AcOEt y H_2O . Se separó la fase acuosa, se acidificó mediante la adición de disolución de HCl 1 N y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar 5 g (93%) de producto intermedio 11 usado en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Ejemplo A12

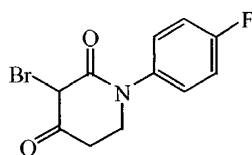
Preparación del producto intermedio 12



Se agitó una disolución de producto intermedio 11 (7,5 g, 26,86 mmol) en una mezcla de AcOH (0,6 ml) y H_2O (59,4 ml) a 90°C durante 16 horas. Se secó la mezcla de reacción (MgSO_4), se filtró y se evaporaron los disolventes a vacío para proporcionar 5,5 g (99%) de producto intermedio 12 que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Ejemplo A13

Preparación del producto intermedio 13

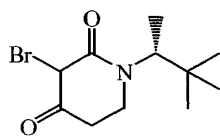


A una disolución de producto intermedio 12 (5,5 g, 26,54 mmol) en DCM (60 ml) a 0°C, se le añadió N-bromosuccinimida (5,2 g, 29,2 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar 7,7 g (> 100%) de producto intermedio 13 usado en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Se prepararon los siguientes productos intermedios según los procedimientos sintéticos descritos en los ejemplos A9-A13

Ejemplo A14

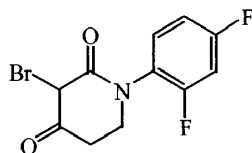
Preparación del producto intermedio 14



A partir de (R)-(-)-3,3-dimetil-2-butilamina y acrilato de etilo.

5 Ejemplo A15

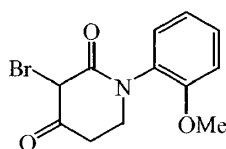
Preparación del producto intermedio 15



10 A partir de 2,4-fluoroanilina y acrilato de etilo.

Ejemplo A16

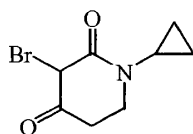
15 Preparación del producto intermedio 16



20 A partir de 2-metoxianilina y acrilato de etilo.

Ejemplo A17

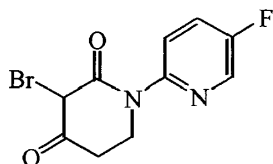
Preparación del producto intermedio 17



25 A partir de ciclopropilamina y acrilato de etilo.

Ejemplo A18

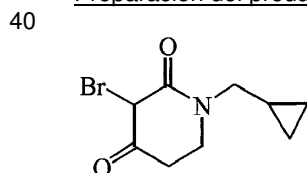
30 Preparación del producto intermedio 18



35 A partir de 2-amino-5-fluoropiridina y acrilato de etilo.

Ejemplo A19

Preparación del producto intermedio 19

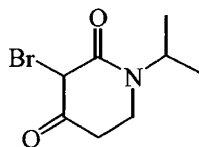


A partir de ciclopropiletilamina y acrilato de etilo

Ejemplo A20

5

Preparación del producto intermedio 20

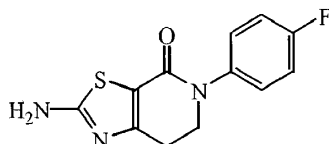


10 A partir de isopropilamina y acrilato de etilo

Ejemplo A21

Preparación del producto intermedio 21

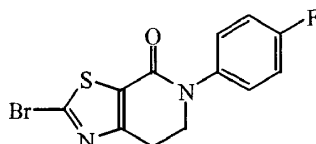
15



20 Se calentó una mezcla de producto intermedio 13 (4,14 g, 14,48 mmol), tiourea (1,1 g, 14,48 mmol) y NaHCO_3 (1,22 g, 14,48 mmol) en EtOH (60 ml) a 80°C durante 1 hora. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se separaron los sólidos por filtración. Se evaporó el filtrado a vacío para proporcionar 3,1 g (81%) de producto intermedio 21 usado en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Ejemplo A22

Preparación del producto intermedio 22

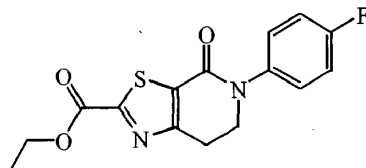


30 Se agitó una mezcla de producto intermedio 21 (3 g, 11,39 mmol), bromuro de cobre (II) (3,05 g, 13,67 mmol) y 3-metil-1-nitrosooxi-butano (2,3 ml, 17,09 mmol) en ACN (80 ml) a temperatura ambiente durante 45 minutos. Entonces se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se repartió el residuo así obtenido entre AcOEt y H_2O . Se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; AcOEt en heptano de 0/100 a 30/70). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron los disolventes a vacío para proporcionar 1,2 g (32%) de producto intermedio 22 como un sólido de color blanco.

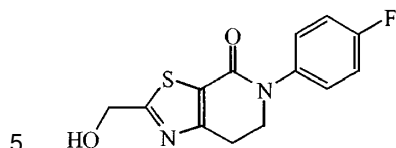
Ejemplo A23

Preparación del producto intermedio 23

40

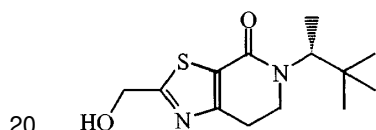


45 Se agitó una mezcla de producto intermedio 13 (11,8 g, 41,3 mmol), tiooxamato de etilo (5,5 g, 41,3 mmol) y NaHCO_3 (8,7 g, 82 mmol) en EtOH (400 ml) a 80°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; AcOEt en éter de petróleo de 10/1 a 2/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron los disolventes a vacío para proporcionar 2 g (15%) de producto intermedio 23.

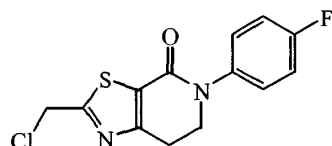
Ejemplo A24Preparación del producto intermedio 24

Se añadió borohidruro de sodio (0,7 g, 18,7 mmol) a una disolución de producto intermedio 23 (2 g, 6,3 mmol) en MeOH (50 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, se extinguió con H₂O y se extrajo con AcOEt. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporaron los disolventes a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; AcOEt en éter de petróleo de 4/1 a 1/2). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron los disolventes a vacío para proporcionar 1 g (53%) de producto intermedio 24 como un sólido.

Se preparó el siguiente producto intermedio según el procedimiento sintético descrito en el ejemplo A21-A24:

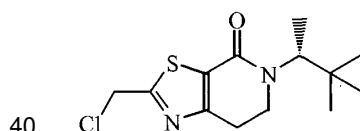
Ejemplo A25Preparación del producto intermedio 25

A partir del producto intermedio 14.

Ejemplo A26Preparación del producto intermedio 26

Se añadió el producto intermedio 24 (1 g, 3,6 mmol) a una mezcla de cloruro de tionilo (10 ml) y DCM (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporaron los disolventes a vacío para proporcionar 1 g (100%) de producto intermedio 26 que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

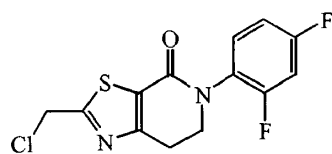
Se preparó el siguiente producto intermedio según el procedimiento sintético descrito en el ejemplo A26.

Ejemplo A27Preparación del producto intermedio 27

A partir del producto intermedio A25.

Se prepararon los siguientes productos intermedios según los procedimientos sintéticos descritos en los ejemplos A21-A24, A26.

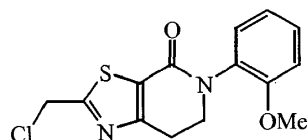
Ejemplo A28Preparación del producto intermedio 28



A partir del producto intermedio 15.

5 Ejemplo A29

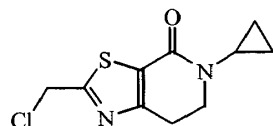
Preparación del producto intermedio 29



A partir del producto intermedio 16.

Ejemplo A30

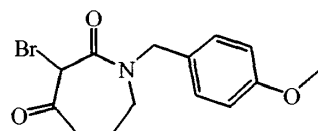
15 Preparación del producto intermedio 30



A partir del producto intermedio 17.

Ejemplo A31

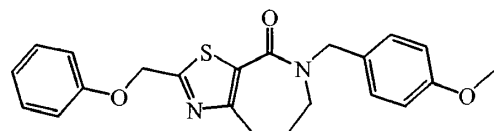
Preparación del producto intermedio 31



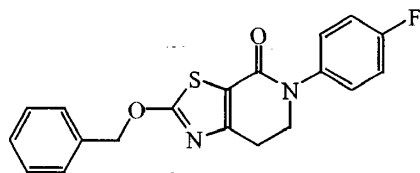
Se añadió N-bromosuccinimida (2,88 g, 16,17 mmol) en porciones a una disolución con agitación de 1-(4-metoxibencil)-azepano-2,4-diona (preparada según el procedimiento descrito en Synthesis, 2006, 14, 2319-2322, 4,0 g, 16,17 mmol) y NaHSO₄·H₂O (0,67 g, 4,85 mmol) en THF anhidro (80 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 horas y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar 8 g (91%, puro al 60%) de producto intermedio 31 como un aceite viscoso de color naranja que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo A32

Preparación del producto intermedio 32



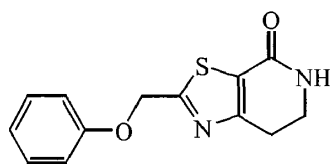
Se agitó una mezcla de producto intermedio 31 (0,78 g, 2,38 mmol) y 2-fenoxitioacetamida (0,36 g, 2,14 mmol) en DMF (12,5 ml) a temperatura ambiente durante 15 minutos. Entonces se añadió NaHCO₃ (0,32 g, 3,81 mmol) y se agitó la reacción a 100°C durante 30 minutos. Se diluyó la reacción con H₂O y se extrajo con AcOEt. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporaron los disolventes a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM en heptano de 0/100 a 100/0). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron los disolventes a vacío para proporcionar 58 g (62%) de producto intermedio 32 como un aceite de color naranja.

B. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS FINALESEjemplo B15 Preparación del compuesto 1

10 Se añadió alcohol bencílico (0,38 ml, 3,67 mmol) gota a gota a una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceites minerales (0,183 g, 4,58 mmol) en THF (12 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos y entonces se añadió el producto intermedio 22 (1 g, 3,06 mmol). Se agitó la mezcla a 120°C durante 25 minutos en un tubo sellado bajo irradiación de microondas. Se repartió la mezcla entre DCM y H₂O. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; AcOEt en DCM en heptano de 0/0/100 a 10/10/80). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a vacío para proporcionar 0,68 g (63%) del compuesto 1 como un sólido de color blanco. C₁₉H₁₅FN₂O₂S ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,08 (t, J=6,9 Hz, 2 H), 4,01 (t, J=6,9 Hz, 2 H), 5,49 (s, 2 H), 7,08 (t, J=8,7 Hz, 2 H), 7,29 (dd, J=9,0, 4,9 Hz, 2 H), 7,34 - 7,54 (m, 5 H).

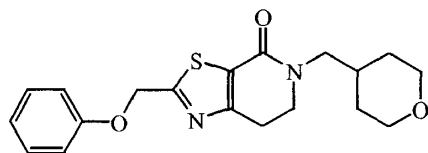
Ejemplo B2

20

Preparación del compuesto 2

25 Se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (3,0 g, 13,0 mmol) a una disolución con agitación de producto intermedio 8 (2,0 g, 10,8 mmol), fenol (1,20 g, 13,0 mmol) y trifenilfosfina (3,4 g, 13,0 mmol) en THF (31 ml) en un tubo sellado y bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla a 120°C durante 20 minutos bajo irradiación de microondas y entonces se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución 7 M de amoníaco en metanol en DCM de 0/100 a 5/95). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron los disolventes a vacío para proporcionar (1,82 g, rendimiento del 64%, puro al 69%). Se volvió a purificar parte del producto (0,14 g) mediante HPLC (elución en gradiente: TFA al 0,1% en ACN/TFA al 0,1% en H₂O). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron los disolventes a vacío para proporcionar el compuesto 2 (51 mg) como un sólido de color blanco. C₁₃H₁₂N₂O₂S ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,12 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 3,69 (td, J=7,1, 2,8 Hz, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 5,96 (s. a., 1 H), 6,96 - 7,07 (m, 3 H), 7,28 - 7,43 (m, 2 H).

35

Ejemplo B3Preparación del compuesto 3

40

Se añadió una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceites minerales (0,034 g, 0,86 mmol) a una disolución del compuesto 2 (0,15 g, 0,57 mmol) en DMF (2,5 ml) a 0°C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces se añadió 4-(bromometil)tetrahidropirano (0,15 g, 0,57 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó con H₂O y se extrajo con AcOEt. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporaron los disolventes a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; disolución 7 M de amoníaco en MeOH en DCM de 0/100 a 4/96). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron los disolventes a vacío. Se trituró el producto obtenido con DIPE y se volvió a purificar mediante RP-HPLC (del 80% de disolución con pH 9 en H₂O de NH₄CO₃H al 0,1%/NH₄OH, el 20% de ACN, al 0% de disolución con pH 9 en H₂O de NH₄CO₃H al 0,1%/NH₄OH, el 100% de ACN) para proporcionar el compuesto 3 (0,027 g, rendimiento del 13%) como un sólido de color blanco. C₁₉H₂₂N₂O₃S ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,34

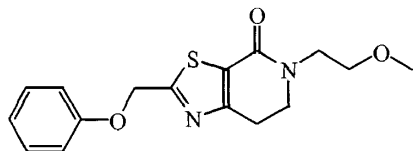
50

- 1,48 (m, 2 H), 1,59 - 1,68 (m, 2 H), 1,90 - 2,04 (m, 1 H), 3,11 (t, J=7,0 Hz, 2 H), 3,32 - 3,42 (m, 2 H), 3,40 (d, J=7,4 Hz, 2 H), 3,69 (t, J=7,0 Hz, 2 H), 3,94 - 4,03 (m, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 6,97 - 7,05 (m, 3 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H).

Ejemplo B4

5

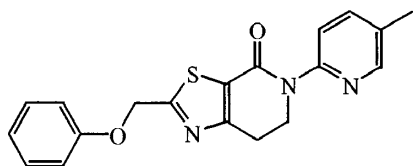
Preparación del compuesto 4



- 10 Se añadió 2-bromoetil metil éter (0,081 ml, 0,86 mmol) a una suspensión del compuesto 2 (0,15 g, 0,57 mmol) y Cs_2CO_3 (0,28 g, 0,86 mmol) en DMF (2,5 ml) y entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas bajo nitrógeno. Entonces se agitó la mezcla a 100°C durante 1 hora, se diluyó con H_2O y se extrajo con AcOEt. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporaron los disolventes a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; AcOEt en DCM de 0/100 a 50/50). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron los disolventes a vacío. Se trituró el producto con DIPE para proporcionar el compuesto 4 (0,09 g, rendimiento del 49%) como un sólido de color amarillo.
- 15 $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,10 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 3,60 (t, J=5,2 Hz, 2 H), 3,69 (t, J=5,2 Hz, 2 H), 3,78 (t, J=7,2 Hz, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 6,97 - 7,04 (m, 3 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H).

Ejemplo B5

Preparación del compuesto 5



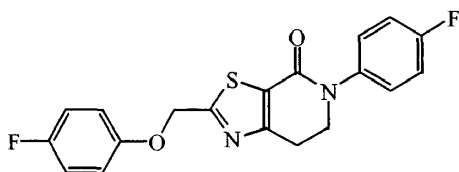
25

- Se añadió K_2CO_3 (0,16 g, 1,15 mmol) a una suspensión con agitación del compuesto 2 (0,15 g, 0,57 mmol), 2-bromo-5-metilpiridina (0,10 g, 0,57 mmol), yoduro de cobre (I) (0,022 g, 0,11 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (0,037 ml, 0,34 mmol) en tolueno (3 ml) en un tubo sellado y bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla a 120°C durante 16 horas, se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas, se lavó con AcOEt y se evaporó el filtrado a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; AcOEt en DCM de 0/100 a 100/0). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron los disolventes a vacío. Se volvió a purificar el producto mediante cromatografía de intercambio iónico usando un cartucho Isolute® SCX2 eluyendo con disolución de amoníaco 7 M en MeOH. Entonces se volvió a purificar el producto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; AcOEt en DCM de 0/100 a 50/50). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante RP-HPLC (gradiente de desde el 80% de disolución con pH 9 en H_2O de $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}$ al 0,1%/NH₄OH, el 20% de ACN, hasta el 0% de disolución con pH 9 en H_2O de $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}$ al 0,1%/NH₄OH, el 100% de ACN) para proporcionar el compuesto 6 (16 mg, rendimiento del 8%) como un sólido de color blanco. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,33 (s, 3 H), 3,22 (t, J=6,8 Hz, 2 H), 4,42 (t, J=6,8 Hz, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 6,99 - 7,07 (m, 3 H), 7,29 - 7,37 (m, 2 H), 7,53 (ddd, J=8,3, 2,3, 0,5 Hz, 1 H), 7,75 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 8,23 - 8,27 (m, 1 H).
- 30
- 35
- 40

Ejemplo B6

Preparación del compuesto 6

45

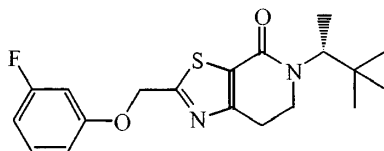


- Se añadió 4-fluorofenol (0,15 g, 1,30 mmol) a una disolución con agitación del producto intermedio 26 (0,33 g, 1,34 mmol) y K_2CO_3 (0,41 g, 3,0 mmol) en DMF (40 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 día, se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante RP-HPLC (elución en gradiente: TFA al 0,1% en ACN/TFA al 0,1% en H_2O). Se recogieron las fracciones deseadas, se lavaron con una
- 50

disolución saturada de NaHCO_3 y se extrajeron con AcOEt . Se separaron las fases orgánicas combinadas, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron los disolventes a vacío para proporcionar el compuesto 6 (74 mg, rendimiento del 20%) como un sólido. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,25 (t, $J=6,7$ Hz, 2 H), 4,07 (t, $J=6,8$ Hz, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 6,85 - 7,05 (m, 4 H), 7,09 (t. a., $J=8,4$, 8,4 Hz, 2 H), 7,26 - 7,35 (m, 2 H).

Ejemplo B7

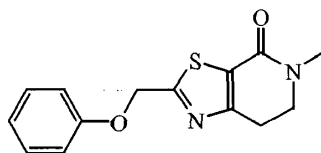
Preparación del compuesto 7



Se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,4 g, 2,2 mmol) a una disolución con agitación de trifenilfosfina (0,54 g, 2,1 mmol) en THF (10 ml) bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos seguido por la adición del producto intermedio 25 (0,3 g, 1,1 mmol) y 3-fluorofenol (0,3 g, 2,6 mmol), entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó el disolvente a vacío y se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; AcOEt en éter de petróleo de 1/15 a 1/10). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron los disolventes a vacío para proporcionar el compuesto 7 (0,065 g, rendimiento del 16%) como un sólido de color blanco. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (s, 9 H), 1,15 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 2,92 - 3,08 (m, 2 H), 3,58 (t, $J=6,7$ Hz, 2 H), 4,48 (q, $J=7,1$ Hz, 1 H), 5,48 (s, 2 H), 6,84 (td, $J=8,3$, 1,8 Hz, 1 H), 6,93 (dd, $J=8,4$, 1,9 Hz, 1 H), 7,00 (dt, $J=11,2$, 1,8 Hz, 1 H), 7,32 - 7,40 (m, 1 H).

Ejemplo B8

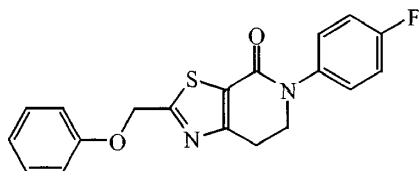
Preparación del compuesto 8



Se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (0,48 g, 2,12 mmol) a una disolución con agitación de trifenilfosfina (0,55 g, 2,12 mmol), producto intermedio 7 (0,35 g, 1,76 mmol) y fenol (0,2 g, 2,12 mmol), en THF (7,2 ml). Se agitó la mezcla a 0°C durante 5 minutos y entonces a temperatura ambiente durante 2 horas en un tubo sellado bajo nitrógeno. Entonces se añadieron de nuevo azodicarboxilato de di-terc-butilo (0,20 g, 0,42 mmol), trifenilfosfina (0,23 g, 0,42 mmol), fenol (0,08 g, 0,42 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 5 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el disolvente a vacío y se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; AcOEt en DCM de 0/100 a 40/60). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron los disolventes a vacío para proporcionar un producto que se trituró con DIPE para proporcionar el compuesto 8 (0,26 g, rendimiento del 53%) como un sólido de color blanco. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,10 (s, 3 H), 3,14 (t, $J=7,2$ Hz, 2 H), 3,67 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 6,96 - 7,05 (m, 3 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H).

Ejemplo B9

Preparación del compuesto 9

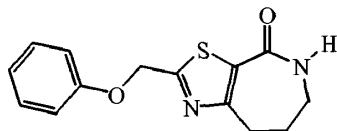


Se agitó una mezcla de producto intermedio 13 (0,41 g, 1,45 mmol) y 2-fenoxi-tioacetamida (0,22 g, 1,3 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de añadir NaHCO_3 (0,19 g, 2,3 mmol). Se agitó la mezcla a 100°C durante 30 minutos, se diluyó con AcOEt y se lavó con H_2O . Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el filtrado a vacío. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; AcOEt en DCM de 100/0 a 98/2). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a vacío para proporcionar el compuesto 9 (0,084 g, rendimiento del 16%) como un sólido de color blanco. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,26 (t, $J=6,9$ Hz, 2 H), 4,08 (t, $J=6,9$ Hz, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 6,98 - 7,06 (m, 3 H), 7,07

- 7,13 (m, 2 H), 7,28 - 7,36 (m, 4 H).

Ejemplo B10

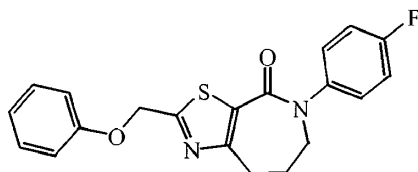
5 Preparación del compuesto 10



- 10 Se añadió una disolución de nitrato de amonio y cerio (IV) (1,08 g, 1,97 mmol) en H₂O (1,5 ml) a una disolución con agitación de producto intermedio 32 (0,22 g, 0,56 mmol) en ACN (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas y entonces se diluyó con H₂O y se extrajo con AcOEt. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporaron los disolventes a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; AcOEt en DCM de 0/100 a 100/0). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron los disolventes a vacío para proporcionar 0,081 g (52%) del compuesto 10 como un sólido de color blanco. C₁₄H₁₄N₂O₂S ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,12 - 2,22 (m, 2 H), 3,21 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 3,42 - 3,47 (m, 2 H), 5,27 (s, 2 H), 6,50 (s. a., 1 H), 6,96 - 7,04 (m, 3 H), 7,27 - 7,35 (m, 2 H).

Ejemplo B11

20 Preparación del compuesto 11

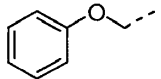
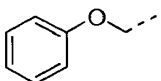
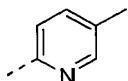
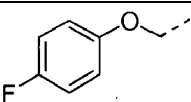
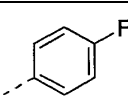
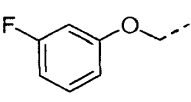
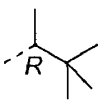
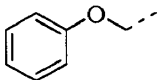
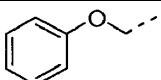
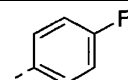
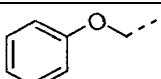
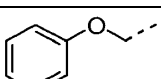
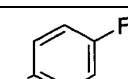
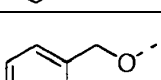
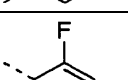
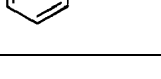
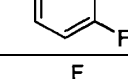
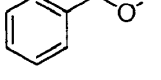
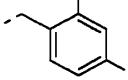
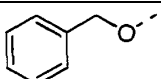
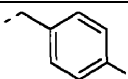
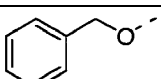
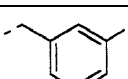
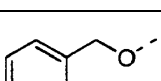
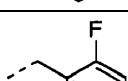
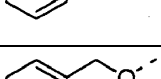
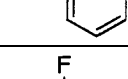
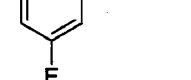
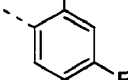


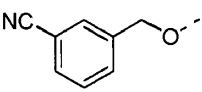
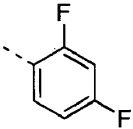
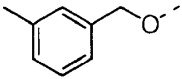
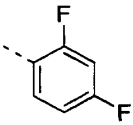
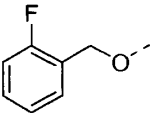
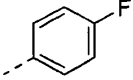
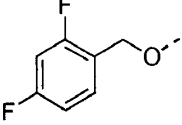
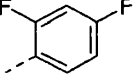
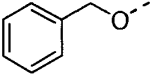
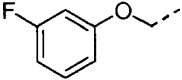
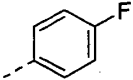
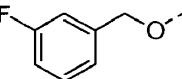
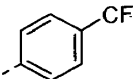
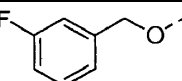
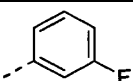
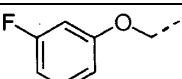
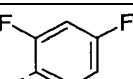
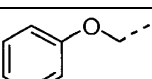
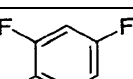
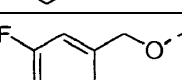
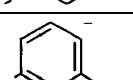
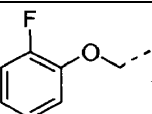
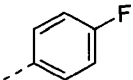
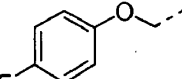
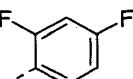
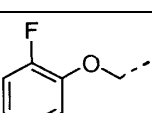
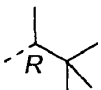
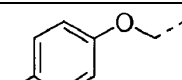
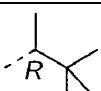
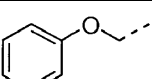
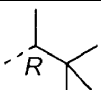
- 25 Se añadió K₂CO₃ (0,05 g, 0,36 mmol) a una suspensión con agitación del compuesto 10 (0,05 g, 0,18 mmol), 1-bromo-4-fluorobenceno (0,04 ml, 0,3 mmol), yoduro de cobre (I) (0,007 g, 0,036 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (0,017 ml, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) en un tubo sellado y bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla a 150°C durante 16 horas y entonces se extinguió con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporaron los disolventes a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; AcOEt en DCM de 0/100 a 20/80). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron los disolventes a vacío para proporcionar el compuesto 11 (34 mg, rendimiento del 50%) como un sólido de color amarillo. C₂₀H₁₇FN₂O₂S ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,28 - 2,35 (m, 2 H), 3,25 (t, J=6,9 Hz, 2 H), 3,85 - 3,90 (m, 2 H), 5,29 (s, 2 H), 6,98 - 7,04 (m, 3 H), 7,05 - 7,13 (m, 2 H), 7,21 - 7,27 (m, 2 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H).

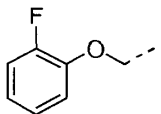
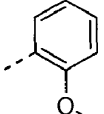
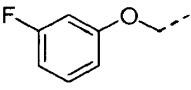
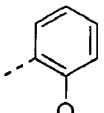
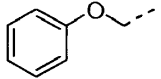
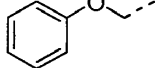
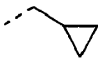
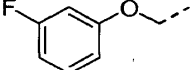
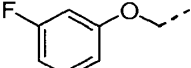
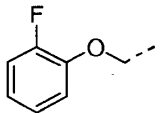
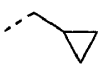
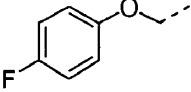
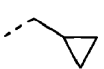
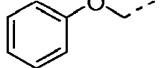
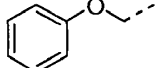
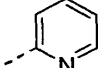
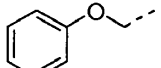
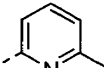
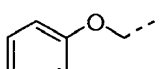
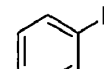
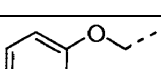
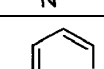
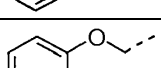
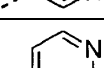
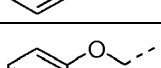
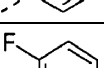
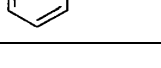
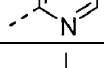
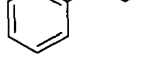
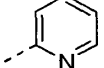
- 35 La tabla 1 indica los compuestos que se prepararon según los ejemplos anteriores.

Tabla 1

Co. n.º	Ej. n.º	n	---A-R ¹	---R ²	Datos de sal
1	B1	1			
2	B2	1		- H	
3	B3	1			

4	B4	1			
5	B5	1			
6	B6	1			
7	B7	1			
8	B8	1			
9	B9	1			
10	B10	2			
11	B11	2			
12	B1	1			
13	B4	1			
14	B4	1			
15	B4	1			
16	B4	1			
17	B1	1			
18	B1	1			
19	B1	1			

20	B1	1			
21	B1	1			
22	B1	1			
23	B1	1			
24	B3	1		$-\text{CH}_3$	
25	B9	1			
26	B1	1			
27	B1	1			
28	B9	1			
29	B9	1			
30	B1	1			
31	B6	1			
32	B6	1			
33	B6	1			
34	B6	1			
35	B6	1			

36	B6	1			
37	B6	1			
38	B3	2		--CH ₃	
39	B9	1			
40	B6	1			
41	B9	1			
42	B9	1			
43	B9	1			
44	B6	1			
45	B5	1			
46	B5	1			
47	B5	1			
48	B5	1			
49	B5	1			
50	B5	1			
51	B5	1			
52	B5	1			

53	B9	1			
54	B9	1			
55	B9	1			
56	B4	1			
57	B5	1			
58	B5	1			
59	B6	1			
60	B9	1			
61	B6	1			
62	B6	1			
63	B9	1			
64	B9	1			
65	B1	1			
66	B1	1			
67	B1	1			
68	B1	1			

69	B1	1		---H	Trifluoroacetato (.C ₂ HF ₃ O ₂)
70	B1	1		---H	Trifluoroacetato (.C ₂ HF ₃ O ₂)
71	B1	1		---H	Trifluoroacetato (.C ₂ HF ₃ O ₂)
72	B1	1		---H	
73	B1	1			
74	B1	1			
75	B1	1			
76	B1	1			
77	B1	1			
78	B1	1			
79	B1	1			
80	B1	1			
81	B1	1			

C. PARTE ANALÍTICA

CL-EM

5 Para la caracterización mediante CL-EM de los compuestos de la presente invención, se usaron los siguientes métodos.

Procedimiento general 1

10 Se realiza la medición mediante HPLC usando un módulo Agilent 1100 que comprende una bomba, un detector por red de diodos (DAD) (longitud de onda usada de 220 nm), y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se fraccionó el flujo de la columna en las series G1946C y G1956A de Agilent MSD. Se configuró el detector de EM con API-ES (ionización por electropulverización a presión atmosférica). Se adquirieron espectros de masas sólo en modo de ionización positivo o en modos positivos/negativos mediante barrido desde

15

100 hasta 1000 umas. La tensión de la aguja de capilar era de 2500 V para el modo de ionización positivo y de 3000 V para el modo de ionización negativo. La tensión de fragmentación era de 50 V. Se mantuvo la temperatura de gas de secado a 350°C a un flujo de 10 l/min.

5 Método A

Además del procedimiento general 1: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna de 50x2,0 mm y 5 µm YMC-Pack ODS-AQ con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usó un gradiente con dos fases móviles (A: agua con el 0,1% de TFA; B: ACN con el 0,05% de TFA) en una ejecución de 7,5 minutos en total. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 µl. La temperatura del horno era de 50°C.

Procedimiento general 2

Se realizó la medición mediante UPLC (cromatografía de líquidos de rendimiento ultra alto) usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende un organizador de muestreador, una bomba binaria con desgasificador, un horno de cuatro columnas, un detecto por red de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se usó un flujo de columna sin fraccionamiento para el detector de EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización doble ESCI (electropulverización combinada con ionización química a presión atmosférica). Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se adquirieron espectros de masas de baja resolución (detector SQD, cuadrupolo individual) en modos de ionización positivo/negativo mediante barrido desde 100 hasta 1000 en 0,1 segundos usando un retardo entre canales de 0,08 segundos. La tensión de aguja de capilar era de 3 kV. La tensión de cono era de 25 V para el modo de ionización positivo y de 30 V para el modo de ionización negativo. Se mantuvo la temperatura de la fuente a 140°C.

25 Método B

Además del procedimiento general 2: Se llevó a cabo UPLC de fase inversa en una columna BEH-C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) de Waters, con una velocidad de flujo de 1,0 ml/min., a 50°C sin fraccionamiento para el detector de EM. Se usó un gradiente con dos fases móviles (A: disolución de acetato de amonio 0,5 g/l + el 5% de ACN, B: ACN), en una ejecución de 5,0 minutos en total. Volumen de inyección de 0,5 ó 2,0 µl.

Puntos de fusión

Los valores son o bien valores pico o bien intervalos de fusión, y se obtienen con incertidumbres experimentales que están asociadas comúnmente con este método analítico.

DSC

Para varios compuestos, se determinaron los puntos de fusión (p.f.) con un DSC Diamond (PerkinElmer). Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de 10°C/minuto. La temperatura máxima era de 300°C. Los valores son valores pico.

WRS-2A

Para varios compuestos, se determinaron puntos de fusión (p.f.) con un aparato de determinación de punto de fusión WRS-2A (Shanghai Precision and Scientific Instrument Co. Ltd.). Se midieron los puntos de fusión con una velocidad de calentamiento lineal de 0,2-5,0°C/minuto. Los valores notificados son intervalos de fusión. La temperatura máxima era de 300°C (indicada por WRS-2A en la tabla 2)

Tabla 2: Datos analíticos - t_R significa tiempo de retención (en minutos), $[M+H]^+$ significa la masa protonada del compuesto, método se refiere al método usado para (CL)EM, n.d. significa no determinado.

Comp. n.º	t_R	$[M+H]^+$	Método	Punto de fusión
1	2,44	355	B	130°C
2	1,50	261	B	170,5°C
3	2,10	359	B	n.d.
4	1,90	319	B	82,6°C
5	2,73	352	B	n.d.
6	4,62	373	A	>280°C
7	4,97	362	A	87,2-87,8°C (WRS-2A)
8	1,76	275	B	141,5-142,4°C (WRS-2A)

ES 2 431 302 T3

9	6,57	355	A	163,3°C
10	1,62	275	B	n.d.
11	2,85	369	B	120,4°C
12	2,49	373	B	135°C (WRS-2A)
13	4,67	387	A	108-111,2°C (WRS-2A)
14	4,61	369	A	95,8-99,0°C (WRS-2A)
15	4,60	369	A	80,1-82,0°C (WRS-2A)
16	4,59	369	A	77,4-79,2°C (WRS-2A)
17	4,55	391	A	121,1-122,7°C (WRS-2A)
18	4,56	391	A	78,9-80,7°C (WRS-2A)
19	4,64	373	A	127,4-128,9°C(WRS-2A)
20	6,09	398	A	112,9°C (WRS-2A)
21	4,35	387	A	95,2-97,2°C (WRS-2A)
22	4,45	373	A	91,0-92,5°C(WRS-2A)
23	5,05	409	A	104,3-107,2°C (WRS-2A)
24	1,68	275	B	106,4°C
25	2,88	372	B	152,8°C
26	5,29	423	A	130,0-131,5°C (WRS-2A)
27	4,94	372	A	111,3-111,9°C (WRS-2A)
28	2,97	391	B	n.d.
29	5,63	373	A	268,9-284,1°C (WRS-2A)
30	5,26	423	A	108,2-108,9°C (WRS-2A)
31	4,58	373	A	>280°C
32	6,05	391	A	>280°C
33	4,69	363	A	98,4-99,6°C (WRS-2A)
34	4,83	363	A	n.d.
35	6,06	345	A	n.d.
36	5,60	385	A	n.d.
37	5,66	385	A	61,2-64,2°C (WRS-2A)
38	1,87	289	B	105,9°C
39	5,32	315	A	292,6-302,9°C (WRS-2A)
40	3,90	319	A	243,9-245,7°C (WRS-2A)
41	5,39	333	A	275,4-277,8°C (WRS-2A)
42	5,20	333	A	85,3-87,1°C (WRS-2A)
43	5,24	333	A	254,0-259,1°C (WRS-2A)
44	4,86	301	A	252,1-255,3°C (WRS-2A)
45	2,42	338	B	143,9°C
46	2,72	352	B	155,5°C
47	5,99	356	A	131,7-132,8°C (WRS-2A)
48	2,00	338	B	n.d.
49	2,09	338	B	n.d.

50	2,37	356	B	n.d.
51	2,71	352	B	n.d.
52	2,26	352	B	n.d.
53	5,93	374	A	185,8-186,8 V
54	6,02	374	A	125,8-126,4°C (WRS-2A)
55	5,87	374	A	151,8-153,0°C (WRS-2A)
56	2,00	289	B	116°C
57	2,27	356	B	167,6°C
58	2,17	356	B	n.d.
59	5,92	391	A	100,1-105,2°C (WRS-2A)
60	2,52	389	B	186,9°C
61	4,96	319	A	235,8-240,2°C (WRS-2A)
62	4,97	319	A	126,3-130,8°C (WRS-2A)
63	5,42	303	A	104,1-106,0°C (WRS-2A)
64	5,57	321	A	n.d.
65	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
66	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
67	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
68	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
69	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
70	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
71	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
72	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
73	5,09	409	A	127,0-130,5°C (WRS-2A)
74	5,05	409	A	136,9-137,2°C (WRS-2A)
75	6,11	398	A	180,9-183,1°C (WRS-2A)
76	5,57	398	A	166,1-168,3°C (WRS-2A)
77	5,12	363	A	n.d.
78	5,25	441	A	>280°C (WRS-2A)
79	4,03	403	A	>280°C (WRS-2A)
80	4,95	403	A	n.d.
81	5,29	441	A	>280°C (WRS-2A)

D. EJEMPLOS FARMACOLÓGICOS

Los compuestos proporcionados en la presente invención son moduladores alostéricos de mGluR5, en particular, moduladores alostéricos positivos de mGluR5. Estos compuestos parecen potenciar respuestas a glutamato mediante la unión a un sitio alostérico distinto al sitio de unión de glutamato. La respuesta de mGluR5 a una concentración de glutamato aumenta cuando están presentes compuestos de fórmula (I). Se espera que los compuestos de fórmula (I) tengan su efecto sustancialmente en mGluR5 en virtud de su capacidad para potenciar la función del receptor. El comportamiento de moduladores alostéricos positivos se sometió a prueba en mGluR5 usando los métodos de ensayos funcional de movilización de Ca^{2+} intracelular descritos a continuación y que son adecuados para la identificación de tales compuestos.

Ensayo funcional 1

Se transfectaron de manera estable células HEK-293 con ADNc de mGluR5a humano en el vector de expresión

pcDNA4/TO. Para el ensayo 1, se hicieron crecer estas células HEK-293 que sobreexpresan el receptor mGluR5 humano a una densidad de 40,000 células/pocillo en placas de 384 pocillos recubiertos con PDL. Al día siguiente, se precargaron células con el colorante sensible a calcio Fluo-4 AM y se añadieron diversas concentraciones de compuesto de prueba en ausencia de glutamato exógeno para someter a prueba la actividad agonista directa. Poco después de eso (2,5 min.), se añadió una CE₂₀ equivalente de glutamato (~0,2 μ M). Se monitorizó la señal de fluorescencia usando un lector de placas de fluorescencia del sistema de selección de fármacos funcionales Hamamatsu (FDSS) tras la adición de compuesto solo (respuesta agonista directa) y luego la adición adicional de una CE₂₀ de glutamato (respuesta a modulación alostérica positiva). Se definió el pCE₅₀ como el logaritmo negativo de la concentración del compuesto de prueba que produce un aumento en la respuesta mediada por CE₂₀ de glutamato que era del 50% del máximo. Se expresaron las amplitudes individuales como el % del efecto multiplicando cada amplitud por 100 y luego dividiendo el producto entre la media de las amplitudes derivadas de los pocillos tratados con la CE_{Máx.} de glutamato. Los valores de E_{máx} notificados en esta solicitud se definen como el % del efecto máximo obtenido en una curva de concentración-respuesta.

Tabla 3: Datos farmacológicos para compuestos según la invención en el ensayo 1.

Comp. n. ^o	pCE ₅₀	E _{máx} (%)	pCE ₅₀ (*)
1	5,89	64	6,07
8	5,87	88	5,96
12	5,71	71	6,26
14	5,29	88	5,35
15	5,43	67	5,59
16	5,27	88	5,44
17	6,16	82	6,13
18	6,21	76	6,29
23	6,02	54	
26	6,67	46	
27	6,96	57	
60	<4,52	28	
65	<4,52	25	
66	<4,52	24	
69	<4,52	15	
70	<4,52	15	
71	<4,52	8	
72	<4,52	10	
74	<4,52	32	
75	<4,52	19	
76	<4,52	19	
78	<4,52	27	
79	<4,52	21	
80	<4,52	26	
81	<4,52	25	

(*) significa el valor original, que se actualizó a medida que el compuesto se sometía a prueba adicionalmente.

Ensayo funcional 2

Generación de línea celular estable de mGluR5 humano

Se adquirió ADNc de mGluR5a humano en el plásmido de expresión de mamífero pCMV6-XL6 de OriGene Technologies, Inc. (número de catálogo SC326357) y se subclonó en pcDNA3.1(-). Entonces se transfectaron células hepáticas embrionarias humanas (HEK)293A con pcDNA3.1(-)-mGluR5a humano usando

LipofectAmine2000 (Invitrogen) y se seleccionaron monoclonos y se sometieron a prueba para determinar la respuesta funcional usando un ensayo de movilización de Ca^{2+} . Se nombraron los monoclonos para la especie ("H" para ser humano) más la ubicación sobre la placa (por ejemplo "10H").

5 *Ensayo funcional basado en células*

Se sembraron en placa células HEK transfectadas con el receptor mGluR5a humano (línea celular H10H) a 15,000 células/pocillo en placas de ensayo recubiertas con poli-D-lisina de fondo transparente (BD Falcon) en medio de crecimiento libre de glutamato-glutamina y se incubaron durante la noche a 37°C y el 5% de CO_2 . Al día siguiente, se retiró el medio de crecimiento y se lavaron las células con tampón de ensayo que contenía solución salina equilibrada de Hank 1X (Invitrogen, Carlsbad, CA), HEPES 20 mM, probenecid 2,5 mM, pH 7,4 y se dejaron con 20 μl de este reactivo. Tras esta etapa, se cargaron las células con colorante indicador de calcio, fluo-4 AM, hasta una concentración final de 2 μM y se incubaron durante 40-45 min. a 37°C. Se retiró la disolución de colorante y se sustituyó por tampón de ensayo. Se mantuvieron las placas de células durante 10-15 min. a temperatura ambiente y luego se cargaron en el sistema de selección de fármacos funcionales 6000 (FDSS 6000, Hamamatsu, Japón).

Tras el establecimiento de una línea base de fluorescencia durante aproximadamente 3 segundos, se añadieron los compuestos de la presente invención a las células, y se midió la respuesta en células. 2,3 minutos después, se añadió una concentración CE_{20} del glutamato agonista de receptor mGluR5 a las células, y se midió la respuesta de las células durante aproximadamente 1,7 minutos. Se disolvieron todos los compuestos de prueba y se diluyeron hasta una concentración de 10 mM en DMSO al 100% y luego se diluyeron en serie con tampón de ensayo para dar disolución madre 2x en DMSO al 0,6%; entonces se añadieron compuestos concentrados al ensayo para dar una concentración de DMSO final del 0,3% tras la primera adición al pocillo de ensayo. Se registraron mediciones de fluorescencia de calcio como veces con respecto a la fluorescencia basal; luego se normalizaron los datos sin procesar hasta la respuesta máxima a glutamato. Se observó potenciación de la respuesta agonista del receptor mGluR5 en la presente invención como un aumento en la respuesta a concentraciones de glutamato inferiores a la máxima en presencia de compuesto en comparación con la respuesta a glutamato en ausencia de compuesto.

Análisis de datos

Se generaron las curvas de concentración-respuesta de compuestos de la presente invención, obtenidas en presencia de CE_{20} de glutamato agonista del receptor mGluR5 para determinar la modulación alostérica positiva, usando Microsoft Excel con complementos XLfit de IDBS. Se usó el archivo de datos sin procesar que contenía todos los puntos de tiempo como fuente de datos en la plantilla de análisis. Éste se guardó por el FDSS como un archivo de texto delimitado por tabulaciones. Se normalizaron los datos usando una función de razón estática (F/F_0) para cada medición de los 350 valores totales por pocillo divididos entre cada valor inicial de pocillo. Entonces se redujeron los datos para dar amplitudes pico (Máx. – Min. inicial) usando un intervalo de tiempo que empieza aproximadamente 1 segundo tras la adición de CE_{20} de glutamato y continúa durante aproximadamente 40 segundos. Esto es tiempo suficiente para capturar la amplitud pico de la respuesta a calcio celular. Se expresaron las amplitudes individuales como el % del efecto multiplicando cada amplitud por 100 y luego dividiendo el producto entre la media de las amplitudes derivadas de los pocillos tratados con $\text{CE}_{\text{Máx}}$ de glutamato. Se generaron valores de pCE_{50} para los compuestos de prueba ajustando los valores normalizados frente al logaritmo de la concentración del compuesto de prueba (en mol/l) usando una ecuación logística de 4 parámetros en la que ninguno de los parámetros estaba fijado. Se ponderaron de manera uniforme cada uno de los tres valores recogidos en cada concentración del compuesto de prueba. Se excluyeron automáticamente del ajuste los valores individuales que se encontraban fuera de los límites de predicción del 95% del ajuste de la curva. Se designó un compuesto como modulador alostérico positivo si el compuesto mostraba un aumento dependiente de la concentración en la adición de CE_{20} de glutamato. Puede estimarse la $E_{\text{máx}}$ para los compuestos usando el valor de parámetro correspondiente resultante determinado usando el ajuste de la curva o tomando un promedio de la respuesta máxima global a una concentración individual. Estos dos métodos concuerdan bien para curvas con una meseta clara en el intervalo de alta concentración. Para datos que mostraron un aumento en la respuesta a CE_{20} , pero, no alcanzaron una meseta, se prefiere el promedio de la respuesta máxima a una concentración individual. Para fines de coherencia a lo largo del intervalo de potencias observado, todos los valores de $E_{\text{máx}}$ notificados en esta solicitud se calculan usando la respuesta promedio máxima a una concentración individual. La tabla 4 a continuación muestra los datos farmacológicos obtenidos para un conjunto seleccionado de compuestos.

Tabla 4: Datos farmacológicos para compuestos según la invención en el ensayo 2

Comp. n.º	pCE ₅₀	E _{máx} (%)
1	6,51	57
2	<5	84
3	5,64	78
4	<5	69
5	5,92	84.5
6	6,34	75
8	5,85	77
11	6,67	81
12	6,74	67
13	5,73	48
14	5,65	52
15	6,04	59
16	5,91	56
17	6,53	61
18	6,37	72
19	6,67	38
20	6,80	25
21	6,48	54
22	6,43	45
24	5,46	45

Comp. n.º	pCE ₅₀	E _{máx} (%)
25	6,76	63
29	7,01	81
31	6,55	71
32	6,65	81
33	<4,52	38
34	5,83	48
36	5,70	71
37	6,06	83
38	5,97	70
39	6,68	73
40	5,81	39
41	6,65	66
42	5,96	67
43	6,12	59
44	5,36	36
45	6,08	85
46	6,26	84
47	6,60	82
48	5,33	78
49	5,57	82

Comp. n.º	pCE ₅₀	E _{máx} (%)
50	5,86	69
51	5,44	75
52	5,87	82
53	6,53	56
54	6,54	79
55	6,26	63
56	5,80	75
57	5,77	62
58	6,25	71
59	6,71	76

Comp. n.º	pCE ₅₀	E _{máx} (%)
61	<4,52	27
62	<5	51
63	5,58	37,5
64	<4,52	18
67	<4,52	18
68	<4,52	20
73	<4,52	16

5 Ensayo funcional 3

Se realizó el ensayo funcional 3 en las mismas condiciones que el ensayo funcional 2, excepto que se usó el clon H12H en lugar del clon H10H.

- 10 Los clones que se usaron en el ensayo funcional principal dieron diferencias no apreciables en este ensayo.

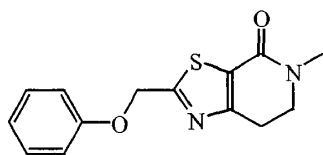
Tabla 5: Datos farmacológicos para compuestos según la invención en el ensayo 3.

Comp. n.º	pCE ₅₀	E _{máx} (%)
7	5,85	57
9	6,95	79
28	7,07	63
30	6,03	58
35	6,10	60
77	<4,52	21

Efectos *in vivo* prospectivos

En general los agentes antipsicóticos clínicamente relevantes (tanto típicos como atípicos) muestran eficacia en modelos de problemas de comportamiento preclínicos. Se espera que se muestren efectos *in vivo* de los compuestos descritos en los ejemplos anteriores en diversos modelos de problemas de comportamiento conocidos por el experto, tales como hiperlocomoción inducida por anfetaminas, fenciclidinas (PCP) en roedores y otros modelos, tales como antagonistas del receptor de NMDA, por ejemplo, MK801.

Se espera que muestren actividad los efectos *in vivo* de los compuestos que tienen una estructura representada por la fórmula (I) en diversos modelos de problemas de comportamiento conocidos por el experto, tales como hiperlocomoción inducida por anfetaminas, fenciclidinas (PCP) en roedores y otros modelos, tales como antagonistas del receptor de NMDA, por ejemplo, MK801.

Efectos *in vivo* de 6,7-dihidro-5-metil-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona (compuesto 8) en el ensayo de hiperlocomoción de ratas

Se evaluó la actividad locomotora como la distancia media recorrida (cm) en cámaras de prueba de 16 x 16 células fotoeléctricas convencionales que miden 43,2 cm (longitud) x 43,2 cm (anchura) x 30,5 cm (altura) (Med Associates, St. Albans, VT). Se habituaron los animales a cámaras de actividades individuales durante al menos 30 min. antes de la administración del fármaco. Tras la administración del fármaco o vehículo, se registró la actividad durante un periodo de tiempo de 90 minutos. Se expresaron los datos como la distancia media ($\pm$ EEM) recorrida registrada en intervalos de 5 min. a lo largo del periodo de prueba. Se analizaron los datos usando análisis de la varianza (ANOVA) de mediciones repetidas seguido por pruebas *post-hoc* usando la prueba de Dunnett, cuando era apropiado. Se consideró significativa una diferencia cuando $p \leq 0,05$. Se obtuvo sulfato de anfetamina de Sigma (n.º de cat. A5880-1G; St. Louis, MO) y se disolvieron 10 mg en 10 ml de agua. Se formuló el compuesto de prueba 6,7-dihidro-5-metil-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona (compuesto 8) en un volumen de 10 ml con una cantidad de fármaco apropiada para la dosificación indicada. Se mezcló la cantidad de compuesto apropiada en una disolución de 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina al 20%. Se formuló la disolución de modo que se les inyectó a los animales un volumen igual a aproximadamente 10X peso corporal. Entonces se ultrahomogeneizó la mezcla en hielo durante 2-3 minutos usando el aparato Dismembrator. Entonces se verificó el pH usando tiras 0-14 de EMD y se ajustó a un pH de 6-7 si era necesario. Entonces se agitó con vórtex la mezcla y se almacenó en un baño de sonicación caliente hasta el momento en que iba a inyectarse. Se le administró a los animales muestras de lo siguiente: (a) sulfato de anfetamina, 1 mg/kg, administrado por vía subcutánea; se administró (b) el compuesto 8, dosis tal como se indica en la figura 1 en la tabla 6 a continuación, mediante sonda oral; y (c) vehículo, pH 7, administrado por vía subcutánea y por vía intraperitoneal.

Se llevó a cabo el estudio usando ratas Sprague-Dawley macho que pesaban 225 g-275 g, de entre 2-3 meses de edad (Harlan, Inc., Indianápolis, IN). Se mantuvieron en la instalación de cuidado de animales certificada por la Asociación Americana para la Acreditación del Cuidado de Animales de Laboratorio (AALAC) en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (encendido de luces: 6 a.m.; apagado de luces: 6 p.m.) y que tenían acceso libre a alimento y agua. Se aprobaron los protocolos experimentales realizados durante el ciclo de luz por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de la Universidad de Vanderbilt y conforme a las directrices establecidas por la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio del Consejo Nacional de Investigación. Se habituaron los animales en cámaras de prueba de actividad locomotora Smart Open Field (Hamilton-Kinder, San Diego, CA) con 16 x 16 haces fotoeléctricos para registrar automáticamente la actividad locomotora durante 30 min.

y luego se les dosificó vehículo o compuesto de prueba. Entonces se colocaron las ratas en jaulas. A los 60 min., se les inyectó a todas las ratas por vía subcutánea anfetamina 1 mg/kg o vehículo y luego se monitorizaron durante 60 min. adicionales. Se monitorizaron los animales durante un total de 120 minutos. Se expresaron los datos como los cambios en la deambulaci3n definida como el n3mero total de interrupciones de haz durante periodos de 5 min.

Se analizaron los datos para los estudios de respuesta a la dosis mediante un an3lisis de la varianza entre grupos. Si hab3a un efecto principal de la dosis, entonces se comparaba cada grupo de dosis con el grupo de anfetamina veh3culo. Se realizaron los c3lculos usando el software estad3stico JMP IN 8 (SAS Institute, Cary, NC) y se represent3 el gr3fico usando SigmaPlot9 (Saugua, MA). En la figura 1, se muestran los resultados para la reversi3n de la hiperlocomoci3n inducida por anfetaminas por el compuesto 8. En la tabla 6, a continuaci3n se muestran los s3mbolos de las l3neas y las condiciones experimentales correspondientes. La tabla a continuaci3n usa las siguientes abreviaturas: (a) el compuesto 8 (6,7-dihidro-5-metil-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona); (b) la administraci3n subcut3nea del compuesto se indica mediante "s.c."; (c) la administraci3n mediante sonda oral se indica mediante "v.o."; y (d) el sulfato de anfetamina se indica como "amph". En la tabla, el veh3culo para el compuesto 8 es β -CD al 20% p/v y el veh3culo para la anfetamina es agua est3ril.

Tabla 6

S3mbolo de l3nea	Compuesto 8/veh3culo (tal como se indica; dosis de compuesto 8 en mg/kg)	Amph/veh3culo (tal como se indica; dosis de amph en mg/kg)
●	Veh3culo, v.o.	Amph, 1 mg/kg, s.c.
○	Compuesto 8, 3,0 mg/kg, v.o.	Amph, 1 mg/kg, s.c.
▼	Compuesto 8, 10,0 mg/kg, v.o.	Amph, 1 mg/kg, s.c.
Δ	Compuesto 8, 30,0 mg/kg, v.o.	Amph, 1 mg/kg, s.c.
■	Compuesto 8, 56,6 mg/kg, v.o.	Amph, 1 mg/kg, s.c.
□	Veh3culo, v.o.	Veh3culo, s.c.

E. EJEMPLOS DE COMPOSICI3N PROF3TICOS

"Principio activo" tal como se usa en la totalidad de estos ejemplos se refiere a un compuesto de f3rmula (I) final, las sales farmac3uticamente aceptables del mismo, los solvatos y las formas estereoqu3micamente isom3ricas del mismo.

Ejemplos t3picos de recetas para la formulaci3n de la invenci3n son los siguientes:

1. Comprimidos

Principio activo	de 5 a 50 mg
Fosfato de dicalcio	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almid3n de patata	hasta 200 mg

En este ejemplo, el principio activo puede sustituirse por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos seg3n la presente invenci3n, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

2. Suspensi3n

Se prepara una suspensi3n acuosa para la administraci3n oral de modo que cada mililitro contiene de 1 a 5 mg de uno de los compuestos activos, 50 mg de carboximetilcelulosa s3dica, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

3. Inyectable

Se prepara una composici3n parenteral agitando el 1,5% en peso de principio activo de la invenci3n en el 10% en volumen de propilenglicol en agua.

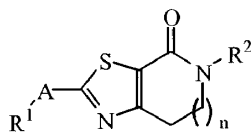
4. Pomada

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

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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



(I)

o una forma estereoisomérica del mismo,

en la que

n es 1 ó 2;

A se selecciona del grupo que consiste en -CH₂O- y -O-CH₂-;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, ciano y halo; y

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₈; (alquilo C₁₋₆)alquilo C₁₋₃; cicloalquilo C₃₋₈; (cicloalquil C₃₋₈)alquilo C₁₋₃; fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; (fenil)alquilo C₁₋₃; (fenil)alquilo C₁₋₃ en el que la parte de fenilo está sustituida con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; piridinilo; piridinilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; y (tetrahydro-2H-piranyl)-metilo;

o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que

n es 1 ó 2;

A se selecciona del grupo que consiste en -CH₂O- y -O-CH₂-;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ y fluoro; y 3-cianofenilo; y

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₆; (alquilo C₁₋₆)alquilo C₁₋₃; cicloalquilo C₃₋₈; (cicloalquil C₃₋₈)alquilo C₁₋₃; fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; (fenil)alquilo C₁₋₃; (fenil)alquilo C₁₋₃ en el que la parte de fenilo está sustituida con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; piridinilo; piridinilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; y (tetrahydro-2H-piranyl)-metilo;

o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que

n es 1 ó 2;

A es -CH₂O-;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ y fluoro; y 3-cianofenilo; y

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; metilo; etilo; 1,2,2-trimetil-propilo; (alquilo C₁₋₆)alquilo C₁₋₃; cicloalquilo C₃₋₈; (cicloalquil C₃₋₈)alquilo C₁₋₃; fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2

ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; (fenil)alquilo C₁₋₃; (fenil)alquilo C₁₋₃ en el que la parte de fenilo está sustituida con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; piridinilo; piridinilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquiloxilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; y (tetrahydro-2H-piranyl)-metilo;

o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que

n es 1 ó 2;

A es -CH₂O-;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ y fluoro; y

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; metilo; etilo; 1,2,2-trimetil-propilo; (alquiloxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₃; (cicloalquil C₃₋₈)alquilo C₁₋₃; fenilo; fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquiloxilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; (fenil)alquilo C₁₋₃; (fenil)alquilo C₁₋₃ en el que la parte de fenilo está sustituida con 1 ó 2 sustituyentes halo seleccionados independientemente; piridinilo; piridinilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquiloxilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; y (tetrahydro-2H-piranyl)-metilo;

o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que

n es 1 ó 2;

A es -O-CH₂-;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ y fluoro; y 3-cianofenilo; y

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃; (alquiloxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₃; cicloalquilo C₃₋₈; (cicloalquil C₃₋₈)alquilo C₁₋₃; fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquiloxilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes fluoro; (fenil)alquilo C₁₋₃; (fenil)alquilo C₁₋₃ en el que la parte de fenilo está sustituida con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo seleccionados independientemente; piridinilo; piridinilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquiloxilo C₁₋₃, halo y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes fluoro; y (tetrahydro-2H-piranyl)-metilo;

o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

5-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-2-(fenilmetoxi)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-5-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

6,7-dihidro-5-(2-metoxietil)-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

6,7-dihidro-5-(5-metil-2-piridinil)-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

2-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

2-[(3-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-5-[(1R)-1,2,2-trimetilpropil]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

6,7-dihidro-5-metil-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

5-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

5,6,7,8-tetrahidro-2-(fenoximetil)-4H-tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona,
5 5-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-(fenoximetil)-4H-tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona,
5-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-2-(fenilmetoxi)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
5-[(2,4-difluorofenil)metil]-6,7-dihidro-2-(fenilmetoxi)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
10 5-[(4-fluorofenil)metil]-6,7-dihidro-2-(fenilmetoxi)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
5-[(3-fluorofenil)metil]-6,7-dihidro-2-(fenilmetoxi)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
5-[(2-fluorofenil)metil]-6,7-dihidro-2-(fenilmetoxi)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
15 5-(2,4-difluorofenil)-2-[(3-fluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
5-(2,4-difluorofenil)-2-[(2-fluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
20 5-(4-fluorofenil)-2-[(3-fluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
3-[[[5-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-oxotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]oxi]metil]-benzonitrilo,
5-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-2-[(3-metilfenil)metoxi]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
25 5-(4-fluorofenil)-2-[(2-fluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
5-(2,4-difluorofenil)-2-[(2,4-difluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
30 6,7-dihidro-5-metil-2-(fenilmetoxi)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
2-[(3-fluorofenoxi)metil]-5-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
2-[(3-fluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-5-[4-(trifluorometil)fenil]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
35 5-(3-fluorofenil)-2-[(3-fluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
5-(2,4-difluorofenil)-2-[(3-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
40 5-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
2-[(3-fluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-5-[3-(trifluorometil)fenil]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
2-[(2-fluorofenoxi)metil]-5-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
45 5-(2,4-difluorofenil)-2-[(4-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
2-[(2-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-5-[(1R)-1,2,2-trimetilpropil]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
50 2-[(4-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-5-[(1R)-1,2,2-trimetilpropil]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-5-[(1R)-1,2,2-trimetilpropil]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
2-[(2-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-5-(2-metoxifenil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
55 2-[(3-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-5-(2-metoxifenil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-2-(fenoximetil)-4H-tiazolo[5,4-c]azepin-4-ona,
60 5-(ciclopropilmetil)-6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
5-ciclopropil-2-[(3-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
5-(ciclopropilmetil)-2-[(3-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
65 5-(ciclopropilmetil)-2-[(2-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

5-(ciclopropilmetil)-2-[(4-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
5 5-ciclopropil-6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-5-(2-piridinil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
6,7-dihidro-5-(6-metil-2-piridinil)-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
10 5-(5-fluoro-2-piridinil)-6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-5-(3-piridinil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-5-(4-piridinil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
15 5-(3-fluoro-2-piridinil)-6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
6,7-dihidro-5-(4-metil-2-piridinil)-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
20 6,7-dihidro-5-(3-metil-2-piridinil)-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
2-[(4-fluorofenoxi)metil]-5-(5-fluoro-2-piridinil)-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
2-[(3-fluorofenoxi)metil]-5-(5-fluoro-2-piridinil)-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
25 2-[(2-fluorofenoxi)metil]-5-(5-fluoro-2-piridinil)-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
5-etil-6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
30 5-(5-fluoro-3-piridinil)-6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
5-(3-fluoro-4-piridinil)-6,7-dihidro-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
5-(2,4-difluorofenil)-2-[(2-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
35 2-[(4-clorofenoxi)metil]-5-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
5-ciclopropil-2-[(2-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
40 5-ciclopropil-2-[(4-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
6,7-dihidro-5-(1-metiletil)-2-(fenoximetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
2-[(3-fluorofenoxi)metil]-6,7-dihidro-5-(1-metiletil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
45 6,7-dihidro-2-(fenilmetoxi)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
2-fluoro-5-[[4,5,6,7-tetrahidro-4-oxotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)oxi]metil]-benzonitrilo,
50 6,7-dihidro-2-[(2-metilfenil)metoxi]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
6,7-dihidro-2-[(3-metilfenil)metoxi]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
2-[(2-fluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
55 trifluoroacetato de 2-[(2-fluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
2-[(3-fluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
60 trifluoroacetato de 2-[(3-fluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
2-[(4-fluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
trifluoroacetato de 2-[(4-fluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,
65 6,7-dihidro-2-[(4-metilfenil)metoxi]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

5-(2,4-difluorofenil)-2-[(3,5-difluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

5-(2,4-difluorofenil)-2-[(3,4-difluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

4-[[[5-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-oxotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]oxi]metil]-benzonitrilo,

2-[[[5-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-oxotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]oxi]metil]-benzonitrilo,

2-[(3-fluorofenil)metoxi]-6,7-dihidro-5-[(1R)-1,2,2-trimetilpropil]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

5-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

5-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-2-[(2-metoxifenil)metoxi]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

5-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-2-[(3-metoxifenil)metoxi]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona, y

5-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-2-[[2-(trifluorometil)fenil]metoxi]-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona,

y las formas estereoisoméricas, los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso como medicamento.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en la prevención, el tratamiento o la profilaxis de trastornos neurológicos o psiquiátricos.

9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que los trastornos neurológicos o psiquiátricos se seleccionan de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a un estado médico general, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno psicótico sin especificar; psicosis asociada con demencia, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo sin especificar, trastorno bipolar tipo I, trastorno bipolar tipo II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar sin especificar, trastorno del estado de ánimo debido a un estado médico general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo sin especificar, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático, retraso mental, trastornos generalizados del desarrollo, trastornos por déficit de atención, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastornos de comportamiento perturbador, trastorno de personalidad del tipo paranoide, trastorno de personalidad del tipo esquizoide, trastorno de personalidad del tipo esquizotípico, trastornos de tic, síndrome de Tourette, dependencia de sustancias, abuso de sustancias, abstinencia de sustancias, tricotilomanía, y estados en los que se ve afectada la cognición, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia por cuerpos de Lewy, demencia debida a enfermedad por VIH, demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, trastornos amnésicos, alteración cognitiva leve, deterioro cognitivo relacionado con la edad, trastornos de la alimentación tales como anorexia y bulimia, y obesidad.

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

11. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizado porque se mezcla íntimamente un portador farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

12. Producto que comprende

i) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; y

ii) un agonista ortostérico de mGluR5,

como una preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en la prevención, el tratamiento o la profilaxis de trastornos y enfermedades neurológicas y psiquiátricas.

Figura 1

Deambulaciones

