

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 166**

51 Int. Cl.:

**C07D 277/60** (2006.01)

**C07D 417/04** (2006.01)

**C07D 417/06** (2006.01)

**C07D 417/12** (2006.01)

**C07D 513/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2010 E 10790989 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2513118**

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

30 Prioridad:

**18.12.2009 EP 09179850**

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

**09.01.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MACDONALD, GREGOR JAMES;  
TRESADERN, GARY JOHN;  
TRABANCO-SUÁREZ, ANDRÉS AVELINO y  
PASTOR-FERNÁNDEZ, JOAQUIN**

74 Agente/Representante:

**PÉREZ BARQUÍN, Eliana**

**ES 2 437 166 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 nuevos tiazolesbicíclicos que son moduladores alostéricos positivos del receptor de glutamato metabotrópico subtipo 5 ("mGluR5) y que son útiles para el tratamiento o prevención de los trastornos asociados con disfunción de glutamato y enfermedades en las que se ven implicados receptores de subtipo mGluR5.  
10 La invención también va destinada a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a procesos para preparar dichos compuestos y composiciones, y al uso de dichos compuestos y composiciones para la prevención y tratamiento de trastornos en los que se ve implicado mGluR5.

15 **Antecedentes de la invención**

El glutamato es un neurotransmisor de amino ácidos principal del sistema nervioso central de los mamíferos. El glutamato juega un papel principal en numerosas funciones fisiológicas, tales como el aprendizaje y la memoria pero también en la precepción sensorial, desarrollo de plasticidad sináptica, control motor, respiración, y regulación de la función cardiovascular. Además, el glutamato está en el centro de diferentes enfermedades neurológicas y  
20 siquiátricas, en las que existe un desequilibrio en la neurotransmisión glutamatérgica.

El glutamato media la neurotransmisión sináptica a través de la activación de los conductos receptores de glutamato ionotrópico (iGluRs) y los receptores de NMDA, AMPA y cainato, que son responsables de la transmisión excitadora rápida (Kew y KempPsychopharmacol., (2005), 179:4-29).  
25

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

El glutamato activa los mGluRs a través de la unión al dominio del termino amino extracelular grande del receptor, denominado en la presente memoria sitio de unión ortostérico. Esta unión induce un cambio conformacional en el receptor que tiene como resultado la activación de la proteína G y de los mecanismos de señalización intracelulares.  
30

Los receptores mGluR5 y NMDA se co-expresan en el hipocampo, corteza y cuerpo estriado.

El mGluR5 potencia la función de NMDA por medio de un mecanismo dependiente de PKC y Src. El bloqueo de los receptores mGluR5 o NMDA impide la función cognitiva mientras que la activación de los receptores de mGluR5 y NMDA normaliza la inhibición de pre-pulsos interrumpidos de anfetamina (PPI). Se postula que la estimulación de los receptores mGluR5 normaliza la hipofunción del receptor de NMDA en la esquizofrenia. Un modulador alostérico positivo de mGluR5 (PAM) puede tener efectos beneficiosos sobre el conocimiento, síntomas positivos y negativo de la esquizofrenia, y deficiencias cognitivas de varias formas de demencia y alteración cognitiva moderada.  
35 40

Hasta la fecha, la mayoría de las herramientas farmacológicas disponibles que se dirigen a mGluRs son ligandosortostéricos que reaccionan de forma cruzada con varios miembros de la familia ya que son análogos estructurales de glutamato y tienen biodisponibilidad limitada (ShoepD.D. et al., Neuropharmacology (1999), 38(10), 1431-1476). Una nueva vía para el desarrollo de compuestos selectivos que actúan en mGluRs consiste en identificar moléculas que actúen través de los mecanismos alostéricos, que modulen el receptor por medio de la unión a un sitio diferente del sitio de unión de glutamato altamente conservado. Los moduladores alostéricos positivos de mGluRs han emergido recientemente como nuevas entidades farmacológicas que ofrecen esta alternativa atractiva. Este tipo de molécula se ha descubierto para varios sub-tipos de mGluR (revisado en Mutel (2002) Expert. Opin. Ther. Patents 12:1-8).  
45 50

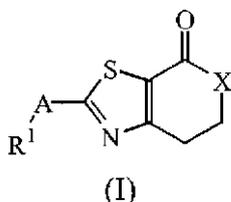
Los documentos WO 2005/082856, WO 2007/023242 y WO 2007/023290 (Mertz) describen tetrahydroquinolinonas como moduladores de mGluRs del Grupo I. El documento 2008/151184 (VanderbiltUniversity) describe benzamidas como moduladores alostéricos positivos de mGluR5. Los compuestos de tiazol condensados se conocen a partir de entre otros el documento WO 2008/060597 (Vertex), el documento WO 2008/076562 (Lilly), el documento WO 2008/001076 (UCB), el documento WO 2008/066174 (Lilly) y el documento WO 2006/066174 (Eli Lilly). El documento US 2010/0081690 (AddexPharma, S.A.) publicado el 1 de abril, 2010 describe derivados de oxazol como moduladores alostéricos positivos de mGluR5. El documento WO 2008/012010 (UCBPharma, S.A.) publicado el 31 de enero de 2008 describe oxazoles condensados y tiazoles como ligandos del receptor H3- de Histamina con grupos en la posición 2 del anillo de tiazol que son diferentes de los descritos en la presente memoria. El documento WO 2010/114971 (Sepracor Inc.), publicado el 7 de octubre de 2010, describe compuestos bicíclicos y proporciona datos para su actividad como mGluR5 NAMs; ninguno de los compuestos ejemplificados contienen un grupo carbonilo en el núcleo bicíclico.  
55 60

Es el objetivo de la presente invención proporcionar nuevos compuestos con un equilibrio mejorado de propiedades con respecto a los compuestos anteriores, en particular, propiedades ventajosas tales como buen perfil de  
65

absorción, distribución, metabolismo y excreción (Adme), buena estabilidad y permeabilidad medida por ejemplo, en el ensayo de permeabilidad de membrana artificial paralela (PAMPA).

### Descripción de la invención

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



10 y sus formas estereoisoméricas,  
en la que:

15 X está seleccionado entre CH<sub>2</sub> y NR<sub>2</sub>;

A esta seleccionado entre el grupo que consiste en 1,2-etanodiilo, 1,2-etenodiilo; y 1,2-etinodiilo;

20 R<sup>1</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes halo; piridinilo; y piridinilo sustituido con 1 o dos sustituyentes halo;

o R<sup>1</sup>-A junto es 3,4-dihidro-2H-1,4-bezoxazin-7-ilo opcionalmente sustituido con metilo;

25 R<sup>2</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno; metilo; metoxietilo; arilo; bencilo; y bencilo en el que la parte de fenilo está sustituida con 1 o 2 sustituyentes halo;

en el que arilo es fenilo, opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, ciano, fluoro, cloro, trifluorometilo y trifluorometiloxi;

30 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

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

35 De manera adicional, 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 se ve implicado mGluR5.

40 La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos y psiquiátricos en los cuales se ve implicado mGluR5.

45 De manera adicional, 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 el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos y psiquiátricos en los cuales se ve implicado mGluR5.

Además, la invención se refiere a un proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, caracterizada por que el vehículo farmacéuticamente aceptable se mezcla de forma estrecha con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

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

55 Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención se generaron de acuerdo con las reglas de nomenclatura de ChemicalAbstractService (CAS) usando el soporte lógico AdvancedChemicalDevelopment, Inc., (ACD/Nombre de producto versión 10.01; Build 15494, 1 de diciembre de 2006). En el caso de las formas tautómeras, se generó el nombre de la forma tautómera mostrada de la estructura. No obstante, debería estar claro

que también se incluyen las otras formas tautómeras no mostradas dentro del alcance de la presente invención.

### Descripción detallada de la invención

#### 5 DEFINICIONES

El término "halógeno" o "halo" según se usa en la presente memoria, solo o como parte de otros grupos, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, prefiriéndose flúor o cloro, y prefiriéndose particularmente fluoro.

10 El término "alquilo" según se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, a menos que se afirme lo contrario, se refiere a un radical de cadena de hidrocarburos lineal o ramificada, que incluye pero sin limitarse 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-hetpilo y 1-octilo.

15 El término "alcanodiilo-C<sub>1-3</sub>" según se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un radical de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono tal como, por ejemplo, metileno; 1,2-etanodiilo; 1,3-propanodiilo; y sus isómeros ramificados.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en la que:

20 X está seleccionado entre CH<sub>2</sub> y NR<sub>2</sub>;

A esta seleccionado entre el grupo que consiste en 1,2-etanodiilo, 1,2-etenodiilo; y 1,2-etinodiilo;

25 R<sup>1</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes halo; piridinilo; y piridinilo sustituido con 1 o dos sustituyentes halo;

o R<sup>1</sup>-A junto es 3,4-dihidro-2H-1,4-bezoxazin-7-ilo opcionalmente sustituido con metilo;

30 R<sup>2</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno; metilo; metoxietilo; bencilo; y bencilo en el que la parte de fenilo está sustituida con 1 o 2 sustituyentes halo;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

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

X está seleccionado entre CH<sub>2</sub> y NR<sub>2</sub>;

A esta seleccionado entre el grupo que consiste en 1,2-etenodiilo; y 1,2-etinodiilo;

40 R<sup>1</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes halo; piridinilo; y piridinilo sustituido con 1 o dos sustituyentes halo;

o R<sup>1</sup>-A junto es 3,4-dihidro-2H-1,4-bezoxazin-7-ilo opcionalmente sustituido con metilo;

45 R<sup>2</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno; metilo; metoxietilo; bencilo; y bencilo en el que la parte de fenilo está sustituida con 1 o 2 sustituyentes halo;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

50 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

X está seleccionado entre CH<sub>2</sub> y NR<sub>2</sub>;

55 A esta seleccionado entre el grupo que consiste en 1,2-etenodiilo; y 1,2-etinodiilo;

R<sup>1</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo; piridinilo; y piridinilo sustituido con 1 o dos sustituyentes fluoro;

60 o R<sup>1</sup>-A junto es 3,4-dihidro-2H-1,4-bezoxazin-7-ilo opcionalmente sustituido con metilo;

R<sup>2</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno; metilo; metoxietilo; bencilo; y bencilo en el que la parte de fenilo está sustituida con 1 o 2 sustituyentes fluoro;

65 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

X está seleccionado entre CH<sub>2</sub> y NR<sub>2</sub>;

5 A esta seleccionado entre el grupo que consiste en 1,2-etenodiilo; y 1,2-etinodiilo;

R<sup>1</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo; piridinilo; y piridinilo sustituido con 1 o dos sustituyentes fluoro;

10 o R<sup>1</sup>-A junto es 3,4-dihidro-2H-1,4-bezoxazin-7-ilo opcionalmente sustituido con metilo;

R<sup>2</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno; metilo; metoxietilo y bencilo;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

15 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

X está seleccionado entre CH<sub>2</sub> y NR<sub>2</sub>;

20 A esta seleccionado entre el grupo que consiste en 1,2-etenodiilo; y 1,2-etinodiilo;

R<sup>1</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo;

piridin-3-ilo; y 5-fluoro-piridin-3-ilo;

25 R<sup>2</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno; metilo; metoxietilo y bencilo;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

30 En una realización X es NR<sub>2</sub>.

En una realización X es CH<sub>2</sub>.

En una realización, A está seleccionado entre 1,2-etenodiilo y 1,2-etinodiilo.

35 En una realización, A es 1,2-etinodiilo.

En otra realización, R<sup>1</sup>-A junto es 3,4-dihidro-2H-1,4-bezoxazin-7-ilo opcionalmente sustituido con metilo cuando X es CH<sub>2</sub>.

40 En otra realización, R<sup>1</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo y piridinilo opcionalmente sustituidos con un sustituyente fluoro cuando X es CH<sub>2</sub>.

En otra realización, R<sup>1</sup> es piridinilo opcionalmente sustituido con un sustituyente fluoro cuando X es CH<sub>2</sub>.

45 En otra realización, R<sup>1</sup> es 5-fluoro-3-piridinilo cuando X es CH<sub>2</sub>.

En otra realización, R<sup>1</sup> es fenilo.

50 En otra realización, R<sup>2</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, 2-metoxietilo y bencilo.

En otra realización preferida, R<sup>2</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en metilo; metoxietilo y bencilo.

En otra realización, R<sup>2</sup> es metoxietilo.

55 En otra realización R<sup>2</sup> es H.

En otra realización, R<sup>2</sup> es metilo.

60 En otra realización R<sup>2</sup> es bencilo.

En otra realización, arilo es fenilo, opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, fluoro y trifluorometilo.

65 En otra realización, arilo es fenilo, opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes fluoro.

Se consideran todas las combinaciones posibles de las realizaciones interesantes anteriormente mencionadas para que queden englobadas dentro del alcance de la invención.

Los compuestos particulares pueden estar seleccionados entre el grupo de

- 5  
5,6-dihidro-2-(feniletinil)-7(4H)-benzotiazolona;  
2-[(5-fluoro-3-piridinil)etnil]-5,6-dihidro-7(4H)-benzotiazolona;  
10 6,7-dihidro-2-(feniletinil)-tiazolo(5,4-c]piridin-4(5H)-ona;  
6,7-dihidro-5-metil-2-(feniletinil)-tiazolo[5,4,c]-piridin-4(5H)-ona;  
15 5,6-dihidro-2-[(E)-2-feniletetil]-7-(4H)-benzotiazolona;  
5,6-dihidro-2-(2-feniletetil)-7(4H)-benzotiazolona;  
2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7-(4H)-ona;  
20 5,6-dihidro-2-(3-piridiniletinil)-7(4H)-benzotiazolona;  
6,7-dihidro-5-(2-metoxietil)-2-(feniletinil)-tiazolo[5,4-c]-piridin-4-(5H)-ona; y  
6,7-dihidro-7-(feniletinil)-5-(fenilmetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona;  
25 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

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

Las sales farmacéuticamente aceptables se definen para que comprendan formas de sales de adición ácida no tóxicas farmacéuticamente activas que los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) son capaces de formar. Dichas sales se pueden obtener por medio de tratamiento de la forma de base de los compuestos de Fórmula (I) con ácidos apropiados, por ejemplo ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido hidrohálico, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido becenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico y ácido pamoico. Por el contrario, dichas formas de sales se puede convertir en la forma de base libre por medio de tratamiento con una base apropiada.

Los compuestos de Fórmula (I) que contienen protones ácidos también se pueden convertir en sus formas de sal de base no tóxica terapéuticamente activa por medio de tratamiento con bases inorgánicas y orgánicas apropiadas. Formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, sales de metales alcalinos y alcalino térreos, en particular litio, sodio, potasio, magnesio y sales de calcio, sales con bases orgánicas, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias alifáticas y aromáticas tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, piperidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; la bezatina, N-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina y sales con amino ácidos, por ejemplo arginina y lisina.

Por el contrario, dichas formas de sales se pueden convertir en las formas de ácido libre por medio de tratamiento con un ácido apropiado.

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

La expresión "formas estereoquímicamenteisoméricas" o "formas estereoisoméricas" tal y como se usa con anterioridad o a continuación, define todas las formas isoméricas posibles que los compuestos de Fórmula (I) pueden poseer. A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las formas estereoquímicamenteisoméricas posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereoisómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. La invención también engloba cada una de las

formas isoméricas individuales de los compuestos de Fórmula (I) y sus sales y solvatos, sustancialmente libres, es decir asociados a menos de un 50 %, preferentemente menos de un 20 %, más preferentemente menos de un 10 %, preferentemente menos de un 5 %, en particular menos de un 2 % y del modo más preferido menos de un 1 % de otros isómeros. De este modo, cuando un compuesto de Fórmula (I) se especifica por ejemplo como (R), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (S). Los centros estereogénicos pueden tener la configuración R- o S-; los sustituyentes de los radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener bien la configuración cis- o bien la configuración trans. Los compuestos que engloban dobles enlaces pueden tener estereoquímica-E o -Z en dicho doble enlace. Las formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula (I) quedan englobadas dentro del alcance de la presente invención.

Tras las convenciones de nomenclatura CAS, cuando dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida están presentes en un compuesto, se asigna un descriptor R o S (basado en la regla de secuencia Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral con la numeración más baja, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico viene indicada usando descriptores relativos [R\*, R\*] o [R\*, S\*], en los que R\* viene siempre especificado como centro de referencia y [R\*, R\*] indica centros con la misma quiralidad y [R\*, S\*] indica centros de quiralidad distinta. Por ejemplo, si el centro quiral de numeración más baja del compuesto tiene una configuración S y el segundo centro es R, el estero descriptor quedaría especificado como S-[R\*, S\*]. Si se usan "α" y "β": la posición del sustituyente de más alta prioridad sobre el átomo de carbono asimétrico del sistema de anillo que tiene el número de anillo más bajo, está arbitrariamente siempre en la posición "α" del plano medio determinado por el sistema de anillo. La posición del sustituyente de más alta prioridad sobre el otro átomo de carbono asimétrico del sistema de anillo (átomo de hidrógeno en los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I)) con respecto a la posición del sustituyente de más alta prioridad sobre el átomo de referencia se denomina "α", si está sobre el mismo lado del plano medio determinado por el sistema de anillo, o "β" si está sobre el otro lado del plano medio determinado por el sistema de anillo.

En el entorno de la presente solicitud, un elemento, en particular cuando se menciona en relación a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, ya sean de origen natural o producidas de forma sintética, ya sea con abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida. Los compuestos radiomarcados de la Fórmula (I) pueden comprender un isótopo radioactivo seleccionado entre el grupo de  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  y  $^{82}\text{Br}$ . Preferentemente, el isótopo radioactivo está seleccionado entre el grupo de  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$ .

## PREPARACIÓN

Generalmente, se pueden preparar los compuestos de acuerdo con la invención por medio de una sucesión de etapas, cada una de las cuales es conocida por la persona experta. En particular, los compuestos se pueden preparar de acuerdo con los siguientes métodos de síntesis.

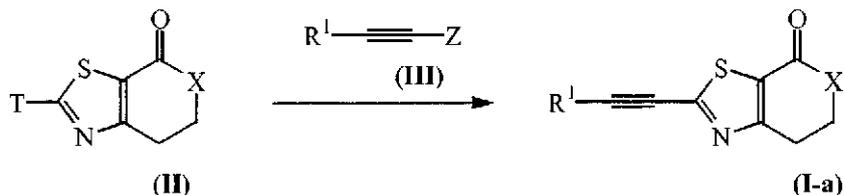
Los compuestos de Fórmula (I) se pueden sintetizar en forma de mezcla racémicas de enantiómeros que se pueden separar una de otra siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de Fórmula (I) se pueden convertir en las correspondientes formas de sales diastereoméricas con un ácido quiral apropiado. Dichas formas de sales diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, por medio de cristalización selectiva o fraccionada y se liberan los enantiómeros a partir de las mismas por medio de un álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de Fórmula (I) implica cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas también pueden proceder de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción tenga lugar de forma estereoespecífica.

### A. Preparación de los compuestos finales

#### Procedimiento experimental 1

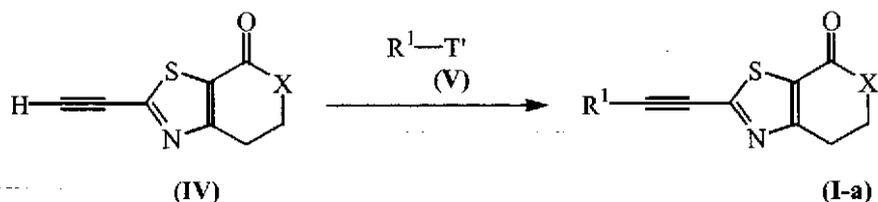
Se pueden preparar los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I-a), en la que A es  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  por medio de acoplamiento de Sonogashira entre un intermedio de Fórmula (II) y un intermedio de Fórmula (III) de acuerdo con el esquema de reacción (1a). La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte de reacción apropiado, tal como, por ejemplo, DMF, en presencia de una base apropiada, tal como, por ejemplo, trietilamina, un catalizador de complejo-Pd tal como, por ejemplo,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , en condiciones térmicas tal como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción por ejemplo a 80 °C-120 °C. Se pueden seleccionar las condiciones de reacción de Sonogashira alternativas por parte de la persona experta en la técnica, a partir de procedimientos de reacción descritos en la bibliografía. En el esquema de reacción (1a), todas las variables son como se define en la Fórmula (I), Z es hidrógeno o trimetilsililo y T es un grupo apropiado para las reacciones de acoplamiento con mediación de Pd, tal como, por ejemplo, halo.

Esquema de reacción 1a



- 5 Alternativamente, se pueden preparar compuestos finales de acuerdo con la fórmula (I-a), en la que A es -C=C-, por medio de un acoplamiento de Sonogashira entre un intermedio de Fórmula (IV) y un intermedio de Fórmula (V) de acuerdo con el esquema de reacción (1b). La reacción se lleva a cabo en un disolvente de reacción apropiado, tal como, por ejemplo, DMF, en presencia de una base apropiada, tal como, por ejemplo, trietilamina, un catalizador de complejo-Pd tal como, por ejemplo, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, a una temperatura moderadamente elevada tal como por ejemplo 60 °C-150 °C. Se pueden seleccionar las condiciones de reacción de Sonogashira por parte de la persona experta en la técnica a partir de los procedimientos de reacción descritos en la bibliografía. En el esquema de reacción (1b), todas las variables con como se define en la Fórmula (I), y T' es un grupo apropiado para las reacciones de acoplamiento con mediación de Pd, tal como, por ejemplo, halo.

Esquema de reacción 1b



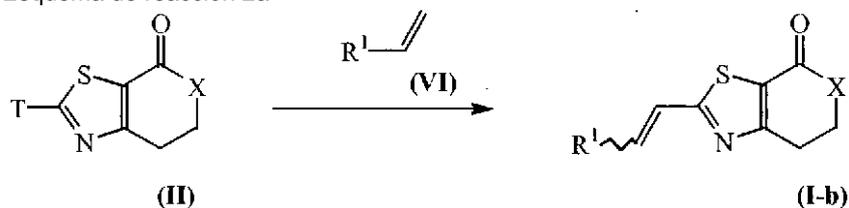
15

Procedimiento experimental 2

- 20 Se pueden preparar los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I-b), en la que A es -CH=CH- haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (II) con un intermedio de Fórmula (VI) de acuerdo con el esquema de reacción (2a). La reacción se lleva a cabo en un disolvente de reacción apropiado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo, en presencia de una base apropiada, tal como, por ejemplo, trietilamina, un catalizador de complejo-Pd tal como, por ejemplo, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, en condiciones térmicas tal como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción por ejemplo a 60 °C-120 °C. En el esquema de reacción (2a), todas las variables son como se define en la Fórmula (I) y T es un grupo apropiado para las reacciones de acoplamiento con mediación de Pd, tal como, por ejemplo, halo.

25

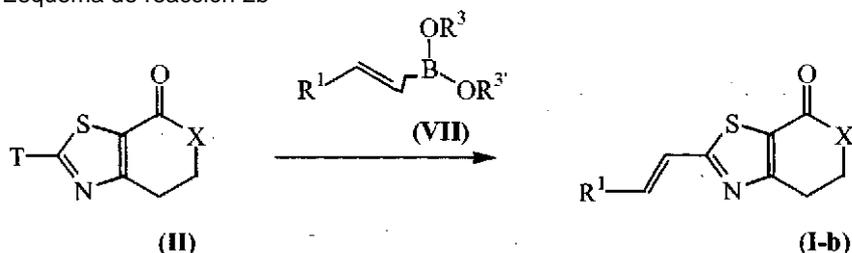
Esquema de reacción 2a



- 30 Alternativamente, se pueden preparar compuestos finales de acuerdo con la fórmula (I-b), en la que A es -CH=CH-, haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (II) con un intermedio de Fórmula (VII) de acuerdo con el esquema de reacción (2b). La reacción se lleva a cabo en un disolvente de reacción inerte apropiado, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano o mezclas de disolventes inertes tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano/DMF, en presencia de una base apropiada, tal como, por ejemplo, NaHCO<sub>3</sub> acuoso o Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, un catalizador de complejo-Pd tal como, por ejemplo, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción a 150 °C usando radiación de microondas, por ejemplo durante 10 minutos. En el esquema de reacción (2b), todas las variables son como se define en la Fórmula (I), y T es un grupo apropiado para las reacciones de acoplamiento con mediación de Pd, tal como, por ejemplo halo. R<sup>3</sup> y R<sup>3</sup> pueden ser hidrógeno o alquilo, o se pueden tomar juntos para formar por ejemplo un radical bivalente de fórmula -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-.

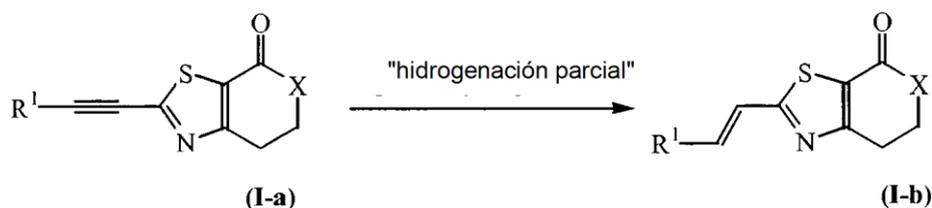
40

Esquema de reacción 2b



Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I-b), en la que A es  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , también se pueden preparar por medio de hidrogenación parcial del triple enlace presente en los compuestos finales de Fórmula (I-a) de acuerdo con el esquema de reacción (2c). La reacción se lleva cabo en un disolvente de reacción inerte apropiado, en presencia de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, aplicando las condiciones de reacción que son conocidas por parte del experto en la técnica. En el esquema de reacción (2c), todas las variables son como se define en la Fórmula (I).

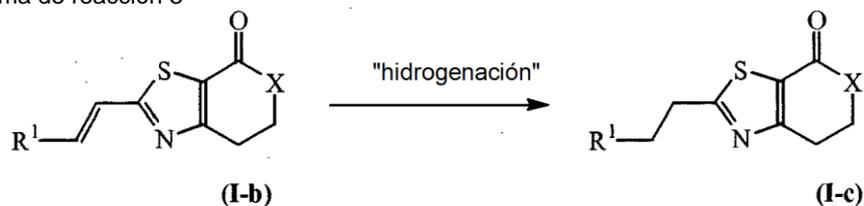
10 Esquema de reacción 2c

Procedimiento experimental 3

Se pueden preparar los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I-c), en la que A es  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  por medio de hidrogenación del doble enlace presente en los compuestos finales de Fórmula (I-b) de acuerdo con el esquema de reacción (3). La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte de reacción apropiado, en presencia de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, aplicando condiciones de reacción que son conocidas por la persona experta en la técnica. En el esquema de reacción (3), todas las variables son como se define en la Fórmula (I).

20

Esquema de reacción 3

Procedimiento experimental 4

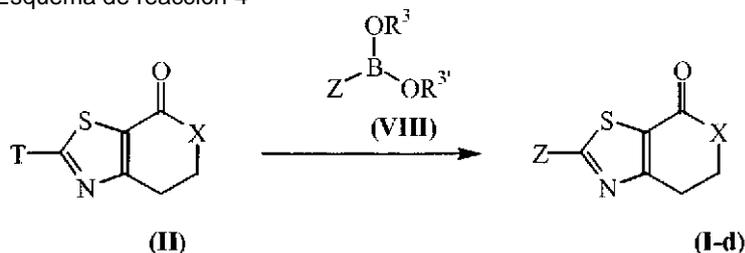
25

Se pueden preparar los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I-d), en la que  $\text{R}^1\text{-A}$  juntos es 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il opcionalmente sustituido con metilo; representado como Z, por medio de acoplamiento de Suzuki entre un intermedio de Fórmula (II) con un intermedio de Fórmula (VIII) de acuerdo con el esquema de reacción (4).

La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte de reacción apropiado, tal como, por ejemplo 1,4-dioxano o mezclas de disolventes inertes tales como, por ejemplo, 1,4-dioxano/DMF, en presencia de una base apropiada, tal como, por ejemplo,  $\text{NaHCO}_3$  acuoso o  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , un catalizador de complejo-Pd tal como, por ejemplo,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción a  $150\text{ }^\circ\text{C}$  usando radiación de microondas, por ejemplo durante 10 minutos. Se pueden seleccionar condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki alternativas por parte de la persona experta en la técnica a partir de los procedimientos descritos bien en la bibliografía. En el esquema de reacción (4), todas las variables son como se define en la Fórmula (I), Z es como se ha definido previamente y T es un grupo apropiado para las reacciones de acoplamiento con mediación de Pd, tal como, por ejemplo halo.  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^3$  pueden ser hidrógeno o alquilo, o se pueden tomar juntos para formar por ejemplo un radical bivalente de fórmula  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  o  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ .

40

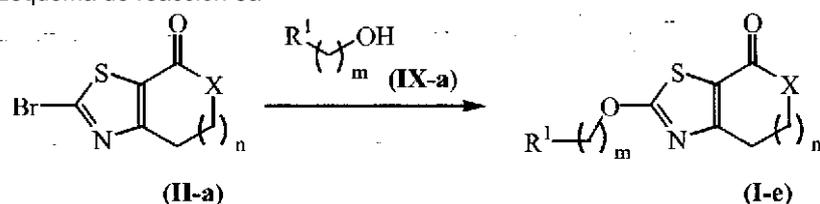
## Esquema de reacción 4



## Procedimiento experimental 5

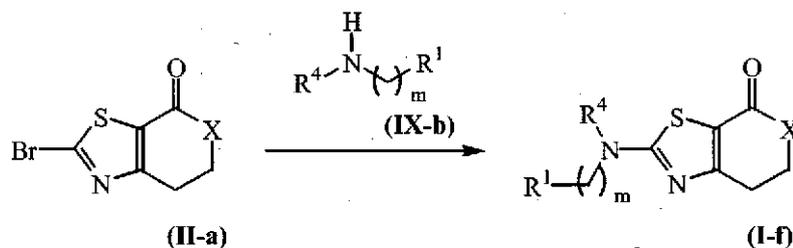
5 Se pueden preparar los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), en la que A es O-alcanodiilo-C<sub>1-3</sub>, nombrados (I-e) o compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) en la que A es (NR<sub>4</sub>)-alcanodiilo-C<sub>1-3</sub>, nombrados (I-f), haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (II) en el que T es bromo nombrado (II-a) con un alcohol o una amina de Fórmula (IXa) o (IXb), respectivamente, de acuerdo con los Esquemas de Reacción (5a) y (5b). La reacción se lleva a cabo en un disolvente de reacción inerte apropiado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo, en presencia de una base apropiada, tal como, por ejemplo Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción a 80 °C durante un período de tiempo para permitir que se complete la reacción, por ejemplo durante la noche. Se pueden seleccionar condiciones de reacción alternativas por parte de la persona experta en la técnica a partir de los procedimientos de reacción bien descritos en la bibliografía. En los Esquemas de Reacción (5a) y (5b), todas las variables son como se define en la Fórmula (I) y R<sup>4</sup> es hidrógeno y m es un número entero que varía de 1 a 3.

## Esquema de reacción 5a



20

## Esquema de reacción 5b

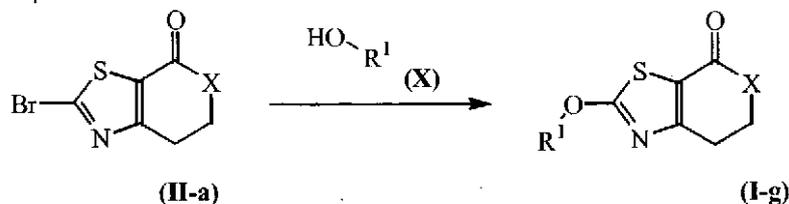


## Procedimiento experimental 6

25 Se pueden preparar los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), en la que A es -O-, nombrados (I-g), haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (II-a) con un alcohol de Fórmula (X), respectivamente de acuerdo con el esquema de reacción (6). La reacción se lleva a cabo en un disolvente de reacción inerte apropiado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo, en presencia de una base apropiada, tal como, por ejemplo Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción a 80 °C durante un período de tiempo para permitir que se complete la reacción, por ejemplo durante la noche. Se pueden seleccionar condiciones de reacción alternativas por parte de la persona experta en la técnica a partir de los procedimientos de reacción bien descritos en la bibliografía. En el esquema de reacción (6), todas las variables son como se define en la Fórmula (I).

35

Esquema de reacción 6

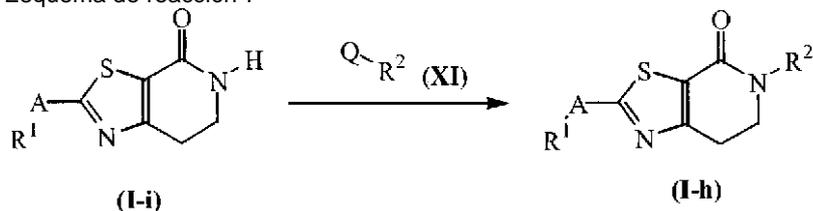
Procedimiento experimental 7

5

Se pueden preparar los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), en la que X es  $\text{NR}^2$ , nombrados (I-h), por medio de una reacción de acoplamiento entre un intermedio de Fórmula (II) en el que X es NH, nombrado (I-i) con un intermedio de Fórmula (XI) de acuerdo con el esquema de reacción (7). La reacción se lleva a cabo en un disolvente de reacción inerte apropiado, tal como, por ejemplo, tolueno, en presencia de una base apropiada, tal como, por ejemplo  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , en presencia de un ligando tal como por ejemplo N,N'-dimetiletilendiamina, en presencia de una sal de cobre tal como, por ejemplo, CuI en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción a 120 °C durante un período de tiempo para permitir que se complete la reacción, por ejemplo durante la noche. La reacción también podría llevarse a cabo en un disolvente de reacción inerte, tal como, por ejemplo, acetonitrilo o DMF, en presencia de una base apropiada, tal como, por ejemplo,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  o hidruro de sodio, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción a 80 °C o a baja temperatura tal como 0 °C, durante un período de tiempo para completar la reacción, por ejemplo, durante la noche. Alternativamente, se pueden seleccionar condiciones de reacción por parte de la persona experta en la técnica a partir de los procedimientos de reacción bien descritos en la bibliografía. En el esquema de reacción (7), todas las variables son como se define en la Fórmula (I) y Q es un grupo tal como halo.

20

Esquema de reacción 7

B. Preparación de los compuestos de intermedio

25

Procedimiento experimental 8

Se pueden preparar los intermedios de acuerdo con la Fórmula (II-a), en la que T es bromo, por medio de reacción de un intermedio de Fórmula (XII) de acuerdo con el esquema de reacción (8). La reacción se lleva a cabo con un reactivo o mezcla de reactivos apropiados para la transformación de un grupo  $\text{NH}_2$  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 son conocidas por la persona experta en la técnica. En el esquema de reacción (8), todas las variables son como se define en la Fórmula (I).

35 Esquema de reacción 8

Procedimiento experimental 9

40

Se pueden preparar los intermedios de acuerdo con la Fórmula (IV), por medio de reacción de un intermedio de Fórmula (XIII) de acuerdo con el esquema de reacción (9). La reacción se lleva a cabo con un reactivo apropiado para foto-desilación, tal como por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio, aplicando condiciones de reacción que son conocidas por la persona experta en la técnica. En el esquema de reacción (9), todas las variables son como se define en la Fórmula (I).

45

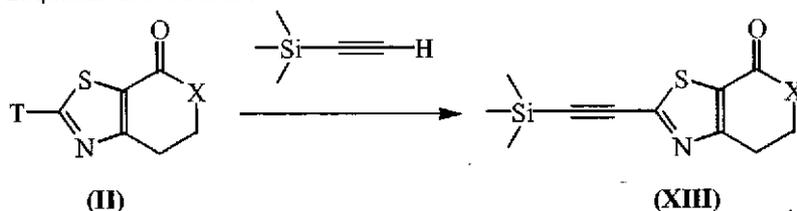
## Esquema de reacción 9



## Procedimiento experimental 10

5 Se pueden preparar los intermedios de reacción de acuerdo con la Fórmula (XIII) haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (II) con trimetilsililacetileno de acuerdo con el esquema de reacción (10). La reacción se lleva a cabo en un disolvente de reacción inerte apropiado, tal como, por ejemplo, DMF, en presencia de una base apropiada, tal como, por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina, un catalizador de complejo de Pd tal como, por ejemplo, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, una fosfina tal como, por ejemplo, PPh<sub>3</sub>, una sal de cobre tal como, por ejemplo, CuI y en condiciones térmicas tal como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción a 80 °C - 120 °C. En el esquema de reacción (10), todas las variables son como se define en la Fórmula (I), y T es un grupo apropiado para las reacciones de acoplamiento con mediación de Pd, tal como, por ejemplo, halo.

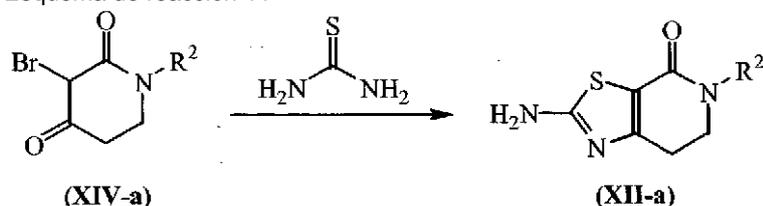
## 15 Esquema de reacción 10



## Procedimiento experimental 11

20 Se pueden preparar los intermedios de acuerdo con la Fórmula (XII), en la que X es NR<sup>2</sup>, nombrados (XII-a) por medio de reacción de un intermedio de Fórmula (XIV), en la que X es NR<sup>2</sup>, nombrado (XIV-a) con tiourea de acuerdo con el esquema de reacción (11). La reacción se lleva a cabo en un disolvente de reacción inerte, tal como por ejemplo etanol, a temperatura moderadamente elevada, tal como por ejemplo 80 °C durante un período de tiempo que permita que la reacción se complete. En el esquema de reacción (11), todas las variables son como se define en la Fórmula (I).

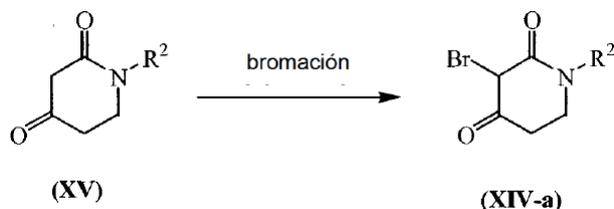
## Esquema de reacción 11



## 30 Procedimiento experimental 12

35 Se pueden preparar los intermedios de acuerdo con la Fórmula (XIV-a) por medio de bromación de un intermedio de Fórmula (XV) de acuerdo con el esquema de reacción (12). La reacción se lleva a cabo en un disolvente de reacción inerte, tal como por ejemplo tetracloruro de carbono, con un agente de bromación apropiado, tal como por ejemplo N-bromosuccinimida, a temperatura moderadamente baja, tal como por ejemplo 10 °C - 15 °C durante un período de tiempo que permita que la reacción se complete. En el esquema de reacción (12), todas las variables son como se define en la Fórmula (I).

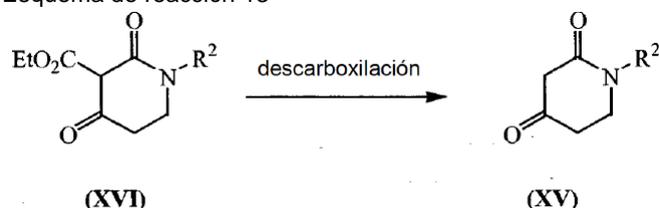
Esquema de reacción 12



Procedimiento experimental 13

5 Se pueden preparar los intermedios de acuerdo con la Fórmula (XV) por medio de descarboxilación de un intermedio de Fórmula (XVI) de acuerdo con el esquema de reacción (13). La reacción se lleva a cabo en un disolvente de reacción inerte, tal como por ejemplo agua, con un agente ácido apropiado, tal como por ejemplo ácido acético, a temperatura moderadamente alta, tal como por ejemplo 100 °C durante un período de tiempo que permita que la  
 10 reacción se complete. En el esquema de reacción (13), todas las variables son como se define en la Fórmula (I).

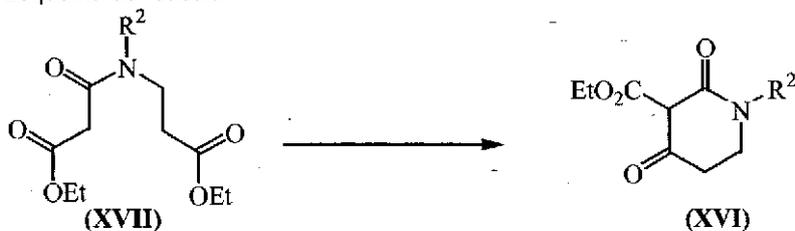
Esquema de reacción 13



15 Procedimiento experimental 14

Se pueden preparar los intermedios de acuerdo con la Fórmula (XVI) por medio de reacción de un intermedio de Fórmula (XVII) de acuerdo con el esquema de reacción (14). La reacción se lleva a cabo en un disolvente de reacción inerte, tal como por ejemplo etanol, con una base apropiada, tal como por ejemplo etóxido de sodio, a temperatura moderadamente alta, tal como por ejemplo 85 °C durante un período de tiempo que permita que la  
 20 reacción se complete. En el esquema de reacción (14), todas las variables son como se define en la Fórmula (I).

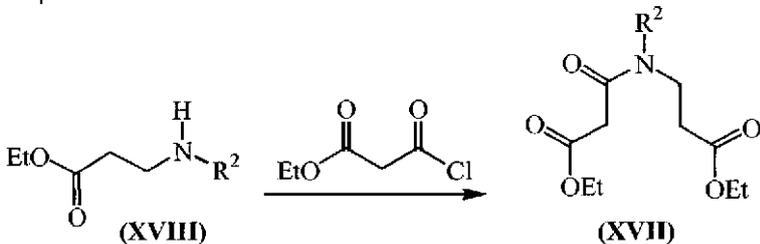
Esquema de reacción 14



25 Procedimiento experimental 15

Se pueden preparar los intermedios de acuerdo con la Fórmula (XVII) por medio de reacción de un intermedio de Fórmula (XVIII) con cloruro de malonilo de acuerdo con el esquema de reacción (15). La reacción se lleva a cabo en un disolvente de reacción inerte, tal como por ejemplo diclorometano, con una base apropiada, tal como por ejemplo trietilamina, a temperatura relativamente baja, tal como por ejemplo 0 °C durante un período de tiempo que permita que la reacción se complete. En el esquema de reacción (15), todas las variables son como se define en la Fórmula  
 30 (I).

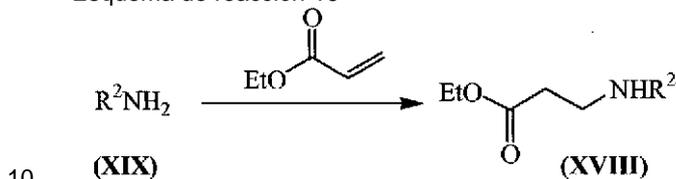
35 Esquema de reacción 15



Procedimiento experimental 16

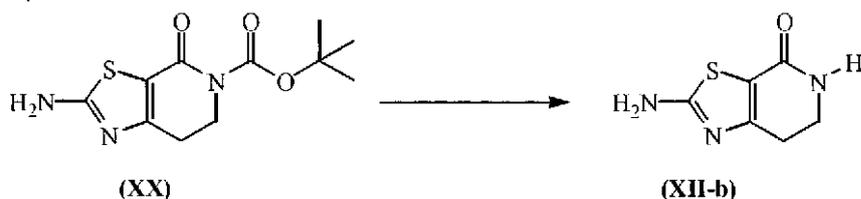
Se pueden preparar los intermedios de acuerdo con la Fórmula (XVIII) por medio de reacción de la amina apropiada de Fórmula (XIX) de acuerdo con el esquema de reacción (16). La reacción se lleva a cabo en un disolvente de reacción inerte, tal como por ejemplo etanol, con un ácido apropiado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico, a temperatura elevada tal como por ejemplo 90 °C durante un período de tiempo que permita que la reacción se complete. En el esquema de reacción (16), todas las variables son como se define en la Fórmula (I).

## Esquema de reacción 16

Procedimiento experimental 17

15 Se pueden preparar los intermedios de acuerdo con la Fórmula (XII), en la que X es N-H, nombrados (XII-b) a partir de un intermedio de Fórmula (XX) de acuerdo con esquema de reacción (17). La reacción se lleva a cabo en un reactivo apropiado para la escisión del grupo terc-butoxicarbonilo tal como por ejemplo ácido clorhídrico, aplicando condiciones de reacción que son conocidas por la persona experta en la técnica. En el esquema de reacción (17), todas las variables son como se define en la Fórmula (I).

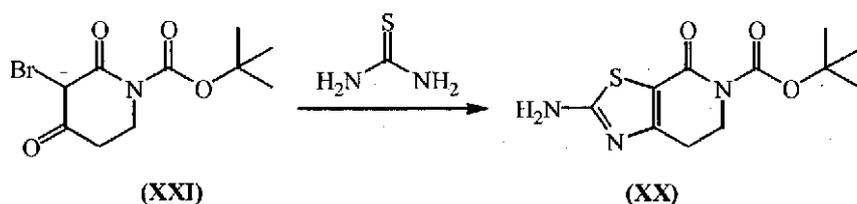
## 20 Esquema de reacción 17

Procedimiento experimental 18

25 Se pueden preparar los intermedios de acuerdo con la Fórmula (XX), por medio de reacción de un intermedio de Fórmula (XXI) con tiourea de acuerdo con esquema de reacción (18). La reacción se lleva a cabo en un disolvente de reacción inerte, tal como por ejemplo etanol, a una temperatura moderadamente elevada, tal como por ejemplo de 80 °C, durante un período de tiempo que permita que la reacción se complete. En el esquema de reacción (18), todas las variables son como se define en la Fórmula (I).

30

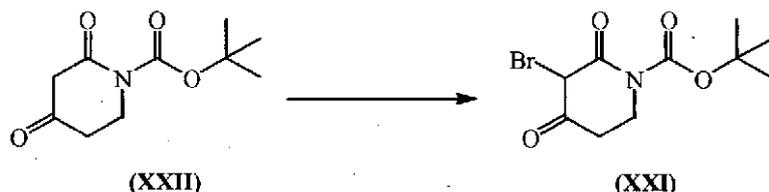
## Esquema de reacción 18

Procedimiento experimental 19

35 Se pueden preparar los intermedios de acuerdo con la Fórmula (XXI), por medio de bromación de un intermedio de Fórmula (XXII) de acuerdo con esquema de reacción (19). La reacción se lleva a cabo en un disolvente de reacción inerte, tal como por ejemplo tetracloruro de carbono, con un agente de bromación apropiado, tal como por ejemplo N-bromosuccinimida, a una temperatura moderadamente baja, tal como por ejemplo de 10 °C - 15 °C, durante un período de tiempo que permita que la reacción se complete. En el esquema de reacción (19), todas las variables son como se define en la Fórmula (I).

40

Esquema de reacción 19



5 Los materiales de partida de acuerdo con las Fórmulas (III), (V), (VII), (VIII) y (XXII) son compuestos que bien se encuentran disponibles comercialmente o bien se pueden preparar de acuerdo con procedimientos de reacción convencionales bien conocidos por cualquier experto en la técnica.

10 De este modo, los intermedios de Fórmula (III) se pueden preparar por ejemplo como se describe en Chew. Rev. 2007, 107 (3), 874-922; Chem. Rev. 2006, 106 (12), 5387-5412 y las referencias citadas en los mismos o se encuentran disponibles a nivel comercial.

15 De este modo, los intermedios de Fórmula (VII), se pueden preparar como por ejemplo se describe en J. Am. Chem Soc. 2002, 124 (27), 8001-8006; J. Org. Chem. 2008, 73 (14), 5589-5591; Org. Lett. 2008, 10 (5), 811-814 y las referencias citadas en los mismos o se encuentran disponibles a nivel comercial.

De este modo, los intermedios de Fórmula (VIII) se pueden preparar, por ejemplo, como se describe en J. Org. Chem. 2008, 73(14), 5589-5591, y las referencias citadas en los mismos o se encuentran disponibles a nivel comercial.

20 De este modo, los intermedios de Fórmula (XI) y Fórmula (XIX) se pueden obtener a nivel comercial.

De este modo, los intermedios de Fórmula (XII-a) se pueden obtener a nivel comercial.

## 25 FARMACOLOGÍA

Los compuestos proporcionados en la presente invención son moduladores alostéricos positivos de los receptores de glutamato metabotrópicos, en particular son moduladores alostéricos positivos de mGluR5. Los compuestos de la presente invención no parece que se unan al sitio de reconocimiento de glutamato, el sitio del ligando alostérico, sino a un sitio alostérico. En presencia de glutamato o un agonista de mGluR5, los compuestos de la presente invención aumentan la respuesta de mGluR5. Se espera que los compuestos proporcionados por medio de la presente invención tengan su efecto en mGluR5 por medio de su capacidad para aumentar la respuesta de dichos receptores frente a glutamato o agonistas de mGluR5, mejorando la respuesta del receptor.

35 Según se usa en la presente memoria, se pretende que el término "tratamiento" se refiera a todos los procesos, en los cuales existe una ralentización, interrupción, detención o parada de la progresión de la enfermedad, pero no necesariamente indica una eliminación total de todos los síntomas.

40 Además, la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la presente invención, sus formas estereoisoméricas y sus solvatos y sales de adición ácidas o básicas farmacéuticamente aceptables, para su uso como medicina o para su uso como medicamento.

45 La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), sus formas estereoisoméricas y sus solvatos o sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento, así como también al uso de un compuesto de acuerdo con la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de un estado de un mamífero, incluyendo un humano, viéndose afectado o facilitado dicho tratamiento o prevención por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR5, en particular sus moduladores alostéricos positivos.

50 La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), sus formas estereoisoméricas o sus solvatos o sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de, en particular el tratamiento de, un estado de un mamífero, incluyendo un humano, viéndose afectado o facilitado dicho tratamiento o prevención por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR5, en particular sus moduladores alostéricos positivos.

55 La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), sus formas estereoisoméricas y sus solvatos o sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento, prevención, alivio, control o reducción del riesgo de varios trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con disfunción de glutamato en un

mamífero, incluyendo un humano, viéndose afectado o facilitado dicho tratamiento o prevención por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR5.

5 También, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), sus formas estereoisoméricas y sus solvatos o sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención, alivio, control o reducción del riesgo de varios trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con disfunción de glutamato en un mamífero, incluyendo un humano, viéndose afectado o facilitado dicho tratamiento o prevención por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR5.

10 La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la presente invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención, en particular el tratamiento de, un estado de un mamífero, incluyendo un humano, viéndose afectado o facilitado dicho tratamiento o prevención por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR5, en particular sus moduladores alostéricos positivos. La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la presente invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento o prevención, en particular el tratamiento de, un estado de un mamífero, incluyendo un humano, viéndose afectado o facilitado dicho tratamiento o prevención por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR5, en particular sus moduladores alostéricos positivos.

20 De igual forma, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención, alivio, control o reducción del riesgo de varios trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con disfunción de glutamato en un mamífero, incluyendo un humano, viéndose afectado o facilitado dicho tratamiento o prevención por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR5.

30 Cuando se dice que la invención se refiere al uso de un compuesto o composición de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento por ejemplo para el tratamiento de un mamífero, se entiende que dicho uso debe interpretarse en determinadas jurisdicciones como un método por ejemplo de tratamiento de un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que precisa dicho tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto o composición de acuerdo con la invención.

35 En particular, los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con disfunción de glutamato, incluyendo uno o más de los siguientes estados o enfermedades: trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como, por ejemplo, deficiencias cerebrales posteriores a cirugía de derivación cardíaca e injertos, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, traumatismo de la espina dorsal, traumatismo craneoencefálico, 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 idiopática de Parkinson inducida por fármacos, espasmos musculares y trastornos asociados a naturaleza espasmódica muscular incluyendo temblores, epilepsia; convulsiones, migraña (incluyendo cefalea de migraña), incontinencia urinaria, tolerancia de sustancias, abstinencia de sustancias (incluyendo sustancias tales como por ejemplo, opiáceos, nicotina, productos de tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), sicosis, esquizofrenia (incluyendo sus síntomas positivos, negativos y cognitivos), ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, y trastorno compulsivo obsesivo), trastornos de conducta (incluyendo depresión, manías, trastornos bipolares), neuralgia trigeminal, hipoacusia, acúfenos, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, dolor (incluyendo estados agudos y crónicos, dolor grave, dolor intratable, dolor neuropático, y dolos pos-traumático), discinesia tardía, trastornos del sueño (incluyendo narcolepsia), deficiencias de atención/trastorno de hiperactividad, y trastornos de conducta.

50 En particular, el estado en enfermedad es un trastorno del sistema nervioso central seleccionado entre el grupo de trastornos de ansiedad, trastornos sicóticos, trastornos de personalidad, trastornos relacionados con sustancias, trastornos alimentarios, trastornos de conducta, migraña, epilepsia y trastornos convulsivos, trastornos de la infancia, trastornos cognitivos, neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia.

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

60 Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno sicótico seleccionado entre en el grupo de esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo; trastorno esquizofreniforme y trastorno sicótico inducidos por sustancias.

65 Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la personalidad seleccionado entre el grupo de trastorno de la personalidad obsesivo-compulsivo y esquizoide, trastorno esquizotipal.

Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con una sustancia

seleccionado entre el grupo de abuso de alcohol, dependencia del alcohol, delirio por abstinencia de alcohol, trastorno sicótico inducido por el alcohol, dependencia de anfetaminas, abstinencia de anfetaminas, dependencia de cocaína, abstinencia de cocaína, dependencia de nicotina, abstinencia de nicotina, dependencia de opiáceos y abstinencia de opiáceos.

5 Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno alimentario seleccionado entre el grupo de anorexia nerviosa y bulimia nerviosa.

10 Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la conducta seleccionado entre el grupo de trastornos bipolares (I & II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo principal y trastornos de conductas inducidos por sustancias.

Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es migraña.

15 Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es epilepsia o un trastorno convulsivo seleccionado entre el grupo de epilepsia no convulsiva generalizada, epilepsia convulsiva generalizada, estado del mal epiléptico pequeño, estado del mal epiléptico grande, epilepsia parcial con o sin afección del estado de conciencia, espasmos infantiles, epilepsia parcial continua y otras formas de epilepsia.

20 Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de deficiencia de atención/hiperactividad.

25 Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo seleccionado entre el grupo de delirio, delirio persistente inducido por una sustancia, demencia, demencia debida a enfermedad de VIH, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida enfermedad de Parkinson, demencia debida a enfermedad de Alzheimer, demencia persistente inducida por sustancias y disfunción cognitiva moderada.

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

30 Actualmente, la cuarta edición de Diagnostic&Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) de American Psychiatric Association proporciona una herramienta de diagnóstico para la identificación de los trastornos descritos en la presente memoria. La persona experta en la técnica reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en la presente memoria, y que estos evolucionan con los avances médico y científicos.

35 Por tanto, la invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), sus formas estereoisoméricas y sus solvatos y sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente.

40 La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), sus formas estereoisoméricas y sus solvatos y sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente.

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

50 La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), sus formas estereoisoméricas y sus solvatos y sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente.

55 La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), sus formas estereoisoméricas y sus solvatos y sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente.

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

60 A la vista de la utilidad de los compuestos de Fórmula (I), se proporciona un método para el tratamiento de animales de sangre caliente, incluyendo humanos, que padecen una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente, y un método para evitar una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en animales de sangre caliente, incluyendo humanos.

65 Dichos métodos comprenden la administración, es decir la administración sistémica o tópica, preferentemente la administración oral, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), una de sus formas estereoisoméricas y uno de sus solvatos o sales de adición farmacéuticamente aceptables, a animales de sangre

caliente, incluyendo humanos.

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 que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención a un paciente que lo necesita.

El experto en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de los PAMs de la presente invención es la cantidad suficiente para modular la actividad del 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. De manera general, la cantidad de PAM objeto de administración como agente terapéutico para tratar enfermedades en las cuales la modulación de mGluR5 resulta beneficiosa, tal como los trastornos descritos anteriormente en la presente memoria, vendrá determinada en cada caso por el médico que presta la atención.

Generalmente, una dosis apropiada es una que tiene como resultado una concentración de PAM en el sitio de tratamiento dentro del intervalo de 0,5 nM a 200  $\mu$ M, y más normalmente de 5 nM a 50  $\mu$ M. Para obtener estas concentraciones de tratamiento, se administrará al paciente que lo necesita una cantidad diaria terapéuticamente eficaz de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 2,5 mg/kg de peso corporal, incluso más preferentemente de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal. La cantidad de compuesto de acuerdo con la presente invención, también denominada en la presente memoria como principio activo, que se requiere para lograr un efecto terapéutico variará por supuesto según una base de caso por caso, con el compuesto particular, la ruta de administración, la edad y estado del receptor, y el trastorno o enfermedad particular objeto de tratamiento. Un método de tratamiento puede incluir también la administración del principio activo en un régimen de entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos de acuerdo con la invención preferentemente se formulan antes de la admisión. Como se describe a continuación en la presente memoria, se preparan formulaciones farmacéuticas apropiadas por medio de procedimientos conocidos usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles.

Debido a que dichos moduladores alostéricos positivos de mGluR5, incluyendo los compuestos de Fórmula (I), mejoran la respuesta de mGluR5 frente a glutamato, es una ventaja que los presentes métodos utilicen glutamato endógeno.

Debido a que dichos moduladores alostéricos positivos de mGluR5, incluyendo los compuestos de Fórmula (I), mejoran la respuesta de mGluR5 frente a glutamato, se entiende que la presente invención se extiende al tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados a la disfunción de glutamato, tales como por ejemplo los mencionados anteriormente, por medio de la administración de eficaz de un modulador alostérico positivo de mGluR5, incluyendo los compuestos de Fórmula (I), en combinación con un agonista de mGluR5.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con uno o más fármacos diferentes en el tratamiento, prevención, control, alivio, o reducción del riesgo de enfermedades o estados para los cuales los compuestos de Fórmula (I) o los otros fármacos pueden presentar utilidad, cuando la combinación de fármacos juntos es más segura y eficaz que el fármaco solo.

#### COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar enfermedades en las cuales la modulación del receptor mGluR5 resulta beneficiosa, tal como los trastornos descritos en la presente memoria. Aunque es posible administrar el principio activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, en particular un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), una de sus sales farmacéuticamente aceptable, uno de sus solvatos o una de sus formas estereoquímicamente isoméricas. El vehículo o diluyente puede ser "aceptable" en el sentido de que sea compatible con los otros ingredientes de la composición y no sea perjudicial para sus receptores.

Los compuestos de acuerdo con la invención, en particular los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos y sus formas estereoquímicamente isoméricas, o cualquier subgrupo o sus combinaciones se pueden formular para dar lugar a varias formas farmacéuticas con fines de administración. Como composiciones apropiadas se pueden mencionar todas las composiciones empleadas normalmente para la administración de fármacos de forma sistémica.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar por medio de cualesquiera métodos bien conocidos en la técnica de farmacia, por ejemplo, usando métodos tales como los descritos en Gennaro y col.

Remington's Pharmaceutical Sciences (18ª edición, Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente la Parte 8: Pharmaceutical preparations and their manufacture). Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal, como principio activo, en una mezcla estrecha con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, pudiendo adoptar el

5 vehículo o diluyente una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en una forma de dosificación unitaria apropiada, en particular, para administración por vía oral, rectal, percutánea o por medio de inyección parenteral o por medio de inhalación. Por ejemplo, para preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquier

10 medio farmacéutico normal tal como por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o vehículos sólidos tales como, por ejemplo, almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad de uso en la administración, se prefiere al administración oral, y los comprimidos y las cápsulas representan las formas

15 unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, normalmente el vehículo comprende agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo tensioactivos, para facilitar la solubilidad. Se pueden preparar, por ejemplo, disoluciones inyectables en las cuales el vehículo comprende una disolución salina, una disolución de glucosa o una mezcla de disolución salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables en las cuales se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares.

20 También se incluyen las preparaciones en forma sólida destinadas a conversión, poco después de ser usadas, en preparación de forma líquida. En las composiciones apropiadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante apropiado, opcionalmente combinado con aditivos apropiados de cualquier naturaleza en proporciones menores, de modo los que aditivos no introduzcan un efecto negativo importante sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la

25 administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varias formas, por ejemplo, en forma de parche transdérmico, unción dorsal puntual o en forma de pomada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas en una forma de

30 dosificación unitaria en cuanto a facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria según se usa en la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas apropiadas para dosificación unitaria, que contienen cada una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de dichas formas de dosificación unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados y revestidos), cápsulas, pastillas, bolsitas

35 de polvos, obleas, supositorios, disoluciones inyectables o suspensiones y similares, y sus formas múltiples segregadas.

Debido a que los compuestos de acuerdo con la invención son compuestos que se administran por vía oral, las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos coadyuvantes para administración oral son

40 especialmente ventajosas.

Con el fin de mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de Fórmula (I) en las composiciones farmacéuticas, puede resultar ventajoso emplear  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas con sustitución de hidroxialquilo, por ejemplo, 2-hidroxiopropil-ciclodextrina o sulfonil- $\beta$ -ciclodextrina. También los

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

La dosificación exacta y la frecuencia de administración depende del compuesto particular de fórmula (I) usado, el estado particular objeto de tratamiento, la gravedad del estado objeto de tratamiento, la edad, peso, sexo, alcance del trastorno y estado físico general del paciente particular así como otra medicación que el individuo pueda estar

50 tomando, como se conoce por parte de los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad eficaz diaria se puede rebajar o aumentar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación de médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá de un 0,05 a un 99 % en peso, preferentemente de un 0,1 a un 70 % en peso, más preferentemente de un 0,1 a un 50 % en peso del principio activo y, de un 1 a un 99,95 % en peso, preferentemente de un 30 a un 99,9 % en peso, más preferentemente de un

55 50 a un 99,9 % en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando basados todos los porcentajes en el peso total de la composición.

La cantidad de compuesto de Fórmula (I) que se puede combinar con un material de vehículo para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo de la enfermedad tratada, las especies de mamíferos, y el modo particular de administración. No obstante, como recomendación general, las dosis unitarias apropiadas para los compuestos de la presente invención pueden, por ejemplo, contener preferentemente entre 0,1 mg y

60 aproximadamente 1000 mg del compuesto activo. Una dosis unitaria preferida es entre 1 mg y aproximadamente 500 mg. Una dosis unitaria más preferida es entre 1 mg y aproximadamente 300 mg. Una dosis unitaria incluso más

65

preferida es entre 1 mg y aproximadamente 100 mg. Se pueden administrar dichas dosis unitarias más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, ó 6 veces al día, pero preferentemente 1 ó 2 veces al día, de manera que la dosificación total para un adulto de 70 kg esté dentro del 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 dicha terapia se puede extender durante un número de semanas o meses, y en algunos casos, años. Se comprenderá, no obstante, que el nivel de dosis específica para cualquier paciente particular variará dependiendo de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo y dieta del individuo objeto de tratamiento; el tiempo y la ruta de administración; la tasa de excreción; otros fármacos que se hayan administrado con carácter previo; y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia, como se comprende bien por parte del experto en el área.

Una dosificación típica puede ser un comprimido de 1 mg a aproximadamente 100 mg o de 1 mg a aproximadamente 300 mg tomados una vez día, o, varias veces al día, o un comprimido o cápsula de liberación todo uno ingerido una vez al día y que contenga un contenido proporcionalmente elevado del principio activo. Se puede obtener un efecto de liberación con el tiempo por medio de materiales de cápsula que se disuelven a diferentes valores de pH, por medio de cápsulas que se liberan lentamente por medio de presión osmótica, o por medio de cualesquiera otros medios conocidos de liberación controlada.

Puede resultar necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos como resultará evidente para los expertos en la técnica. Además, se aprecia que el facultativo o el médico responsable del tratamiento conocerán cuando y como dar comienzo, interrumpir, ajustar o terminar la terapia junto con la respuesta del paciente individual.

Como ya se ha mencionado, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos de acuerdo con la invención y uno o más fármacos en el tratamiento, prevención, control, alivio o reducción del riesgo de enfermedades o estados para los cuales los compuestos de Fórmula (I) u otros fármacos pueden tener utilidad, así como también para el uso de dicha composición en la fabricación de un medicamento. También se contempla el uso de dicha composición para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención, control, alivio o reducción del riesgo de enfermedades o estados para los cuales los compuestos de Fórmula (I) u otros fármacos pueden tener utilidad. La presente invención también se refiere a una combinación de un compuesto de acuerdo con la presente invención y a un agonista ortostérico de mGluR5. La presente invención también se refiere a dicha combinación para su uso como medicina. La presente invención también se refiere a un producto que comprende (a) un compuesto de acuerdo con la presente invención, una de sus sales farmacéuticamente aceptable o uno de sus solvatos, y (b) un agonista ortostérico de mGluR5, como preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o prevención de un estado de un mamífero, incluyendo un humano, tal como por ejemplo un estado mencionado anteriormente, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR5, en particular los moduladores alostéricos de mGluR5 positivos. Los diferentes fármacos de dicha combinación o productos se pueden combinar en una preparación individual junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, o pueden estar presentes cada uno en una preparación por separado junto con un vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren, pero sin limitar, el alcance de la invención.

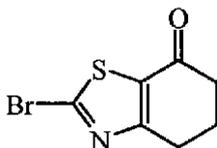
#### 45 **Parte experimental**

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

En lo sucesivo, el término "p.f." significa punto de fusión, "THF" significa tetrahidrofurano, "DMF" significa dimetilformamida, "DCM" significa diclorometano, "ACN" significa acetonitrilo, "AcOEt" significa acetato de etilo, "AcOH" significa ácido acético, "EtOH" significa etanol, "MeOH" significa metanol.

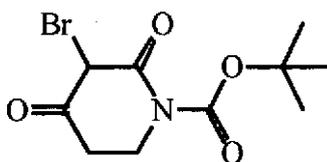
55 Se llevaron a cabo reacciones asistidas por microondas en un reactor de modo individual: reactor de microondas InitiatorTMSixtyEXP (Biotage AB), o en un reactor multimodo: MicroSYNTHLabstation (Milestone, Inc.).

Se llevó a cabo cromatografía en capa fina (TLC) sobre placas de gel de sílice 60 F254 (Merck) usando disolventes de calidad de reactivo. Se llevó a cabo cromatografía en columna abierta sobre gel de sílice, tamaño de partícula 60 angstrom, malla = 230-400 (Merck) usando técnicas normalizadas. Se llevó a cabo cromatografía instantánea automatizada usando cartuchos listos para conexión de Merck, sobre gel de sílice irregular, tamaño de partícula 15-40 µm (columnas instantáneas desechables de fase normal) en un sistema SPOT o LAFLASH de Armen Instrument.

A. Preparación de los intermediosEjemplo A15 Preparación del intermedio 1

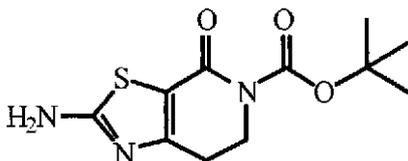
10 Se calentó una mezcla de 2-amino-5,6-dihidro-4H-benzotiazol-7-ona (19 g, 112 mmol), cloruro de cobre (II) (27 g, 120 mmol) y 3-metil-1-nitrosooxi-butano (18 g, 153 mmol) en ACN (250 ml) a 80 °C durante 1 hora. Posteriormente se enfrió la disolución resultante hasta temperatura ambiente y se vertió en el interior de una disolución de HCl de 10 %.

15 Se sometió la mezcla a extracción con DCM y se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para dar lugar a 19,6 g (75 %) de intermedio 1 que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo A2Preparación del intermedio 2

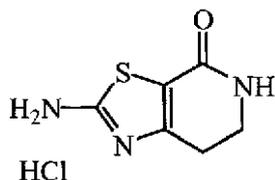
20 A una mezcla de éster terc-butílico de ácido 2,4-dioxo-piperidin-1-carboxílico (40 g, 187,58 mmol) en tetracloruro de carbono (500 ml) se añadió N-bromosuccinimida (33,38 g, 187,58 mmol) por partes, manteniendo la temperatura de reacción dentro del intervalo de 10 °C - 15 °C. Se agitó de forma adicional la mezcla a 10 °C - 15 °C durante 2 horas.

25 Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se evaporaron los disolventes a vacío. Se disolvió el residuo obtenido de este modo en AcOEt y se lavó con H<sub>2</sub>O. Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para dar lugar a 30 g (55 %) de intermedio 2 que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

30 Ejemplo A3Preparación del intermedio 3

35 Se calentó una mezcla el intermedio 2 (25 g, 85,6 mmol), tiourea (6,5 g, 85,6 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (7,2 g, 85,6 mmol) en EtOH (400 ml) a 80 °C durante 2,5 horas. Posteriormente se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtraron los sólidos. Se evaporó el filtrado a vacío para proporcionar un residuo que se cristalizó en EtOH. Se filtraron los cristales amarillos obtenidos de este modo y se secaron para proporcionar 15 g (66 %) de intermedio 3.

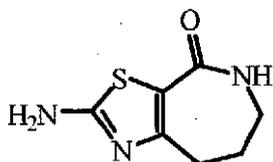
40

Ejemplo A4Preparación del intermedio 4

5

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

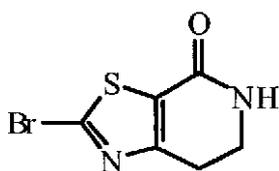
10

Ejemplo A5Preparación del intermedio 5

15

A una disolución agitada de 2-amino-5,6-dihidro-4H-benzotiazol-7-ona (10 g, 59 mmol) en cloroformo (250 ml) se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió con precaución azida de sodio (7,6 g, 117 mmol) a la mezcla durante dos horas (evolución de gas vigorosa). Se agitó de forma adicional la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 horas. Se vertió la mezcla sobre hielo machado y se añadió una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta que el pH de la disolución fue de 9. Se filtró el precipitado formado y se lavó con H<sub>2</sub>O y AcOEt. Se secó el sólido en el horno (T = 50 °C) para proporcionar 9 g (83 %) del intermedio 5 que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

20

Ejemplo A6Preparación del intermedio 6

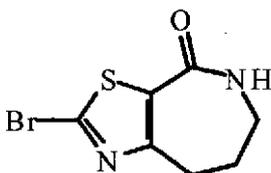
30

Se agitó una mezcla de intermedio 4 (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 obtenido de este modo en AcOEt y se lavó con H<sub>2</sub>O. Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para dar lugar a 5 g (55 %) del intermedio 6 que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

Ejemplo A7Preparación del intermedio 7

40

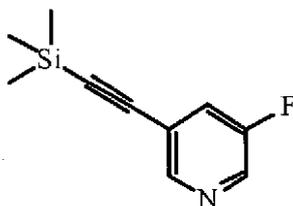


Se calienta una mezcla de un intermedio 5 (20 g, 109 mmol), bromuro de cobre (II) (24 g, 107 mmol) y 3-metil-1-nitrosooxibutano (33,5 g, 286 mmol) en ACN (250 ml) a 80 °C durante 1 hora. Posteriormente, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en el interior de una disolución de un 10 % de HCl. Se sometió la mezcla a extracción con DCM y se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), si filtro y se evaporó el disolvente a vacío para dar lugar a 23 g (87 %) de intermedio 7 que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

#### Ejemplo A8

##### Preparación del intermedio 8

10

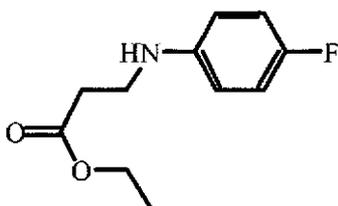


A una disolución de 3-bromo-5-fluoropiridina (5 g, 28,4 mmol), trimetilsililacetileno (3,35 g, 34 mmol) y yoduro de cobre (II) (0,13 g, 0,68 mmol) en una mezcla de THF (45 ml) y trietilamina (22,5 ml) a temperatura ambiente se añadieron PdCl<sub>2</sub> (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,48 gm, 0,68 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 14 horas bajo atmósfera de nitrógeno, posteriormente se concentró a vacío. El residuo obtenido de este modo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea (sílice; éter de petróleo /AcOEt 10:1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío para dar lugar a 0,9 g (16 %) de intermedio 8 en forma de aceite de color marrón.

20

#### Ejemplo A9

##### Preparación del intermedio 9



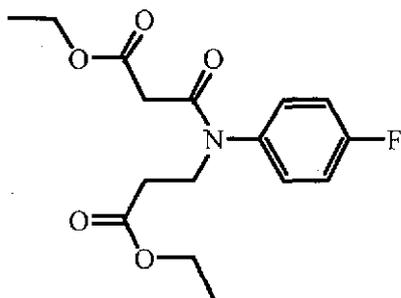
25

A una disolución de 4-fluoroanilina (11,5 ml, 121,4 mmol) en AcOH (7 ml) se 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 posteriormente se vertió sobre agua fría, se generó un entorno básico por medio de adición de una disolución de un 10 % de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se sometió a extracción con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), si filtro y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna instantánea (sílice; AcOEt en Heptano 0/100 a 10/90). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a vacío para dar lugar a 24,6 g (66 %) del intermedio 9.

35

#### Ejemplo A10

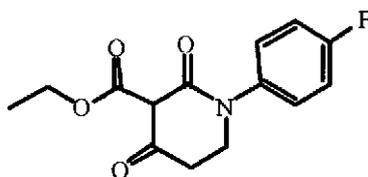
##### Preparación del intermedio 10



A una disolución del intermedio 9 (10 g, 47,34 mmol) en DCM (10 ml), se añadieron cloruro de etilo y malonilo (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 horas y posteriormente se diluyó con DCM adicional y se lavó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por medio de cromatografía en columna instantánea (sílice; AcOEt en Heptano 0/100 a 20/80). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a vacío para dar lugar a 11 g (71 %) del intermedio 11 en forma de aceite de color naranja.

#### Ejemplo A11

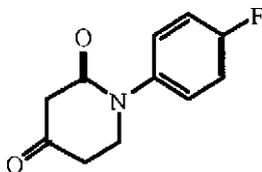
##### Preparación del intermedio 11



Se agitó una mezcla de reacción de intermedio 10 (6,27 g, 19,27 mmol) en una disolución de un 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 separó el residuo entre AcOEt y H<sub>2</sub>O. Se separó la fase acuosa, se acidificó con la adición de una disolución de HCl 1N y se sometió a extracción con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para dar 5 g (93 %) de intermedio 11 usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

#### Ejemplo A12

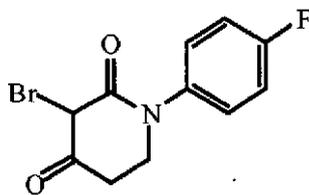
##### Preparación del intermedio 12



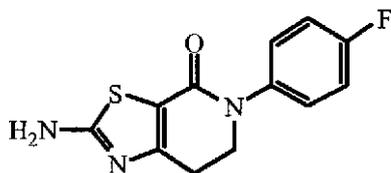
Se agitó una disolución de intermedio 11 (7,5 g, 26,86 mmol) en una mezcla de AcOH (0,6 ml) y H<sub>2</sub>O (59,4 ml) a 90 °C durante 16 horas. Se secó la mezcla de reacción (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para dar 5,5 g (99 %) del intermedio 12 usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

#### Ejemplo A13

##### Preparación del intermedio 13



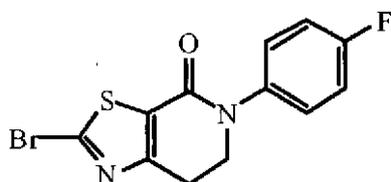
A una disolución de intermedio 12 (5,5 g, 26,54 mmol) en DCM (60 ml) a 0 °C, se añadió N-bromosuccinimida (5,2 gm, 29,2 mmol). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 minutos y se evaporó el disolvente a vacío para dar 7,7 g (> 100 %) de intermedio 13 usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo A14Preparación del intermedio 14

5

Se agitó una mezcla de intermedio 13 (4,14 g, 14,48 mmol), tiourea (1,1 g, 14,48 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (1,22 g, 14,48 mmol) en etanol (60 ml) a 80 °C durante 1 hora. Posteriormente, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtraron los sólidos. Se concentró el filtrado a vacío para dar 3,1 g (81 %) de intermedio 14 usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

Ejemplo A15Preparación del intermedio 15

15

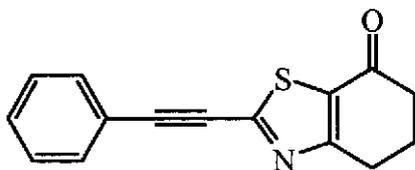
Se agitó una mezcla de intermedio 14 (3 g, 11,39 mmol), bromuro de cobre (II) (3,05 g, 13,67 mmol) y 3-metil-1-nitrosooxi-butano (2,3 ml, 17,09 mmol) en ACN (80 ml) a temperatura ambiente durante 45 minutos. Posteriormente, se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se separó el residuo obtenido de este modo entre AcOEt y  $\text{H}_2\text{O}$ . Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna instantánea (sílice; AcOEt en Heptano de 0/100 a 30/70). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío para dar lugar a 1,2 g (32 %) de intermedio 15 en forma de sólido de color blanco.

20

25

B. Preparación de los compuestos finalesEjemplo B1Preparación del compuesto 1

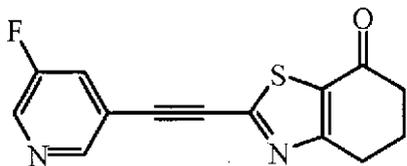
30



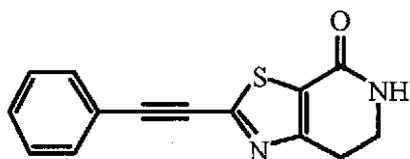
A una disolución de intermedio 1 (2,3 g, 9,86 mmol), fenilacetileno (2,01 g, 19,7 mmol), yoduro de cobre (I) (0,2 g, 1,05 mmol) y trietilamina (2,98 g, 29,58 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) a temperatura ambiente, se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II) (0,2 g, 0,245 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se evaporaron las sustancias volátiles a vacío. Se purificó el producto bruto por medio de cromatografía en columna instantánea (sílice; éter de petróleo/AcOEt 1:2). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío para dar 1,2 g (52 %) del compuesto 1 en forma de sólido.  $\text{RMN}^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,28 (quin,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 2,70 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 3,13 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 7,39-7,53 (m, 3), 7,60-7,70 (m, 2H).

35

40

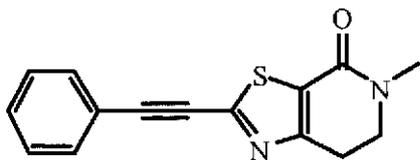
Ejemplo B2Preparación del compuesto 2

10 A una disolución de intermedio 1 (0,2 g, 0,86 mmol), intermedio 8 (0,25 g, 1,29 mmol), yoduro de cobre (I) (0,006 g, 0,034 mmol) y PdCl<sub>2</sub> (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,012 gm, 0,017 mmol) en THF (8 ml) a temperatura ambiente se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (2,58 ml, 2,58 mmol; disolución 1M en THF) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 14 horas y posteriormente se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por medio de cromatografía en columna instantánea (sílice; éter de petróleo/AcOEt 5:2). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío para dar lugar al compuesto 2 (101,5 mg, 43 % de rendimiento). RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,19 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 2,50-2,72 (m, 2H), 3,04 (t, J= 6,2 Hz, 2 H), 7,55 (dd, J=8,3 Hz, 1H), 8,50 (s a, 1H), 8,63 (s a, 1H).

Ejemplo B3Preparación del compuesto 3

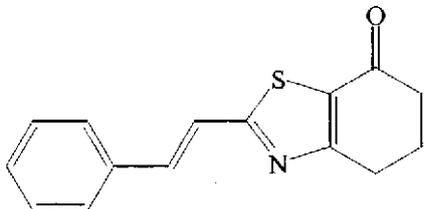
25 A una disolución de intermedio 6 (2,33 g, 10 mmol), fenilacetileno (2,0 g, 20 mmol) y trietilamina (4,5 g, 45 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) a temperatura ambiente se añadieron [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II) (0,73 g, 1 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,75 mg, 4 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno, posteriormente se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo resultante en AcOEt y se lavó con H<sub>2</sub>O. Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por medio de cromatografía en columna instantánea (sílice; éter de petróleo/AcOEt de 10: 1 a 1.1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío para dar el compuesto 3 (0,7 g, 30 % rendimiento) en forma de sólido de color marrón.

30 RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,00 (t, J= 7,0 Hz, 2H), 3,50 (td, J= 7,0 Hz, 2,5 Hz, 2H), 7,44-7,57 (m, 3H), 7,63-7,72 (m, 2H), 8,07 (s a, 1H).

Ejemplo B4Preparación del compuesto 4

40 Se agitó una mezcla del compuesto 3 (0,25 g, 0,98 mmol), yoduro de metilo (0,84 g, 5,9 mmol) y carbonato de cesio (1,9 g, 5,9 mmol) en ACN (50 ml) a 80 °C durante la noche. Posteriormente, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por medio de HPLC de fase reversa (gradiente de elución: 0,1 % de TFA en ACN / 0,1 % de TFA en H<sub>2</sub>O). Se recogieron las fracciones deseadas, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (disolución saturada acuosa) y se sometió a extracción con AcOEt. Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporó el disolvente a vacío para dar lugar al compuesto 4 (50,3 mg, 19 % de rendimiento). RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,97 (s, 3H), 3,09 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 3,67 (t, J=7,2 Hz, 2H), 7,43-7,58 (m, 3H), 7,67 (d, J=6,8 Hz, 2H).

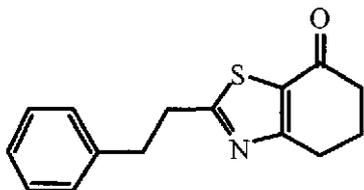
45

Ejemplo B5Preparación del compuesto 5

5

A una disolución de intermedio 1 (0,6 g, 2,6 mmol), ácido trans-2-fenilborónico (0,38 g, 2,6 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,54 g, 5,2 mmol) en 1,2-dimetoxietano (9 ml) y H<sub>2</sub>O (3 ml), a temperatura ambiente, se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,09g, 0,06 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con H<sub>2</sub>O (15 ml) y se sometió a extracción con AcOEt (15 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por medio de cromatografía en columna (sílice; éter de petróleo/AcOEt 5:1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío para dar el compuesto 5 (350 mg, 52 % de rendimiento).

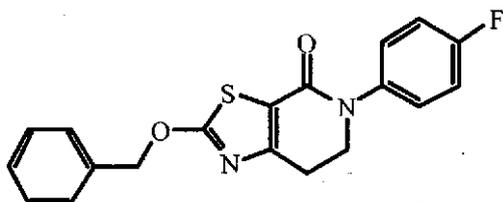
10

15 Ejemplo B6Preparación del compuesto 6

20

Se añadió Pd 10 % sobre carbón vegetal (0,035 g) a una disolución de compuesto 5 (0,35 g, 1,37 mmol) en THF (10 ml). Se hidrogenó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró el catalizador y se evaporó el filtrado a vacío. Se purificó el producto bruto por medio de HPLC de fase reversa (gradiente de elución: 0,1 % de TFA en ACN / 0,1 % de TFA en H<sub>2</sub>O). Se recogieron las fracciones deseadas, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (disolución saturada acuosa) y se sometió a extracción con AcOEt. Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporó el disolvente a vacío para dar lugar al compuesto 6 (120 mg, 34 % de rendimiento) en forma de aceite. RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 2,20 (quin, J= 6,3 Hz, 2H), 2,61 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,02 (t, J=6,1 Hz, 2H), 3,12 (t, J=7,3 Hz, 2H), 3,33-3,41 (m, 2H), 7,15-7,34 (m, 5H).

25

30 Ejemplo B7 (ejemplo comparativo)Preparación del compuesto 7 (ejemplo comparativo)

35

Se añadió alcohol bencílico (0,38 ml, 3,67 mmol) gota a gota a una suspensión de 60 % de hidruro de sodio en aceites minerales (0,183 g, 4,58 mmol) en THF (12 ml), bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos y posteriormente se añadió el intermedio 15 (1 g, 3,06 mmol). Se agitó la mezcla a 120 °C durante 25 minutos en un tubo sellado bajo radiación de microondas. Se separó la mezcla entre DCM y H<sub>2</sub>O. Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna instantánea (sílice, AcOEt en DCM en Heptano de 0/0/100 a 10/10/80), se recogieron todas las fracciones deseadas y se evaporó a vacío para dar lugar a 0,68 g (63 %) del

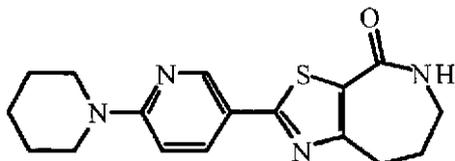
40

compuesto 7 en forma de sólido de color blanco.  $C_{19}H_{15}FN_2O_2S$ .  $RMN^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 3,08 (t,  $J=6,9$  Hz, 2H), 4,01 (t,  $J=6,9$  Hz, 2H), 5,49 (s, 2H), 7,08 (t,  $J=8,7$  Hz, 2H), 7,29 (dd,  $J=9,0, 4,9$  Hz, 2H), 7,34-7,54 (m, 5H).

### Ejemplo B8

5

#### Preparación del compuesto 8

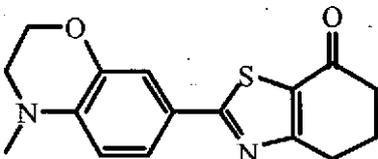


- 10 Se añadió  $Pd(PPh_3)_4$  (0,02 g, 0,013 mmol) a una disolución de intermedio 7 (0,2 g, 0,809 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinilo (0,23 g, 0,809 mmol) y  $Na_2CO_3$  (1 ml, disolución 2M en  $H_2O$ ) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (3 ml) y EtOH (1 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadieron AcOEt y  $H_2O$ . Se separó la fase orgánica, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se evaporó el disolvente a vacío. El residuo obtenido de este modo se trató con MeOH (30 ml). Se filtró el precipitado de color amarillo formado de este modo y se secó a vacío permitiendo la obtención del compuesto 8 (165 mg, 97 % de rendimiento).  $RMN^1H$  (300 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,60-1,80 (m, 6H), 2,10-2,20 (m, 2H), 3,22 (t,  $J=6,4$  Hz, 2H), 3,37 (d,  $J=1,5$  Hz, 1H), 3,40-3,48 (m, 2H), 3,65-3,75 (m, 4H), 6,87 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 8,00 (dd,  $J=9,0, 2,6$  Hz, 1H), 8,67 (d,  $J=2,3$  Hz, 1H).

20

### Ejemplo B9

#### Preparación del compuesto 9



25

- Se añadió  $Pd(PPh_3)_4$  (0,03 g, 0,02 mmol) a una disolución de intermedio 1 (0,2 g, 0,865 mmol), 4-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]oxazina (0,23 g, 0,865 mmol) y  $Na_2CO_3$  (0,23 g, 0,865 mmol) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (3 ml) y  $H_2O$  (1 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante la noche en atmósfera de nitrógeno, posteriormente se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió AcOEt (5 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con  $H_2O$ , se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se evaporó el disolvente a vacío. El residuo obtenido de este modo se purificó por medio de HPLC de fase reversa (gradiente de elución: 0,1 TFA en ACN/0,1 % de TFA en  $H_2O$ ). Se recogieron las fracciones deseadas, se lavaron con  $NaHCO_3$  (disolución saturada acuosa) y se sometieron a extracción con AcOEt (2 x 100 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados ( $Na_2SO_4$ ) y se evaporó el disolvente a vacío permitiendo la obtención del compuesto 9 (28 mg, 11 % de rendimiento).  $RMN^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 2,09-2,22 (m, 2H), 2,51-2,59 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 3,00 (t,  $J=6,1$  Hz, 2H), 3,30-3,36 (m, 2H), 4,20-4,25 (m, 2H), 6,58 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J=2,3$  Hz, 1H), 7,47-7,54 (m, 1H).

40

La tabla 1 y la tabla 2 listan los compuestos que se prepararon de acuerdo con los ejemplos anteriores.

Tabla 1

Co. nº	Ej. nº	---A-R <sup>1</sup>
1	B1	

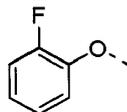
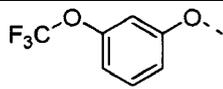
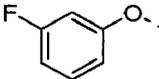
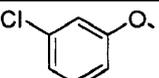
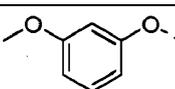
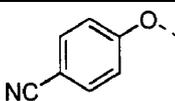
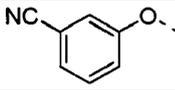
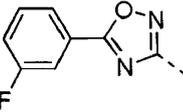
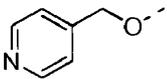
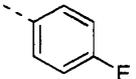
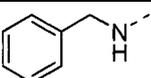
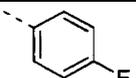
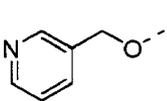
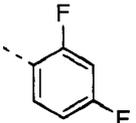
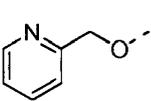
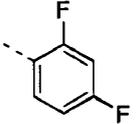
2	B2	
5	B5	
6	B6	
9	B9	
10	B1	

Tabla 2

Co. nº	Ej. nº	n	--A-R <sup>1</sup>	--R <sup>2</sup>
3	B3	1		--H
4	B4	1		--CH <sub>3</sub>
11	B4	1		
12	B4	1		

Tabla 1a: Compuestos adicionales que también se pueden preparar de acuerdo con los ejemplos.

Co. nº	Ej. nº	n	--A-R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Datos de sal
Ejemplo comparativo 7	B7	1			
8	B8	2		--H	

13	B7	1		- -H	Trifluoroacetato
14	B7	1		- -H	Trifluoroacetato
15	B7	1		- -H	Trifluoroacetato
16	B7	1		- -H	Trifluoro acetato
17	B7	1		- -H	Trifluoroacetato
18	B7	1		- -H	Trifluoroacetato
19	B7	1		- -H	Trifluoroacetato
20	B7	1		- -CH <sub>3</sub>	
21	B7	1			
22	B7	1			
23	B7	1			
24	B7	1			

### C. Parte Analítica

#### LCMS

5

Para la caracterización de (LC)-MS de los compuestos de la presente invención, se usaron los siguientes métodos.

#### Procedimiento general 1

- 10 Se llevó a cabo la medición de HPLC usando un módulo Agilent 1100 que comprendía una bomba, un detector de serie de diodo (DAD) (longitud de onda usada 220 nm), y una columna como se especifica en los respectivos métodos a continuación. Se dividió el flujo de columna a un AgilentMSD Series G1946 C y G1956A. Se configuró el detector con API-ES (ionización por electrovaporización a presión atmosférica). Se adquirieron los espectros de masas únicamente en modo de ionización positiva o en modo de ionización positiva/negativa por medio de detección
- 15 desde 100 hasta 1000 uma. El voltaje de aguja capilar fue de 2500 V para el modo de ionización positivo y de 3000 V para el modo de ionización negativo. El voltaje de fragmentación fue de 50 V. Se mantuvo la temperatura de gas de secado en 350 °C a un flujo de 10 l/min.

Método A

Además del Procedimiento general 1: Se llevó a cabo HPLC de fase reversa en un YMC-Pack ODS-AQ, columna de 5 µm de 50x2,0 mm con un caudal de 0,8 ml/min. Se usó un gradiente con dos fases móviles (A: agua con 0,1 % de TFA; B: ACN con 0,05 % de TFA) en un total de análisis de 7,5 minutos. Los volúmenes de inyección típicos fueron de 2 µl. El horno de temperatura estaba a 50 °C.

Método B

Además del Procedimiento general 1: Se llevó a cabo HPLC de fase reversa en un Ultimate XB-C18, columna de 5 µm de 50x2,1 mm con un caudal de 0,8 ml/min. Se usó un gradiente con dos fases móviles (A: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mmol/l; B: ACN) en un total de análisis de 7,5 minutos. Los volúmenes de inyección típicos fueron de 2 µl. El horno de temperatura estaba a 50 °C.

15 Procedimiento general 2

Se llevó a cabo la medición de UPLC (Cromatografía de Líquidos de Ultra Rendimiento) usando un sistema AcquityUPLC (Waters) que comprendía un organizador de muestras, una bomba binaria con desgasificador, un horno de cuatro columnas, un detector de serie de diodo (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se usó el flujo de columna sin división hasta el detector MS. Se configuró el detector MS con una fuente de ionización dual ESCI (electropulverización combinada con ionización química a presión atmosférica). Se usó nitrógeno como gas de nebulizador. Se adquirieron los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo individual, detector de SQD) en modos de ionización positivo/negativo detectando de 100 a 1000 en 0,1 segundos usando un retardo entre canales de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV. El voltaje del cono fue de 25V para el modo de ionización positivo y de 30 V para el modo de ionización negativo. Se mantuvo la temperatura de la fuente en 140 °C.

Método C

Además del procedimiento general 2: Se llevó a cabo UPLC de fase reversa en una columna BEH-C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 50 °C con división al detector de MS. Se usaron un gradiente con dos fases móviles (A: disolución de acetato de amonio de 0,5 g/l + ACN de 5 %, B: ACN) en un ensayo total de 5,0 minutos. Volumen de inyección de 0,5 ó 2,0 µl.

35 Método D

Purificación por HPLC-RP de preparación: se llevó a cabo la purificación por medio de HPLC-RP en un sistema de purificación automatizado HP1100 habitual con la recogida adaptada por medio de detección de masas o usando un sistema basado en UV de preparación Gilson Inc. usando una columna Phenomenex Luna® C18 (50 x 30 mm de diámetro interno, 5 µm) con un gradiente de acetonitrilo (no modificado) - agua (0,1 % de TFA).

Se llevó a cabo LC - MS de Agilent de fase reversa usando una J-Sphere80 -C18, 3,0 x 50 mm, 4,1 min de gradiente, 5 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (con 0,05 % de TFA en ambas fases móviles) hasta un 100 % de CH<sub>3</sub>CN.

45 Procedimiento general 3

Se llevó a cabo la medición de HPLC usando un módulo ShimadzuLCMS 2010 que comprende una bomba, un detector de serie de diodo (DAD), un calentador de columna y una columna como se especifica en los respectivos métodos siguientes. Se dividió el flujo de la columna hasta el detector de MS que se configuró con API-ES (ionización por electrovaporización a presión atmosférica).

Método E

Además del procedimiento general 3: se llevó a cabo UHPLC de fase reversa en un Phenomenexsynergi, en una columna de 30x2,0 mm de 2,5 µm con un caudal de 0,9 ml/min. Se usó un gradiente con dos fases móviles (A: agua con 0,1 % de TFA; B: ACN con 0,05 % de TFA) para llevar a cabo una condición de gradiente de 90 % de A y 10 % de B a 20 % de A y 80 % de B en 0,9, posteriormente hasta 0 % de A y 100 % de B hasta 1,5 minutos y se equilibra hasta las condiciones iniciales en 1,55 minutos hasta 2,0 minutos. Los volúmenes de inyección típicos que se usaron fueron de 1 µl. La temperatura del horno fue de 60 °C (polaridad MS: positiva).

## 60 PUNTOS DE FUSIÓN

Los valores son valores máximos o intervalos de fusión, y se obtienen con incertidumbres experimentales que se asocian comúnmente a este método analítico.

65

DSC

Para un número de compuestos, se determinaron los puntos de fusión (p.f.) con un DiamondDSC (Perkin Elmer). Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de 10 °C/minuto. La temperatura máxima fue de 300 °C (indicado por DSC en tabla 3). Los valores son valores máximos.

WRS-2A

Para un número de compuestos, se determinaron los puntos de fusión (p.f.) con un aparato de punto de fusión de WRS-2A (Shanghai Precision and Scientific Instrument Co. Ltd.). Se midieron los puntos de fusión con una tasa de calentamiento de 0,5-5,0 °C/minuto. Los valores presentados son intervalos de fusión. La temperatura máxima fue de 300 °C (indicado por WRS-2A en la tabla 3).

FP

Para un número de compuestos, se determinaron los puntos de fusión en tubos capilares abiertos bien en un aparato bien Mettler FP62 o bien Mettler FP81HT-FP90. Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de 10 °C/minuto. La temperatura máxima fue de 300 °C. El punto de fusión se leyó a partir de una pantalla digital.

Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Para un número de compuestos, se registraron los espectros de RMN<sup>1</sup>H bien en un espectrómetro Bruker DPX-400 o en un Bruker AV-500 con secuencias de pulso normalizadas, operando a 400 MHz y 500 MHz, respectivamente. Los cambios químicos ( $\delta$ ) se presentan en partes por millón (ppm) a partir de tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

Tabla 3: Datos analíticos -  $R_t$  significa tiempo de retención (en minutos), [M+H]<sup>+</sup> significa la masa protonada del compuesto, el método se refiere al método usado para (LC)MS, n.d. significa no determinado.

Comp. Nº.	$R_t$	[M+H] <sup>+</sup>	Método	Punto de Fusión
1	5,49	254	A	117,1 °C - 119,9 °C (DSC)
2	4,81	273	A	139,2 °C - 141,9 °C (DSC)
3	5,0	255	A	232,1 °C - 235,1 °C (DSC)
4	5,29	269	A	146,1 °C - 147,2 °C (WRS-2A)
5	1,317	256	E	n.d.
6	5,26	258	B	n.d.
8	3,99	329	A	260,3 °C - 264,0 °C (DSC)
9	5,29	301	A	218,1 °C - 220,8°C (DSC)
10	4,56	255	A	109,5°C - 112,0°C (DSC)
11	6,01	313	A	144,5°C - 148,2°C (DSC)
12	5,9	345	A	141,5°C - 152,5°C (DSC)

Tabla 3a: Datos analíticos para los compuestos adicionales-  $R_t$  significa tiempo de retención (en minutos), [M+H]<sup>+</sup> significa la masa protonada del compuesto, el método se refiere al método usado para (LC)MS, n.d. significa no determinado.

Comp. Nº.	$R_t$	[M+H] <sup>+</sup>	Método	Punto de Fusión
Ejemplo comparativo 7	2,44	355	C	130 °C
13	2,501	265	D	n.d.
14	2,957	331	D	n.d.
15	2,559	265	D	n.d.
16	2,77	281	D	n.d.
17	2,521	277	D	n.d.
18	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

19	2,357	272	D	n.d.
20	1,88	331	C	n.d.
21	4,04	356	A	169,1 °C - 170,9 °C (WRS-2A)
22	1,96	354	C	221,3 °C (FP)
23	4,51	374	A	106,0 °C - 110,0 °C (WRS-2A)
24	5	374	A	98,1 °C - 100,1 °C (WRS-2A)

#### D. Ejemplos farmacológicos

Los compuestos proporcionados en la presente invención son moduladores alostéricos positivos de mGluR5. Parece que estos compuestos potencian las respuestas de glutamato por medio de unión a un sitio alostérico diferente del sitio de unión de glutamato. La respuesta de mGluR5 a una concentración de glutamato aumenta cuando están presentes los compuestos de Fórmula (I). Se espera que los compuestos de Fórmula (I) tengan un efecto sustancialmente en mGluR5 por medio de su capacidad para mejorar la función del receptor. El comportamiento de los moduladores alostéricos positivos se sometió a ensayo en mGluR5 usando el método de ensayo de unión de movilización de  $Ca^{2+}$  intracelular descrito anteriormente y que es apropiado para la identificación de dichos compuestos.

En breve, se expresó de forma estable el receptor mGluR5 humano en células HEK-293 y proliferó a una densidad de 40.000 células/pocillo en placas de 384 pocillos revestidas con PDL. Se precargaron las células con colorante Fluo-4 de detección de calcio y se añadieron varias concentraciones del compuesto de ensayo en ausencia de glutamato exógeno para someter a ensayo la actividad agonista directa. Poco después (2,5 minutos), se añadió un equivalente  $EC_{20}$  de glutamato (~ 0,2  $\mu$ M). Se controló la señal de fluorescencia usando un lector de placas de fluorescencia de Sistema de Detección de Fármaco Funcional de Hamamatsu (FDSS) tras la adición de compuesto solo (respuesta agonista directa) y posteriormente tras la adición de un  $EC_{20}$  de glutamato (respuesta de modulación alostérica positiva). Se definió  $pEC_{50}$  como el log negativo de la concentración de compuesto de ensayo que produjo un aumento de la respuesta con mediación de  $EC_{20}$  de glutamato que fue de un 50 % de máximo. Se expresaron las amplitudes individuales como % de efecto multiplicando cada amplitud por 100 y posteriormente dividiendo el producto entre la media de las amplitudes procedente de los pocillos tratados con  $EC_{Max}$  de glutamato. Los valores de  $E_{Max}$  presentados en la presente solicitud se definen como % de efecto máximo obtenido en la curva de concentración-respuesta.

Tabla 4: Datos Farmacológicos para los compuestos de acuerdo con la invención.

Comp. Nº.	$pEC_{50}$	$E_{max}$ (%)
1	7,29	100
2	5,37	83
3	6,66	78
4	7,16	79
6	4,73	51
9	5,20	77
10	5,82	92
11	6,56	64
12	6,33	90

Los datos farmacológicos para el compuesto 8 fueron  $pEC_{50} = 5,30$ ,  $E_{max} = 11$  % en el mismo ensayo. Se estimo un  $pEC_{50} < 4,52$  para los compuestos 13-24 en ensayos in vitro similares.

#### E. Ejemplos de composición profética

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

Ejemplos típicos de recetas de formulación de la invención son los siguientes:

40

1. Comprimidos

Principio Activo	de 5 a 50 mg
Fosfato de di-calcio	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de Magnesio	5 mg
Almidón de patata	ad 200 mg

5 En este ejemplo, se puede sustituir el principio activo por la misma cantidad de cualesquiera compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualesquiera compuestos ejemplificados.

2. Suspensión

10 Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de manera que cada 1 mililitro contiene de 1 a 5 mg de uno de los compuestos activos, 50 mg de carboximetil celulosa de sodio, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua ad 1 ml.

3. Inyectable

15 Se prepara una composición parenteral por medio de agitación de 1,5 % en peso de un principio activo de la invención en 10 % en volumen de propilenglicol en agua.

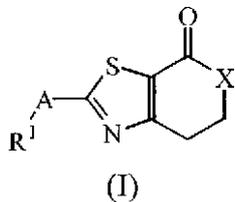
4. Pomada

Principio Activo	de 5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 mg
Lanolina	5 mg
Petróleo blanco	15 mg
Agua	ad 100 g

20 En este ejemplo, se puede sustituir el principio activo por la misma cantidad de cualesquiera compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I)



5

o una de sus formas estereoisoméricas,

en la que:

10

X está seleccionado entre CH<sub>2</sub> y NR<sub>2</sub>;

A esta seleccionado entre el grupo que consiste en 1,2-etanodiilo; 1,2-etenodiilo; y 1,2-etinodiilo;

15

R<sup>1</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes halo; piridinilo; y piridinilo sustituido con 1 o dos sustituyentes halo;

o R<sup>1</sup>-A junto es 3,4-dihidro-2H-1,4-bezoxazin-7-ilo opcionalmente sustituido con metilo;

20

R<sup>2</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno; metilo; metoxietilo; arilo; bencilo; y bencilo en el que la parte de fenilo está sustituida con 1 o 2 sustituyentes halo;

en el que arilo es fenilo, opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, ciano, fluoro, cloro, trifluorometilo y trifluorometiloxi;

25

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

30

X está seleccionado entre CH<sub>2</sub> y NR<sub>2</sub>;

A esta seleccionado entre el grupo que consiste en 1,2-etanodiilo, 1,2-etenodiilo; y 1,2-etinodiilo;

35

R<sup>1</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes halo; piridinilo; y piridinilo sustituido con 1 o dos sustituyentes halo;

o R<sup>1</sup>-A junto es 3,4-dihidro-2H-1,4-bezoxazin-7-ilo opcionalmente sustituido con metilo;

40

R<sup>2</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno; metilo; metoxietilo; bencilo; y bencilo en el que la parte de fenilo está sustituida con 1 o 2 sustituyentes halo;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que:

45

X está seleccionado entre CH<sub>2</sub> y NR<sub>2</sub>;

A esta seleccionado entre el grupo que consiste en 1,2-etenodiilo; y 1,2-etinodiilo; R<sup>1</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes halo; piridinilo; y piridinilo sustituido con 1 o dos sustituyentes halo;

50

o R<sup>1</sup>-A junto es 3,4-dihidro-2H-1,4-bezoxazin-7-ilo opcionalmente sustituido con metilo;

55

R<sup>2</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno; metilo; metoxietilo; bencilo; y bencilo en el que la parte de fenilo está sustituida con 1 o 2 sustituyentes halo;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que:

X está seleccionado entre CH<sub>2</sub> y NR<sub>2</sub>;

5 A esta seleccionado entre el grupo que consiste en 1,2-etenodiilo; y 1,2-etinodiilo;

R<sup>1</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo; piridinilo; y piridinilo sustituido con 1 o dos sustituyentes fluoro;

10 o R<sup>1</sup>-A junto es 3,4-dihidro-2H-1,4-bezoxazin-7-ilo opcionalmente sustituido con metilo;

R<sup>2</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno; metilo; metoxietilo; bencilo; y bencilo en el que la parte de fenilo está sustituida con 1 o 2 sustituyentes fluoro;

15 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que:

X está seleccionado entre CH<sub>2</sub> y NR<sub>2</sub>;

20

A esta seleccionado entre el grupo que consiste en 1,2-etenodiilo; y 1,2-etinodiilo;

R<sup>1</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo; piridinilo; y piridinilo sustituido con 1 o dos sustituyentes fluoro;

25

o R<sup>1</sup>-A junto es 3,4-dihidro-2H-1,4-bezoxazin-7-ilo opcionalmente sustituido con metilo;

R<sup>2</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno; metilo; metoxietilo y bencilo;

30 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en

35

5,6-dihidro-2-(feniletinil)-7(4H)-benzotiazolona;

2-[(5-fluoro-3-piridinil)etnil]-5,6-dihidro-7(4H)-benzotiazolona;

6,7-dihidro-2-(feniletinil)-tiazolo(5,4-c)piridin-4(5H)-ona;

40

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

5,6-dihidro-2-[(E)-2-feniletinil]-7-(4H)-benzotiazolona;

45

5,6-dihidro-2-(2-feniletinil)-7(4H)-benzotiazolona;

2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-bezoxazin-7-il)-5,6-dihidro-1,3-benzotiazol-7-(4H)-ona;

5,6-dihidro-2-(3-piridiniletinil)-7(4H)-benzotiazolona;

50

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

6,7-dihidro-7-(feniletinil)-5-(fenilmetil)-tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

55

7. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso como medicamento.

8. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en la prevención, tratamiento o profilaxis de trastornos neurológicos o psiquiátricos.

60

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que los trastornos neurológicos o psiquiátricos están seleccionados entre esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido al estado médico general, trastorno psicótico inducido por una sustancia, trastorno psicótico no especificado; sicosis asociada a demencia, trastorno depresivo principal, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo no especificado, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar no especificado, trastorno de conducta

65

debido a estado médico general, trastorno de conducta inducido por una sustancia, trastorno de conducta no especificado, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés pos-traumático, retraso mental, trastornos de desarrollo generalizados, trastornos de deficiencias de atención, trastorno de deficiencia de atención/hiperactividad, trastornos de perturbación del comportamiento, trastorno de personalidad de tipo paranoide, trastorno de personalidad de tipo esquizoide, trastorno de personalidad de tipo esquizotípico, trastornos de tics, síndrome de Tourette, dependencia de sustancias, abuso de sustancias, abstinencia de sustancias, tricotilomanía, y estados en los que el conocimiento se ve perturbado, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntingdon, demencia de LewyBody, demencia debida a enfermedad de VIH, demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, trastornos amnésicos, perturbación cognitiva moderada, pérdida cognitiva debida la edad, trastornos alimentarios tales como anorexia y bulimia, y obesidad.

10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Un proceso para preparar una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 10, caracterizado por que se mezcla estrechamente un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

12. Un producto que comprende:

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

ii) un agonista ortostérico de mGluR5;

como preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención, tratamiento o profilaxis de enfermedades y trastornos neurológicos y psiquiátricos.