

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 291**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2009 E 09778252 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 2344470**

54 Título: **Derivados de 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo como moduladores de receptores de glutamato metabotrópicos**

30 Prioridad:

02.09.2008 EP 08163517

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

22.01.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CID-NÚÑEZ, JOSÉ MARÍA y
TRABANCO-SUÁREZ, ANDRÉS AVELINO

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 439 291 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo como moduladores de receptores de glutamato metabotrópicos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de piridinona sustituidos con un radical 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo, que son moduladores alostéricos positivos del receptor de glutamato metabotrópico de subtipo 2 ("mGluR2"), y que son útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato y de enfermedades en las que están implicados receptores metabotrópicos de subtipo mGluR2. La invención también se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a procesos para preparar dichos compuestos y composiciones, y al uso de dichos compuestos para la prevención o el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos y de enfermedades en las que está implicado mGluR2.

Antecedentes de la invención

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

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

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

25 El glutamato activa a los mGluR a través de su unión al dominio amino-terminal extracelular grande del receptor, denominado en la presente el sitio de unión ortostérico. Esta unión induce un cambio conformacional en el receptor que produce la activación de la proteína G y las vías de señalización intracelulares.

El subtipo mGluR2 está negativamente acoplado a la adenilato ciclasa a través de la activación de la proteína G α i, y su activación conduce a la inhibición de la liberación del glutamato en la sinapsis. En el sistema nervioso central (SNC), los receptores mGluR2 son abundantes principalmente a través de la corteza, las regiones talámicas, el bulbo olfatorio accesorio, el hipocampo, la amígdala, el núcleo caudado-putamen y el núcleo accumbens.

30 En ensayos clínicos se ha demostrado que la activación de mGluR2 es eficaz para tratar trastornos de ansiedad. Además, se ha demostrado que la activación de mGluR2 en diversos modelos animales es eficaz, representando así una nueva estrategia terapéutica potencial para el tratamiento de la esquizofrenia, la epilepsia, la adicción/dependencia de fármacos, la enfermedad de Parkinson, el dolor, los trastornos del sueño y la enfermedad de Huntington.

35 Hasta la fecha, la mayoría de las herramientas farmacológicas disponibles que se dirigen a mGluR son ligandos ortostéricos que activan a varios miembros de la familia, puesto que son análogos estructurales del glutamato.

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

40 Los moduladores alostéricos positivos de mGluR han surgido recientemente como nuevas entidades farmacológicas que ofrecen esta atractiva alternativa. Se han descrito diversos compuestos como moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Los documentos WO2004/092135 (NPS & Astra Zeneca), WO2004/018386, WO2006/014918 y WO2006/015158 (Merck), WO2001/56990 (Eli Lilly) y WO2006/030032 (Addex & Janssen Pharmaceutica) describen, respectivamente, derivados de fenilsulfonamida, acetofenona, indanona, piridilmetilsulfonamida, benzimidazol, azabenzimidazol, tienopiridina/pirimidina, 3-cianopiridinona y piridinona como moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Ninguno de los compuestos descritos concretamente en estos documentos está estructuralmente relacionado con los compuestos de la presente invención.

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

Los datos en animales sugieren que los moduladores alostéricos positivos de mGluR2 tienen efectos sobre

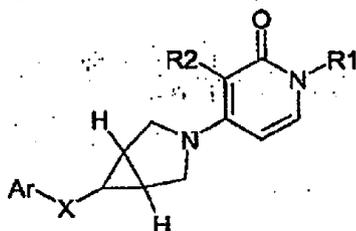
modelos de ansiedad y psicosis similares a los obtenidos con agonistas ortostéricos. Se ha demostrado que los moduladores alostéricos de mGluR2 son activos en el sobresalto potenciado por el miedo, y en modelos de hipertermia inducida por estrés de la ansiedad. Además, se ha demostrado que estos compuestos son activos para revertir la hiperlocomoción inducida por ketamina o amfetamina, y para revertir la alteración inducida por amfetaminas de la inhibición del prepulso de los modelos del efecto del sobresalto acústico de la esquizofrenia (J. Pharmacol. Exp. Ther., 2006, 318, 173-185; Psychopharmacology, 2005, 179, 271-283).

Recientes estudios en animales también han revelado que el modulador alostérico positivo selectivo del receptor de glutamato metabotrópico de subtipo 2 selectivo bifenilindanona (BINA) bloquea un modelo de fármaco alucinogénico de la psicosis, apoyando la estrategia de la utilización de los receptores mGluR2 para tratar la disfunción glutamatérgica en la esquizofrenia (Mol. Pharmacol., 2007, 72, 477-484).

Los moduladores alostéricos positivos permiten la potenciación de la respuesta del glutamato, pero también se ha demostrado que potencian la respuesta a agonistas de mGluR2 ortostéricos, tales como LY379268 o DCG-IV. Estos datos proporcionan pruebas de otra estrategia terapéutica nueva para tratar las enfermedades neurológicas y psiquiátricas mencionadas anteriormente que implican a mGluR2, que utilizaría una combinación de un modulador alostérico positivo de mGluR2 junto con un agonista ortostérico de mGluR2.

Descripción detallada de la invención

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



y sus formas estereoquímicamente isómeras, en la que:

R¹ es 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 3-metil-1-butilo, (ciclopropil)metilo o 2-(ciclopropil)-1-etilo;

R² es cloro;

X es un enlace covalente u O-CH₂; y

Ar es fenilo no sustituido; o fenilo sustituido con n radicales R⁴;

en la que n es 2;

en la que cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno;

y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I) o cualquiera de sus formas estereoquímicamente isómeras, en la que:

R¹ es 1-butilo, 3-metil-1-butilo, (ciclopropil)metilo o 2-(ciclopropil)-1-etilo;

R² es cloro;

X es un enlace covalente u O-CH₂; y

Ar es fenilo no sustituido o 2,5-diclorofenilo;

y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I) o cualquiera de sus formas estereoquímicamente isómeras, en la que:

R¹ es 1-butilo o (ciclopropil)metilo;

R² es cloro;

X es un enlace covalente u O-C₂; y

Ar es fenilo no sustituido o 2,5-diclorofenilo;

y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I), en el que dicho compuesto se selecciona de:

5 (2 α ,3 β ,3 α)-1-butil-3-cloro-4-[6-[(2,5-diclorofenoximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-1*H*-piridin-2-ona;

(2 α ,3 α ,3 α)-1-butil-3-cloro-4-[6-[(2,5-diclorofenoximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-1*H*-piridin-2-ona;

(2 α ,3 α ,3 α)-1-butil-3-cloro-4-(6-fenil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1*H*-piridin-2-ona;

(2 α ,3 α ,3 α)-3-cloro-1-ciclopropilmetil-4-(6-fenil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1*H*-piridin-2-ona;

que incluyen cualquiera de sus formas estereoquímicamente isómeras,

10 y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos.

15 Cuando se emplea el término "sustituido" en la presente invención, este pretende indicar que uno o más hidrógenos, preferiblemente de 1 a 3 hidrógenos, más preferiblemente un hidrógeno, sobre el átomo indicado en la expresión que emplea "sustituido" están reemplazados por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo indicado, y de que la sustitución produzca un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que lo es suficientemente robusto como para sobrevivir el aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico. Por ejemplo, cuando fenilo está sustituido con halógeno, esto significa que dicho fenilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógenos.

20 La notación "alquilo C₁₋₃" como un grupo o parte de un grupo define un radical hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado, que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, 1-propilo y 1-metiletilo.

La notación "alquilo C₁₋₆" como un grupo o parte de un grupo define un radical hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, 1-propilo, 1-metiletilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 3-metil-1-butilo, 1-pentilo, 1-hexilo y similares.

25 La notación "cicloalquilo C₃₋₇" define un radical hidrocarbonado cíclico saturado, de 3 a 7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

La notación halo o halógeno como un grupo o parte de un grupo es genérica para flúor, cloro, bromo y yodo.

La notación "alquiloxi C₁₋₃" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical que tiene la fórmula -OR^b, en la que R^b es alquilo C₁₋₃. Los ejemplos no limitantes de alquiloxi adecuado incluyen metiloxi, etiloxi, propiloxi e isopropiloxi.

30 La notación "polihaloalquiloxi C₁₋₃" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical alquiloxi C₁₋₃ que tiene el significado indicado anteriormente, en el que más de un hidrógeno está reemplazado por un halógeno, según se definió anteriormente. Los ejemplos no limitantes de dichos radicales polihaloalquiloxi incluyen difluorometiloxi, trifluorometiloxi, 1,1,1-trifluoroetiloxi y similares.

35 Cuando se produzca cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

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

45 Las sales farmacéuticamente aceptables se definen de modo que comprenden las formas de sales de adición de ácidos no tóxicas terapéuticamente activas que son capaces de formar los compuestos según la fórmula (I). Dichas sales pueden obtenerse tratando la forma básica de los compuestos según la fórmula (I) con ácidos apropiados, por ejemplo, ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido halohídrico, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico y ácido pamoico. A la inversa, dichas formas salinas pueden convertirse en la forma de base libre mediante un tratamiento con una base apropiada.

50

Los compuestos según la fórmula (I) que contienen protones ácidos también pueden convertirse en sus formas de sales de bases no tóxicas terapéuticamente activas mediante un tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sales de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, en particular las sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, sales con bases orgánicas, por ejemplo, las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hibramina, y sales con aminoácidos, por ejemplo, arginina y lisina. A la inversa, dichas formas salinas pueden convertirse en las formas de ácidos libres mediante un tratamiento con un ácido apropiado.

El término "solvato" comprende las formas de adición de disolventes, así como sus sales, que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I). Los ejemplos de dichas formas de adición de disolventes son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

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

La expresión "formas estereoquímicamente isómeras", tal como se ha empleado anteriormente en la presente, define todas las formas isómeras posibles que pueden poseer los compuestos de fórmula (I). A menos que se mencione o se indique lo contrario, la denominación química de los compuestos indica la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isómeras posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. La invención también incluye cada una de las formas isómeras individuales de los compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos, sustancialmente libres, es decir, asociadas con menos del 10%, preferiblemente menos del 5%, en particular menos del 2% y lo más preferiblemente menos del 1% de los otros isómeros. Así, cuando un compuesto de fórmula (I) se indica, 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 sobre radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración *cis* o *trans*.

Siguiendo las convenciones de nomenclatura de CAS, cuando dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida están presentes en un compuesto, se asigna un indicador *R* o *S* (basado en la regla de la secuencia de Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral con el número más bajo, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica utilizando los indicadores relativos [*R**,*R**] o [*R**,*S**], en los que *R** siempre se especifica como centro de referencia, y [*R**,*R**] indica centros con la misma quiralidad, y [*R**,*S**] indica centros de distinta quiralidad. Por ejemplo, si el centro quiral con el número más bajo en el compuesto tiene una configuración *S* y el segundo centro es *R*, el estereoindicador sería *S*-[*R**,*S**]. Si se emplea " α " o " β ", la posición del sustituyente de prioridad más alta sobre el átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos que tiene el número de anillo más bajo siempre, de modo arbitrario, está en la posición " α " del plano medio determinado por el sistema de anillos. La posición del sustituyente de prioridad más alta sobre el otro átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos (un átomo de hidrógeno en los compuestos según la fórmula (I)) con relación a la posición del sustituyente de prioridad más alta sobre el átomo de referencia se denomina " α ", si está en el mismo lado del plano medio determinado por el sistema de anillos, o " β " si está en el otro lado del plano medio determinado por el sistema de anillos.

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

Por tanto, un compuesto según la invención inherentemente comprende un compuesto con uno o más isótopos de uno o más elementos, y sus mezclas, que incluye un compuesto radiactivo, también denominado compuesto radiomarcado, en el que uno o más átomos no radiactivos han sido reemplazados por uno de sus isótopos radiactivos. La expresión "compuesto radiomarcado" significa cualquier compuesto según la fórmula (I), o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, que contiene al menos un átomo radiactivo. Por ejemplo, un compuesto puede marcarse con un positrón o con isótopos radiactivos que emiten rayos gamma. Para las técnicas de unión de radioligandos, el átomo elegido para ser reemplazado es ^3H o ^{125}I . Para la formación de imágenes, los isótopos radiactivos de emisión de positrones (PET) que se emplean más habitualmente son ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , todos los cuales se producen con un acelerador y tienen semividas de 20, 100, 2 y 100 minutos (min), respectivamente. Dado que las semividas de estos isótopos radiactivos son tan cortas, solo es factible utilizarlos en instituciones que tengan un acelerador en sus instalaciones para su producción, lo cual limita su uso. Los que se utilizan más ampliamente son ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl y ^{123}I . La manipulación de estos isótopos radiactivos, su producción, aislamiento e incorporación en una molécula son conocidos por los expertos en la técnica.

En particular, el átomo radiactivo se selecciona del grupo de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno y halógeno. En particular, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br .

En una realización, los compuestos radiomarcados de la presente invención pueden utilizarse como radioligandos de tomografía de emisión de positrones (PET) para la formación de imágenes del receptor de glutamato metabotrópico

de subtipo 2 (mGluR2). Los radionúclidos que generalmente se emplean en PET son, por ejemplo, ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , en particular ^{18}F .

5 Tal como se emplea en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "el/la" y "un/una" también incluyen los referentes en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, "un compuesto" significa 1 compuesto o más de 1 compuesto.

Los términos y las expresiones descritos anteriormente y otros utilizados en la memoria descriptiva son bien entendidos por los expertos en la técnica.

Preparación

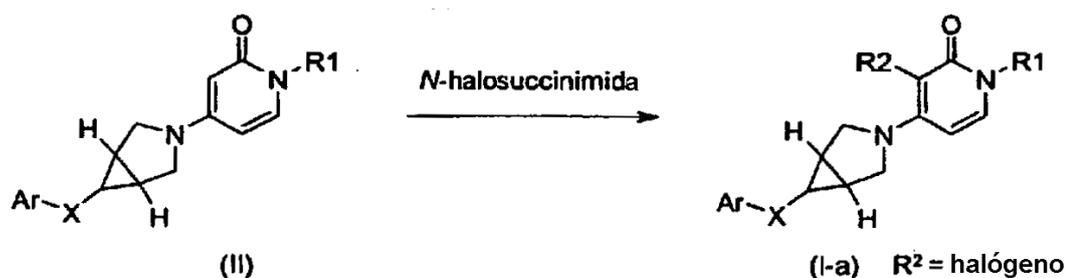
10 Los compuestos según la invención pueden prepararse, en general, mediante una sucesión de etapas, cada una de las cuales es conocida por los expertos en la técnica. En particular, los compuestos pueden prepararse según los siguientes métodos de síntesis.

15 Los compuestos de fórmula (I) pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) pueden convertirse en las correspondientes formas de sales diastereómeras mediante una reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sales diastereómeras después se separan, por ejemplo, mediante cristalización fraccionaria o selectiva, y los enantiómeros se liberan mediante un álcali. Una manera alternativa para separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) implica una cromatografía líquida que emplea una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras también pueden derivarse de las correspondientes formas estereoquímicamente isómeras puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción se produzca de forma estereoespecífica.

A. Preparación de los compuestos finales

Procedimiento experimental 1

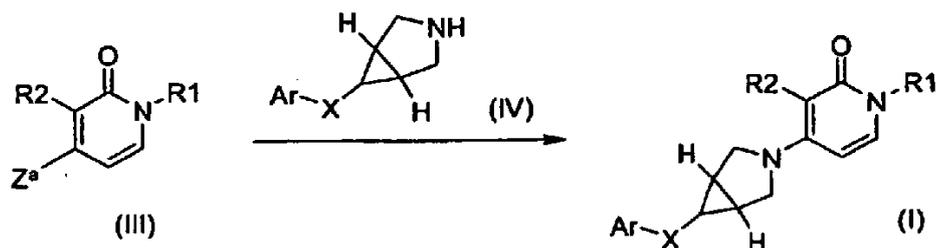
25 Los compuestos según la fórmula (I), en la que R^2 se restringe a halógeno, denominados en la presente (I-a), pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (II) con un reactivo de *N*-halosuccinimida tal como, por ejemplo, *N*-clorosuccinimida, *N*-bromosuccinimida o *N*-yodosuccinimida, según el esquema de reacción (1). Esta reacción puede realizarse en un disolvente aprótico e inerte a la reacción apropiado tal como, por ejemplo, diclorometano o 1,2-dicloroetano. La mezcla de reacción puede agitarse a una temperatura adecuada, generalmente a temperatura ambiente, durante el tiempo requerido para que se complete la reacción, habitualmente 1 hora (h). En el esquema de reacción (1), todas las variables se definen como en la fórmula (I).



30 Esquema de reacción (1)

Procedimiento experimental 2

35 Como alternativa, los compuestos según la fórmula (I) pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (III) con un intermedio de fórmula (IV), que puede sintetizarse mediante procedimientos muy conocidos por los expertos en la técnica, según el esquema de reacción (2). Esta reacción puede realizarse en un disolvente inerte a la reacción adecuado tal como, por ejemplo, tolueno. La reacción puede realizarse en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, *tert*-butóxido de sodio. La reacción puede realizarse en presencia de un catalizador con una base de metal, de modo específico un catalizador de paladio, tal como acetato de paladio(II). La reacción puede realizarse en presencia de un ligando adecuado tal como, por ejemplo, [1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[difenilfosfina] (BINAP). La mezcla de reacción puede calentarse durante un periodo de tiempo adecuado que permita que la reacción se complete, por ejemplo a 100 °C durante 16 horas en un tubo sellado. En el esquema de reacción (2), Z^a es un grupo adecuado para el acoplamiento mediado por Pd con aminas tal como, por ejemplo, un halógeno o triflato. Todas las demás variables se definen como en la fórmula (I).



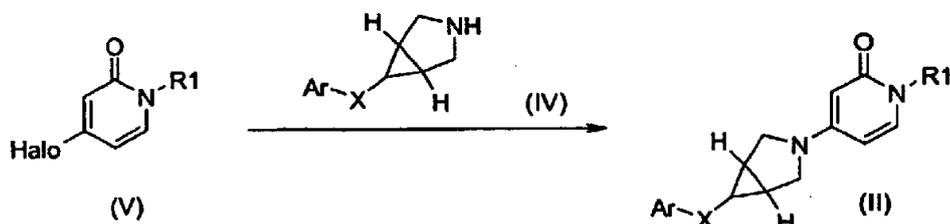
Esquema de reacción (2)

Los intermedios (II), (III) y (IV) pueden prepararse según los esquemas de reacción (3) a (14) (véase a continuación). Las transformaciones de los diferentes grupos funcionales presentes en los compuestos en otros grupos funcionales según la fórmula (I) pueden realizarse mediante métodos de síntesis muy conocidos por los expertos en la técnica.

5 B. Preparación de los compuestos intermedios

Procedimiento experimental 3

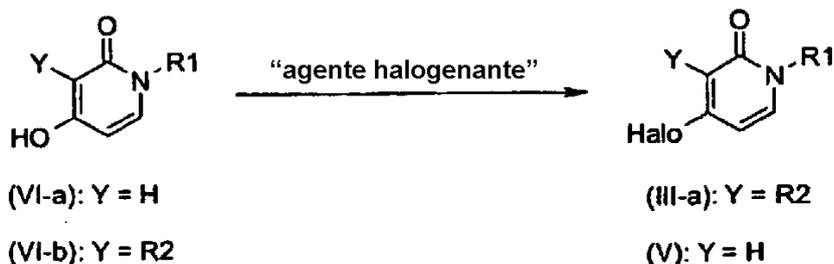
Los intermedios de fórmula (II) pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (V) con un intermedio de fórmula (IV) según el esquema de reacción (3). Esta reacción puede realizarse en un disolvente inerte a la reacción adecuado tal como, por ejemplo, tolueno. Esta reacción generalmente puede realizarse en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, *tert*-butóxido de sodio. La reacción puede realizarse en presencia de un catalizador con una base de metal, de modo específico un catalizador de paladio, tal como acetato de paladio(II), y un ligando adecuado tal como, por ejemplo, [1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[difenilfosfina] (BINAP). La mezcla puede calentarse durante un periodo de tiempo adecuado que permita que la reacción se complete, por ejemplo a 100 °C durante 16 horas en un tubo sellado. En el esquema de reacción (3), todas las variables se definen como en la fórmula (I).



Esquema de reacción (3)

Procedimiento experimental 4

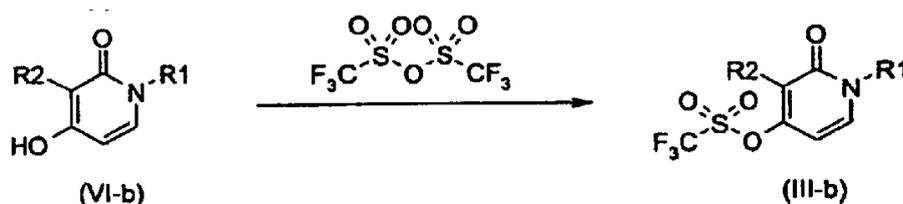
Los intermedios de fórmula (III), en la que Z^a se restringe a halógeno, denominados en la presente (III-a), y los intermedios de fórmula (V) pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (VI-a) o (VI-b), en la que Y es H o R^2 (según se define en la fórmula I), con un agente halogenante adecuado tal como, por ejemplo, oxibromuro de fósforo. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte a la reacción adecuado tal como, por ejemplo, DMF. La reacción puede realizarse a una temperatura moderadamente elevada tal como, por ejemplo, 110 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 1 h, para permitir que la reacción se complete. En el esquema de reacción (4), Y se define como se ha indicado y todas las demás variables se definen como en la fórmula (I).



Esquema de reacción (4)

Procedimiento experimental 5

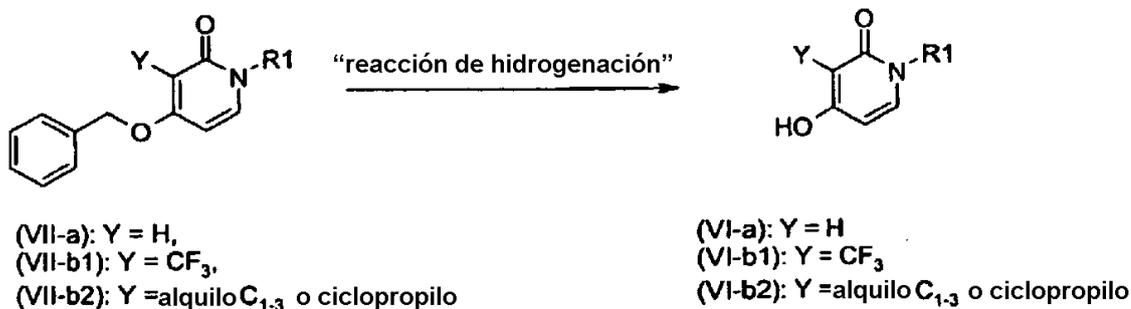
5 Los intermedios de fórmula (III), en la que Z^a es trifluorometansulfonato, denominados en la presente (III-b), pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (VI-b) con anhídrido trifílico (también denominado anhídrido trifluorometansulfónico). La reacción puede realizarse en un disolvente inerte a la reacción adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano. La reacción generalmente puede realizarse en presencia de una base tal como, por ejemplo, piridina, a una temperatura baja tal como, por ejemplo, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, durante un periodo de tiempo adecuado para permitir que la reacción se complete. En el esquema de reacción (5), todas las variables se definen como en la fórmula (I).



Esquema de reacción (5)

10 Procedimiento experimental 6

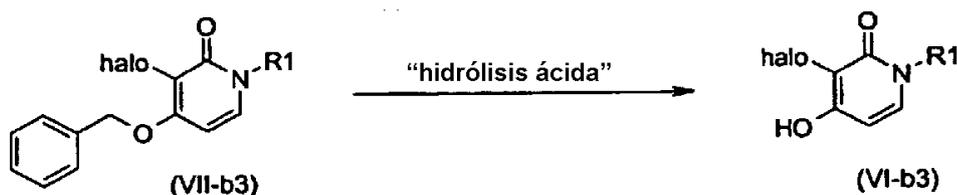
15 Los intermedios de fórmula (VI-a), los intermedios de fórmula (VI-b), en la que R^2 (y, por tanto, también Y) están restringidos a CF_3 , denominados en la presente (VI-b1), y los intermedios de fórmula (VI-b), en la que R^2 (y, por tanto, también Y) están restringidos a alquilo C_{1-3} o ciclopropilo, denominados en la presente (VI-b2), pueden prepararse mediante la hidrogenolisis de los correspondientes intermedios de fórmula (VII-a), (VII-b1) o (VII-b2), en la que Y es H o R^2 (según se define en la fórmula I). La reacción habitualmente puede realizarse en un disolvente inerte a la reacción adecuado tal como, por ejemplo, etanol. La reacción puede realizarse en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, paladio al 10% sobre carbono activado, durante un periodo de tiempo que asegure que la reacción se complete, generalmente a temperatura ambiente y 1 atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. En el esquema de reacción (6), todas las variables se definen como en la fórmula (I), a menos que se indique lo contrario en el esquema de reacción (6).



Esquema de reacción (6)

Procedimiento experimental 7

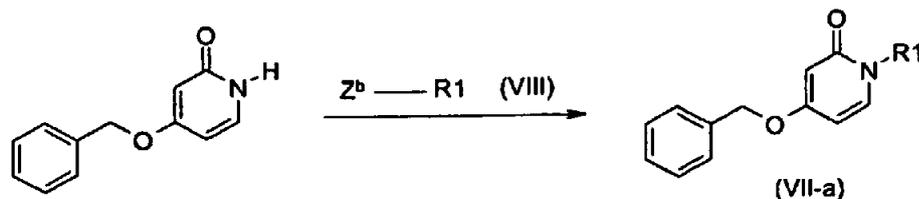
25 Como alternativa, los intermedios de fórmula (VI), en la que R^2 está restringido a halógeno, denominados en la presente (VI-b3), pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (VII-b3) en una mezcla de ácido acético y ácido bromhídrico. La mezcla puede calentarse a una temperatura elevada durante el tiempo requerido para permitir que la reacción se complete, generalmente a $130\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. En el esquema de reacción (7), todas las variables se definen como en la fórmula (I).



Esquema de reacción (7)

Procedimiento experimental 8

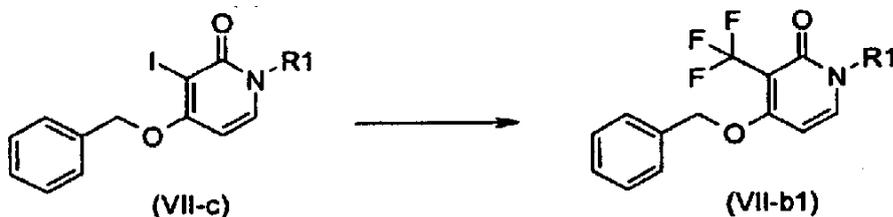
Los intermedios de fórmula (VII-a) pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica haciendo reaccionar la 4-benciloxi-1H-piridin-2-ona disponible en el mercado con un agente alquilante disponible en el mercado de fórmula (VIII), en la que Z^b es un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, halógeno. La reacción puede realizarse utilizando una base tal como, por ejemplo, K_2CO_3 , y opcionalmente una sal de yodo tal como, por ejemplo, KI. La reacción generalmente puede realizarse en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, acetonitrilo o DMF, a una temperatura moderadamente alta tal como, por ejemplo, 80-120 °C, durante un periodo de tiempo adecuado que permita que la reacción se complete, por ejemplo, 16 horas. En el esquema de reacción (8), Z^b es un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, halógeno, y todas las demás variables se definen como en la fórmula (I).



Esquema de reacción (8)

Procedimiento experimental 9

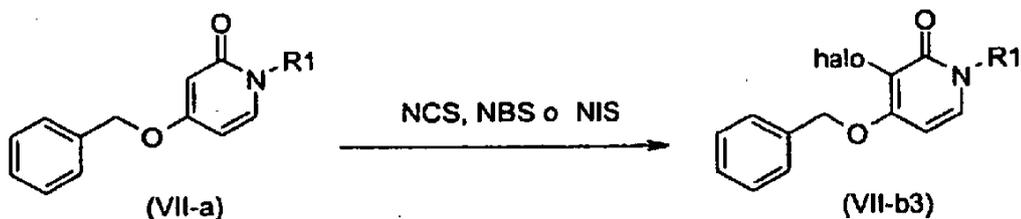
Los intermedios de fórmula (VII-b1) pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (VII-c) con 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo disponible en el mercado. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte a la reacción adecuado tal como, por ejemplo, DMF. La reacción puede realizarse en presencia de una sal de cobre adecuada, tal como yoduro de cobre(I). La mezcla de reacción puede calentarse durante un periodo de tiempo adecuado para permitir que la reacción se complete, por ejemplo, a 100 °C durante 5 h. En el esquema de reacción (9), todas las variables se definen como en la fórmula (I).



Esquema de reacción (9)

Procedimiento experimental 10

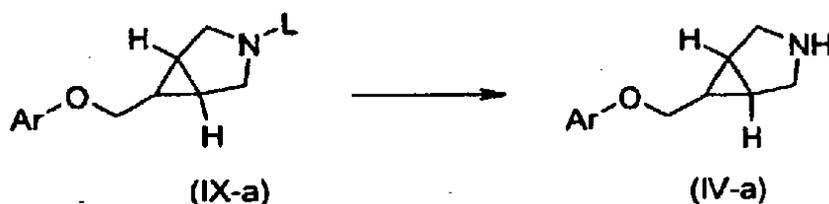
Los intermedios de fórmula (VII-b3) pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (VII-a) con una N-halosuccinimida disponible en el mercado tal como, por ejemplo, N-cloro-(NCS), N-bromo-(NBS) o N-yodosuccinimida (NIS). La reacción puede realizarse en un disolvente inerte a la reacción adecuado tal como, por ejemplo, DMF, diclorometano o ácido acético, generalmente a temperatura ambiente durante 1 a 24 h. En el esquema de reacción (10), todas las variables se definen como en la fórmula (I).



Esquema de reacción (10)

Procedimiento experimental 11

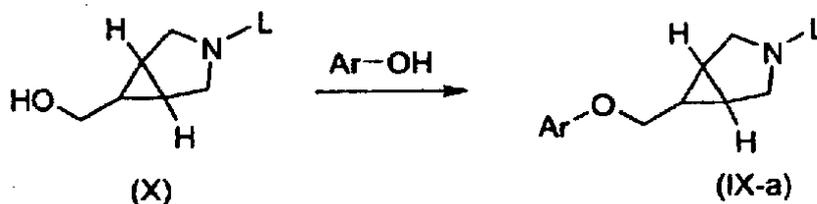
Los intermedios de fórmula (VII-b2) pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (VII-b3) con un derivado de ácido (alquil C_{1-3})- o ciclopropilborónico, tal como ácido ciclopropilborónico o ácido metilborónico. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte a la reacción adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano. La reacción puede realizarse en presencia de un complejo de catalizador de paladio adecuado tal como, por ejemplo, un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II)-DCM, y en presencia de una base adecuada, tal



Esquema de reacción (13)

Procedimiento experimental 14

5 Los compuestos intermedios de fórmula (IX-a), en la que X es O-CH₂, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (X), en la que L es un grupo protector adecuado para el átomo de nitrógeno del resto pirrolidina tal como, por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo, etoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo y metilo, con un alcohol aromático, representado por Ar-OH, bajo condiciones de reacción de Mitsunobu. Estas condiciones de Mitsunobu son, por ejemplo, en presencia de una fosfina terciaria adecuada y un dialquilazodicarboxilato en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, THF o diclorometano, a una temperatura que permita que se produzca la reacción, generalmente entre 0 °C-60 °C. Las condiciones de reacción típicas para la reacción de Mitsunobu se han descrito en detalle en Tetrahedron. Letters., 31, 699, (1990); The Mitsunobu Reaction, D.L. Hughes, Organic Reactions, 1992, vol. 42, 335-656; y Progress in the Mitsunobu Reaction, D.L. Hughes, Organic Preparations and Procedures International, 1996, vol. 28, 127-164, y son muy conocidas por los expertos en la técnica. En el esquema de reacción (14), todas las variables se definen como en la fórmula (I).



Esquema de reacción (14)

15 Los materiales de partida según la fórmula (X) están disponibles en el mercado o pueden prepararse según procedimiento de reacción convencionales conocidos en general por los expertos en la técnica.

Los intermedios de fórmula (IX) distintos de (IX-a) puede prepararse según procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Las condiciones de reacción típicas para este tipo de reacción se describen en:

20 Synthesis of aza-, oxa-, and thiabicyclo[3.1.0]hexane heterocycles from a common synthetic intermediate, Renslo, Adam R.; Gao, Hongwu; Jaishankar, Priyadarshini; Venkatachalam, Revathy; Gordeev, Mikhail, F. Organic Letters (2005), 7(13), 2627-2630.

Synthesis of (1 α ,5 α ,6 α)-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, a novel achiral diamine, Brighty, Katherine E.; Castaldi, Michael, J. Synlett (1996), (11), 1097-1099.

25 Construction of the (1 α ,5 α ,6 α)-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexane ring system, Braish, Tamim F.; Castaldi, Michael; Chan, Samantha; Fox, Darell E.; Keltonic, Tom; McGarry, James; Hawkins, Joel M.; Norris, Timothy; Rose, Peter R; et al., Synlett. (1996), (11), 1100-1102.

Diastereoselective syntheses of N-protected derivatives of 1 α ,5 α ,6 β -6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexane. A route to trovafloxacin 6 β -diastereomer, Vilsmaier, Elmar; Goerz, Torsten, Synthesis (1998), (5), 739-744.

30 *Farmacología*

Los compuestos proporcionados en esta invención son moduladores alostéricos positivos de receptores de glutamato metabotrópicos, en particular son moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Los compuestos de la presente invención no parecen unirse al sitio de reconocimiento del glutamato, el sitio del ligando ortostérico, sino a un sitio alostérico dentro de la región siete transmembrana del receptor. En presencia de glutamato o un agonista de mGluR2, los compuestos de esta invención aumentan la respuesta de mGluR2. Se espera que los compuestos proporcionados en esta invención tengan su efecto en mGluR2 en virtud de su capacidad para aumentar la respuesta de dichos receptores al glutamato o a agonistas de mGluR2, potenciando la respuesta del receptor. Por tanto, la presente invención se refiere a un compuesto según la presente invención, o una composición farmacéutica según la invención, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir, en particular para tratar, un trastorno en un mamífero, que incluye a un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado

por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2, en particular sus moduladores alostéricos positivos. La presente invención también se refiere a un compuesto según la presente invención, o una composición farmacéutica según la invención, para su uso para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir, en particular para tratar, un trastorno en un mamífero, que incluye a un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2, en particular sus moduladores alostéricos positivos. La presente invención también se refiere a un compuesto según la presente invención, o una composición farmacéutica según la invención, para tratar o prevenir, en particular para tratar, un trastorno en un mamífero, que incluye a un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2, en particular sus moduladores alostéricos positivos.

Además, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto según la presente invención, o una composición farmacéutica según la invención, para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato en un mamífero, que incluye a un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2.

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

En particular, los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato incluyen uno o más de los siguientes trastornos o enfermedades: trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como, por ejemplo, déficits cerebrales posteriores a un injerto y cirugía de bypass cardíaco, ictus, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo en la cabeza, hipoxia perinatal, parada cardíaca, daños neuronales hipoglucémicos, demencia (que incluye demencia inducida por SIDA), enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, daños oculares, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson inducida por fármacos e idiopática, espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad muscular que incluyen temblores, epilepsia, convulsiones, migraña (que incluye cefalea migrañosa), incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, abandono de sustancias (que incluyen sustancias tales como, por ejemplo, opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (que incluye trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de pánico, y trastorno obsesivo compulsivo), trastornos del estado de ánimo (que incluyen depresión, manía, trastornos bipolares), neuralgia del trigémino, pérdida de audición, tinnitus, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, dolor (que incluye estados agudos y crónicos, dolor grave, dolor intratable, dolor neuropático, y dolor postraumático), disquinesia tardía, trastornos del sueño (que incluyen narcolepsia), trastorno de déficit de atención/hiperactividad, y trastornos de la conducta.

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

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

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

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

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

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

Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno alimentario seleccionado del grupo de

anorexia nerviosa y bulimia nerviosa.

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

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

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

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

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

15 De los trastornos mencionados anteriormente, el tratamiento de la ansiedad, la esquizofrenia, la migraña, la depresión y la epilepsia son de particular importancia.

La presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) para su uso para tratar o prevenir las enfermedades o los trastornos mencionados anteriormente en la presente.

20 La presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) para su uso para tratar las enfermedades o los trastornos mencionados anteriormente en la presente.

La presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) para tratar o prevenir las enfermedades o los trastornos mencionados anteriormente en la presente.

La presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) para tratar las enfermedades o los trastornos mencionados anteriormente en la presente.

25 En la actualidad, la cuarta edición de Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) de the American Psychiatric Association proporciona una herramienta de diagnóstico para la identificación de los trastornos descritos en la presente. Los expertos en la técnica reconocerán que existen otras nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación para los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en la presente, y que estos evolucionan con los avances médicos y científicos.

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

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

50 Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con uno o más fármacos distintos para el tratamiento, la prevención, el control, la mejora o la reducción del riesgo de enfermedades o trastornos para los cuales los compuestos de fórmula (I) o los otros fármacos pueden tener utilidad, en donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cada uno de los fármacos por sí solo.

Composiciones farmacéuticas

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención, en particular un compuesto según la fórmula (I), cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o formas estereoquímicamente isómeras.

Los compuestos según la invención, en particular los compuestos según la fórmula (I), cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y formas estereoquímicamente isómeras, o cualquier subgrupo o sus combinaciones, pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas las composiciones que habitualmente se emplean para administrar fármacos por vía sistémica.

Para preparar composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto concreto, opcionalmente en forma salina, como ingrediente activo, se combina en una mezcla íntima con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, pudiendo tener dicho 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 adecuada, en particular, para la administración oral, rectal, percutánea, mediante inyección parenteral o mediante inhalación. Por ejemplo, para preparar las composiciones en formas de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o vehículos sólidos tales como, por ejemplo, almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, ligantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad de administración, se prefiere la administración oral, y los comprimidos y las cápsulas representan las formas de unidades de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo generalmente comprenderá agua estéril, al menos en su mayor parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende disolución salina, disolución de glucosa, o una mezcla de disolución salina y de glucosa. También pueden prepararse disoluciones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos y agentes suspensores apropiados y similares. También se incluyen las preparaciones en forma sólida previstas para convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo opcionalmente comprende un agente de potenciación de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones pequeñas, no introduciendo dichos aditivos un efecto perjudicial significativo para la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas formas, por ejemplo, como un parche transdérmico, como un rociado o como un ungüento.

Resulta especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. Las formas de dosificación unitarias, tal como se emplean en la presente, se refieren a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Los ejemplos de dichas formas de dosificación unitarias son los comprimidos (que incluyen comprimidos marcados o revestidos), las cápsulas, las píldoras, los paquetes de polvos, las obleas, los supositorios, las disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y sus múltiplos segregados.

La dosificación y la frecuencia de la administración exactas depende del compuesto concreto de fórmula (I) utilizado, el trastorno concreto que se está tratando, la gravedad del trastorno que se está tratando, la edad, el peso, el sexo, el alcance del trastorno y la condición física general del paciente concreto, así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, tal como conocen los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede disminuir o aumentar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que receta los compuestos de la presente invención.

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

Tal como se ha mencionado anteriormente, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos según la invención y uno o más fármacos distintos para el tratamiento, la prevención, el control, la mejora o la reducción del riesgo de enfermedades o trastornos para los cuales los compuestos de fórmula (I) o los otros fármacos pueden tener utilidad, así como al uso de dicha composición para la fabricación de un medicamento. La presente invención también se refiere a una combinación de un compuesto según la presente

invencción y un agonista ortostérico de mGluR2. La presente invencción también se refiere a dicha combinación para su uso como medicina. La presente invencción también se refiere a un producto que comprende (a) un compuesto según la presente invencción, cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, y (b) un agonista ortostérico de mGluR2, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento o la prevención de un trastorno en un mamífero, que incluye un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2, en particular de moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Los diferentes fármacos de dicha combinación o producto pueden combinarse en una única preparación junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Los siguientes ejemplos están previstos para ilustrar, pero no para limitar, el alcance de la presente invencción.

Química

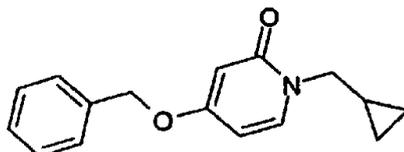
En los siguientes ejemplos se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de esta invencción. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtienen de suministradores comerciales y se emplean sin más purificación.

En lo sucesivo en la presente, THF" significa tetrahidrofurano; "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida; "EtOAc" significa acetato de etilo; "DCM" significa diclorometano; "DME" significa 1,2-dimetoxietano; "DCE" significa 1,2-dicloroetano; "DIPE" significa diisopropil éter; "DMSO" significa dimetilsulfóxido; "BINAP" significa [1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[difenilfosfina]; "DBU" significa 1,8-diaza-7-biciclo[5.4.0]undeceno.

ISOLATE® SCX2 es un absorbente de intercambio catiónico fuerte con base de sílice con un grupo funcional ácido propilsulfónico unido de modo químico. Este absorbente puede utilizarse en un cartucho ISOLUTE® SCX2 para separar los productos de una reacción química del exceso de reactivos y subproductos.

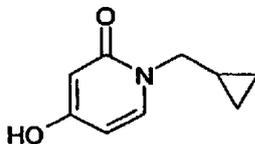
Las reacciones asistidas por microondas se realizaron en un reactor de modo único: reactor de microondas Initiator™ Sixty EXP (Biotage AB), o en un reactor de múltiples modos: MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.).

25 Descripción 1: 4-benciloxi-1-ciclopropilmetil-1*H*-piridin-2-ona (D1)



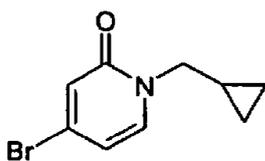
Se añadieron (bromometil)ciclopropano (3,68 g, 27,33 mmol) y carbonato de potasio (10,3 g, 74,52 mmol) a una disolución de 4-benciloxi-1*H*-piridin-2-ona (5,0 g, 24,84 mmol) en acetonitrilo (200 ml), y la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de diatomita y se concentró al vacío. El residuo bruto después se trituró con éter dietílico para producir **D1** puro (6,32 g, 98%) como un sólido blanco.

Descripción 2: 1-ciclopropilmetil-4-hidroxi-1*H*-piridin-2-ona (D2)



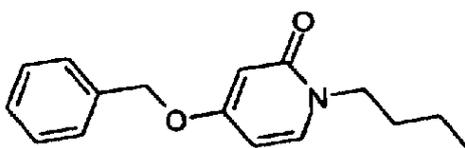
Una mezcla del intermedio **D1** (2,0 g, 7,83 mmol) y una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre carbono activado en etanol (300 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante dos horas. La mezcla se filtró a través de diatomita y el disolvente se evaporó al vacío para producir el intermedio **D2** (1,3 g, 100%) que se empleó tal cual sin más purificación.

Descripción 3: 4-bromo-1-ciclopropilmetil-1*H*-piridin-2-ona (D3)



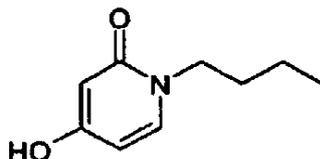
5 Se añadió oxibromuro de fósforo (5,4 g, 18,9 mmol) a una disolución del intermedio **D2** (1,42 g, 8,6 mmol) en DMF (140 ml) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 1 hora. Después de enfriar en un baño de hielo, la disolución se repartió entre agua y EtOAc. Después de tres extracciones con EtOAc, las fracciones orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice, DCM como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el intermedio **D3** (1,82 g, 93%).

Descripción 4: 4-benciloxi-1-butil-1H-piridin-2-ona (D4)



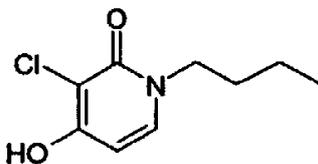
10 Se añadieron 1-bromobutano (3,75 g, 27,33 mmol) y carbonato de potasio (10,3 g, 74,52 mmol) a una disolución de 4-benciloxi-1H-piridin-2-ona (5,0 g, 24,84 mmol) en acetonitrilo (200 ml) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de diatomita y se concentró al vacío. El residuo bruto después se trituró con éter dietílico para producir **D4** puro (6,26 g, 98%) como un sólido blanco.

Descripción 5: 1-butil-4-hidroxi-1H-piridin-2-ona (D5)



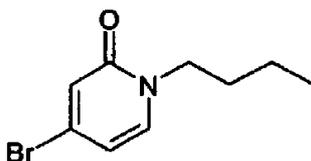
15 Una mezcla del intermedio **D4** (2,01 g, 7,83 mmol) y una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre carbono activado en etanol (300 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante dos horas. La mezcla se filtró a través de diatomita y el disolvente se evaporó al vacío para producir el intermedio **D5** (1,3 g, 100%) que se utilizó sin más purificación en la siguiente etapa de reacción.

Descripción 6: 1-butil-3-cloro-4-hidroxi-1H-piridin-2-ona (D6)

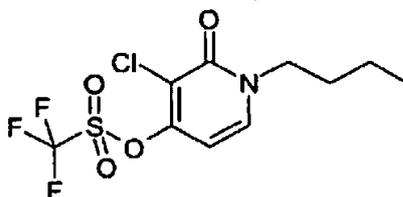


20 Se añadió N-clorosuccinimida (1,6 g, 11,96 mmol) a una disolución del intermedio **D5** (2,0 g, 11,96 mmol) en DMF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice, metanol al 0-5%/DCM como eluyente) para producir el intermedio **D6** (2,0 g, 83%).

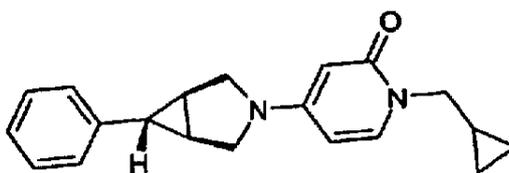
Descripción 7: 4-bromo-1-butil-1H-piridin-2-ona (D7)



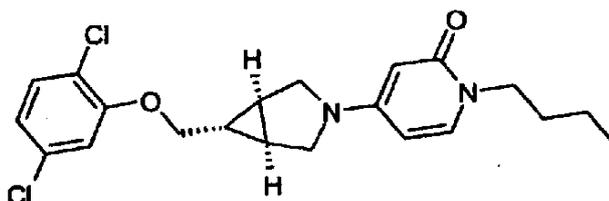
25 El intermedio **D7** se preparó a partir del intermedio **D5** siguiendo el mismo procedimiento aplicado para la síntesis de **D3**.

Descripción 8: 1-butil-3-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il éster del ácido trifluorometansulfónico (D8)

5 Se añadió piridina (1,60 ml, 19,8 mmol) a una disolución del intermedio **D6** (2,0 g, 9,92 mmol) en DCM (80 ml) enfriada a -78 °C. La disolución resultante se agitó durante 10 minutos, tras lo cual se añadió anhídrido trifluorometansulfónico (1,90 ml, 10,9 mmol). La disolución resultante se agitó a -78 °C durante 3 horas. Después, la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se extinguió mediante la adición de cloruro de amonio saturado acuoso. Esta mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío, produciendo el intermedio **D8** (3,31 g, 100%) como una sustancia bruta que se utilizó tal cual en la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

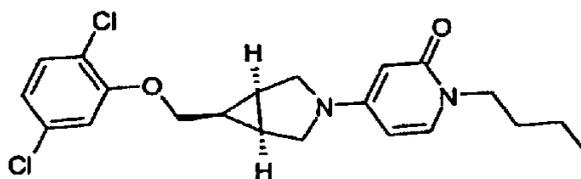
Descripción 9: (2α,3α,3α)-1-ciclopropilmetil-4-(6-fenil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-piridin-2-ona (D9)

10 Se añadieron 6-fenil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (0,188 g, 1,184 mmol) (preparado según el procedimiento descrito por Renslo, Adam R. et al., en *Organic Letters* (2005), 7(13), 2627-2630), acetato de paladio(II) (0,0089 g, 0,0395 mmol), *tert*-butóxido de sodio (0,1896 g, 1,973 mmol) y BINAP (0,0368 g, 0,0592 mmol) a una disolución del intermedio **D3** (0,18 g, 0,789 mmol) en tolueno (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas en un tubo sellado, tras lo cual se enfrió hasta la temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fracciones orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice, metanol al 0-3%/DCM como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el intermedio **D9** (0,170 g, 58%) como un sólido marrón.

Descripción 10: (2α,3α,3α)-1-butil-4-[6-(2,5-diclorofenoximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-1H-piridin-2-ona (D10)

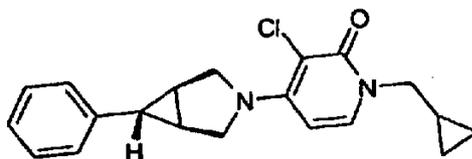
25 Se añadieron 6-(2,5-diclorobencil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (0,323 g, 1,251 mmol) (preparado según el procedimiento descrito en el documento WO 2007135529 A2 20071129, y por Brighty, Katherine E. et al., en *Synlett* (1996), (11), 1097-1099), acetato de paladio(II) (0,0109 g, 0,0481 mmol), *tert*-butóxido de sodio (0,231 g, 2,406 mmol) y BINAP (0,045 g, 0,0722 mmol) a una disolución del intermedio **D7** (0,221 g, 0,962 mmol) en tolueno (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas en un tubo sellado, tras lo cual se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de diatomita y se lavó con diclorometano. El disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice, (metanol/NH₃ 7 N) al 0-1%/DCM como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el intermedio **D10** (0,063 g, 16%) como un aceite marrón.

Descripción 11: (2α,3β,3α)-1-butil-4-[6-(2,5-diclorofenoximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-1H-piridin-2-ona (D11)



Se añadieron 6-(2,5-diclorobencil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (0,323 g, 1,251 mmol) (preparado según el procedimiento descrito en el documento WO 2007135529 A2 20071129, y por Brighty, Katherine E. et al., en Synlett (1996), (11), 1097-1099), acetato de paladio(II) (0,0109 g, 0,0481 mmol), *tert*-butóxido de sodio (0,231 g, 2,406 mmol) y BINAP (0,045 g, 0,0722 mmol) a una disolución del intermedio **D8** (0,221 g, 0,962 mmol) en tolueno (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas en un tubo sellado, tras lo cual se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de diatomita y se lavó con diclorometano. El disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice, (metanol/NH₃ 7 N) al 0-1%/DCM como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el intermedio **D11** (0,1 g, 25%) como un aceite marrón.

Ejemplo 1: (2 α ,3 α ,3 α)-3-cloro-1-ciclopropilmetil-4-(6-fenil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1*H*-piridin-2-ona (compuesto **E1**)

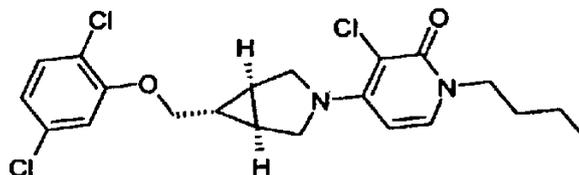


Una disolución del intermedio **D9** (0,17 g, 0,444 mmol) y *N*-clorosuccinimida (0,059 g, 0,444 mmol) en DCM (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se lavó con una disolución saturada acuosa de NaHCO₃. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó al vacío y el producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice, metanol al 0-2%/DCM como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron al vacío y el sólido resultante se purificó de nuevo mediante una cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 0-10%/DCM como eluyente) para producir el compuesto **E1** (0,085 g, 56%) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 172, 2 °C.

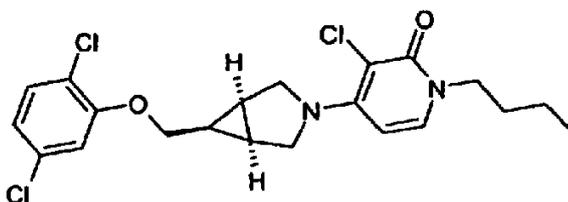
RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,32-0,40 (m, 2H), 0,54-0,62 (m, 2H), 1,18-1,30 (m, 1H), 1,86 (t a, *J* = 3,3 Hz, 1H), 1,93 (s a, 2H), 3,74 (d a, *J* = 10,4 Hz, 2H), 3,76 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,23 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 5,86 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,03-7,08 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,24-7,31 (m, 2H).

Ejemplo 2: (2 α ,3 α ,3 α)-1-butil-3-cloro-4-[6-(2,5-diclorofenoximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-1*H*-piridin-2-ona (compuesto **E2**)



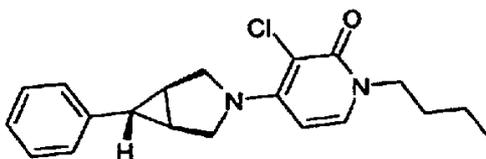
Una disolución del intermedio **D10** (0,063 g, 0,155 mmol) y *N*-clorosuccinimida (0,0206 g, 0,155 mmol) en DCM (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se lavó con una disolución saturada acuosa de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó al vacío y el producto bruto después se purificó mediante una HPLC en fase inversa. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto **E2** (0,012 g, 17%) como un sólido blanco.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,28-1,39 (m, 3H), 1,63-1,74 (m, 2H), 1,76 (s a, 2H), 3,63 (d a, *J* = 10,1 Hz, 2H), 3,87 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,97 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,13 (d, *J* = 10,1 Hz, 2H), 5,80 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

Ejemplo 3: (2 α ,3 β ,3 α)-1-butil-3-cloro-4-[6-(2,5-diclorofenoximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-1H-piridin-2-ona (compuesto E3)

Una disolución del intermedio **D11** (0,1 g, 0,245 mmol) y *N*-clorosuccinimida (0,0327 g, 0,245 mmol) en DCM (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se lavó con una disolución saturada acuosa de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto después se purificó mediante una cromatografía circular (Chromatotron®) en gel de sílice utilizando (metanol/NH₃ 7 N) al 0-1%/DCM como eluyente. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto **E3** (0,038 g, 35%) como un sólido blanco.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,27-1,38 (m, 2H), 1,47-1,56 (m, 1H), 1,63-1,72 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 2H), 3,77-3,83 (m, 2H), 3,84 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 4,05 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 4,10 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 5,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,83-6,88 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H).

Ejemplo 4: (2 α ,3 α ,3 α)-1-butil-3-cloro-4-(6-fenil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-piridin-2-ona (compuesto E4)

Una mezcla de 6-fenil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (0,1 g, 0,628 mmol) (preparado según el procedimiento descrito por Renslo, Adam R. et al., en *Organic Letters* (2005), 7(13), 2627-2630), intermedio **D8** (0,139 g, 0,419 mmol) y diisopropiletilamina (0,146 ml, 0,837 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó a 180 °C durante 5 minutos bajo irradiación de microondas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 0-20%/DCM como eluyente) y después mediante una cromatografía de intercambio iónico utilizando un cartucho ISOLUTE® SCX2 (eluyendo con MeOH). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto **E4** (0,130 g, 91%) como un sólido de color crema.

Punto de fusión: 185,9 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,29-1,41 (m, 2H), 1,65-1,76 (m, 2H), 1,86 (t a, *J* = 3,4 Hz, 1H), 1,90-1,96 (m, 2H), 3,68-3,77 (m, 2H), 3,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,22 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 5,83 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,03-7,08 (m, 2H), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,24-7,31 (m, 2H).

Datos físicoquímicos**LCMS**

La medición de HPLC se realizó utilizando un HP 1100 de Agilent Technologies que comprende una bomba cuaternaria con un desgasificador, un aparato de toma de muestras automático, una estufa de columna, un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna, según se especifica a continuación. El flujo procedente de la columna se desvió a un espectrómetro de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización de electropulverización. Se empleó nitrógeno como gas nebulizador. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. La adquisición de los datos se realizó con un programa informático MassLynx-Openlynx.

La HPLC de fase inversa se realizó en un cartucho XDB-C18 (1,8 μm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1 ml/min, a 60 °C. Las condiciones del gradiente utilizado fueron: desde A al 90% (disolución de acetato de amonio 0,5 g/l), B al 5% (acetonitrilo), C al 5% (metanol) hasta B al 50% y C al 50% en 6,5 minutos, hasta B al 100% a los 7 minutos y se equilibra hasta las condiciones iniciales a los 7,5 minutos hasta los 9,0 minutos. Volumen de inyección: 2 μl. Los espectros de masas de alta resolución (tiempo de vuelo, "Time of Flight", TOF) se adquirieron sólo en el modo de ionización positivo mediante un barrido desde 100 hasta 750 en 0,5 segundos utilizando un tiempo de residencia de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue de 2,5 kV y el voltaje del cono fue del 20 V. La sustancia patrón para el calibrado de masas de bloqueo fue leucina-encefalina.

Puntos de fusión

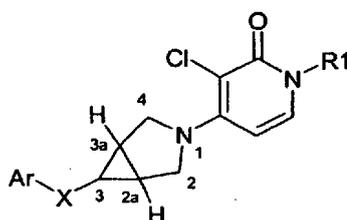
Para una serie de compuestos se determinaron los puntos de fusión en tubos capilares abiertos en un aparato Mettler FP62. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 3 °C o 10 °C/minuto. La temperatura máxima fue de 300 °C. El punto de fusión se leyó desde una pantalla digital y se obtuvo con las incertidumbres experimentales habitualmente asociadas con este método analítico.

5 Resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de RMN de ^1H se registraron en espectrómetros Bruker DPX400 o Bruker AV-500 con secuencias de pulsos convencionales, que funcionan a 400 y 500 MHz, respectivamente. Todos los desplazamientos químicos indicados (δ) se expresan en partes por millón (ppm) campo abajo del tetrametilsilano (TMS), que se empleó como patrón interno.

10 La tabla 1 lista los compuestos de fórmula (I) que se han preparado según uno de los anteriores ejemplos.

Tabla 1



Comp. n.º	Ar	X	R1	Estereoquímica	Punto de fusión (°C)	MH ⁺	RT (min)
E1	fenilo	enlace		(2 α ,3 α ,3 α)	172,2	343	4,71
E2	2,5-diclorofenilo			(2 α ,3 α ,3 α)	nd	441	5,24
E3	2,5-diclorofenilo			(2 α ,3 β ,3 α)	nd	441	5,12
E4	fenilo	enlace		(2 α ,3 α ,3 α)	185,9	343	4,71

Comp. n.º significa número del compuesto; nd significa no determinado

Ejemplos farmacológicos

15 Los compuestos proporcionados en la presente invención son moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Estos compuestos parecen potenciar las respuestas de glutamato mediante la unión a un sitio alostérico diferente del sitio de unión del glutamato. La respuesta de mGluR2 a una concentración de glutamato aumenta cuando los compuestos de fórmula (I) están presentes. Se espera que los compuestos de fórmula (I) produzcan su efecto sustancialmente en mGluR2 en virtud de su capacidad para potenciar la función del receptor. El comportamiento de los moduladores alostéricos positivos ensayados en mGluR2 utilizando el método de ensayo de unión de [^{35}S]GTP γ S descrito a continuación y que es adecuado para la identificación de estos compuestos, y más en particular los compuestos según la fórmula (I) que se muestran en la tabla 2.

Ensayo de unión de [^{35}S]GTP γ S

25 El ensayo de unión de [^{35}S]GTP γ S es un ensayo funcional basado en membranas empleado para estudiar la función del receptor acoplado a proteína G (GPCR), mediante el cual se mide la incorporación de una forma no hidrolizable

de GTP, [³⁵S]GTP_γS (guanosina 5'-trifosfato, marcado con ³⁵S de emisión de rayos gamma). La subunidad α de la proteína G cataliza el intercambio de guanosina 5'-difosfato (GDP) por guanosina trifosfato (GTP) y, tras la activación de GPCR por un agonista, [³⁵S]GTP_γS, se incorpora y no puede escindirse para continuar con el ciclo de intercambio (Harper (1998), Current Protocols in Pharmacology, 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.). La cantidad de incorporación de [³⁵S]GTP_γS radiactivo es una medición directa de la actividad de la proteína G y, por tanto, puede determinarse la actividad del agonista. Los receptores mGluR2 han demostrado acoplarse preferentemente a la proteína Gα_i, un acoplamiento preferente para este método, y por tanto se emplea ampliamente para estudiar la activación de receptores mGluR2 en líneas de células recombinantes y en tejidos (Schaffhauser et al., 2003; Pinkerton et al., 2004; Mutel et al. (1998), Journal of Neurochemistry, 71:2558-2564; Schaffhauser et al. (1998), Molecular Pharmacology, 53:228-233). En la presente se describe el uso del ensayo de unión de [³⁵S]GTP_γS empleando membranas de células transfectadas con el receptor mGluR2 humano y adaptado de Schaffhauser et al. (2003), Molecular Pharmacology, 4:798-810, para la detección de las propiedades de modulación alostérica positiva (PAM) de los compuestos de esta invención.

Preparación de las membranas

Se cultivaron células CHO hasta la preconfluencia y se estimularon con butirato 5 mM durante 24 horas, antes de lavar en PBS, y después se recogieron mediante raspado en tampón de homogeneización (tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, 4 °C). Los lisados celulares se homogeneizaron brevemente (15 s) utilizando un homogeneizador Ultra-Turrax. El homogeneizado se centrifugó a 23.500 x g durante 10 minutos y se rechazó el sobrenadante. El sedimento se resuspendió en Tris-HCl 5 mM, pH 7,4, y se volvió a centrifugar (30.000 x g, 20 min, 4 °C). El sedimento final se resuspendió en HEPES 50 mM, pH 7,4, y se conservó a -80 °C en partes alícuotas apropiadas antes de su uso. Se determinó la concentración de proteínas mediante el método Bradford (Bio-Rad, EEUU) utilizando albúmina de suero bovina como patrón.

Ensayo de unión de [³⁵S]GTP_γS

Se realizaron mediciones de la actividad moduladora alostérica positiva de mGluR2 de los compuestos de ensayo en membranas que contenían mGluR2 humano, utilizando membranas congeladas que se descongelaron y brevemente se homogeneizaron antes de una preincubación en microplacas de 96 pocillos (15 µg/pocillo de ensayo, 30 minutos, 30 °C) en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 3 mM, GDP 50 µM, saponina 10 µg/ml) con concentraciones crecientes de modulador alostérico positivo (de 0,3 mM a 50 µM) y una concentración predeterminada mínima de glutamato (ensayo PAM) o sin añadir glutamato. Para el ensayo de PAM, las membranas se preincubaron con glutamato a una concentración de CE₂₅, es decir, una concentración que produce 25% de la respuesta máxima de glutamato, y está de acuerdo con los datos publicados (Pin et al. (1999), Eur. J. Pharmacol., 375:277-294). Después de la adición de [³⁵S]GTP_γS (0,1 nM, f.c.) para lograr un volumen de reacción total de 200 µl, las microplacas se agitaron brevemente y después se incubaron para permitir la incorporación de [³⁵S]GTP_γS tras la activación (30 minutos, 30 °C). La reacción se detuvo mediante una filtración al vacío rápida sobre microplacas de filtro de fibra de vidrio (placas de filtro GF/B de 96 pocillos Unifilter, Perkin-Elmer, Downers Grove, EEUU) utilizando un recolector de células de placas de 96 pocillos (Filtermate, Perkin-Elmer, EEUU) y después lavando tres veces con 300 µl de tampón de lavado enfriado en hielo (Na₂PO₄·2H₂O 10 mM, NaH₂PO₄·H₂O 10 mM, pH = 7,4). Después los filtros se secaron al aire y se añadieron 40 µl de cóctel de centelleo líquido (Microscint-O) a cada pocillo, y se midió el [³⁵S]GTP_γS unido a las membranas en un lector de placas de centelleo de 96 pocillos (Top-Count, Perkin-Elmer, EEUU). Se determina la unión de [³⁵S]GTP_γS no específica en presencia de GTP 10 µM frío. Cada curva se realizó al menos una vez utilizando muestras por duplicado por cada punto de datos y a 11 concentraciones.

Análisis de los datos

Se generaron curvas de concentración-respuesta de los compuestos representativos de la presente invención en presencia de una EC₂₅ añadida de glutamato agonista de mGluR2 para determinar la modulación alostérica positiva (PAM), utilizando el programa informático Prism GraphPad (Graph Pad Inc., San Diego, EEUU). Las curvas se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros ($Y = \text{Fondo} + (\text{Cresta} - \text{Fondo}) / (1 + 10^{(\text{LogCE}_{50} - X) \cdot \text{Pendiente}})$), lo cual permite la determinación de los valores de CE₅₀. La CE₅₀ es la concentración de un compuesto que provoca una potenciación semimáxima de la respuesta de glutamato. Esto se calcula restando las respuestas máximas de glutamato en presencia de una concentración totalmente saturante de un modulador alostérico positivo de la respuesta de glutamato en ausencia de un modulador alostérico positivo. Después se calcula la concentración que produce el efecto semimáximo como CE₅₀.

Tabla 2: Datos farmacológicos para los compuestos según la invención.

Todos los compuestos se ensayaron en presencia del agonista de mGluR2 glutamato a una concentración CE₂₅ predeterminada, para determinar la modulación alostérica positiva (GTP_γS-PAM). Los valores mostrados son la media de valores por duplicado de curvas de respuesta a 11 concentraciones de al menos un experimento. Todos los compuestos ensayados mostraron un valor de pCE₅₀ (-logCE₅₀) mayor que 5,0, de 6,56 a 7,05. Se calcula que el error de la determinación de un valor de pCE₅₀ para un único experimento es de aproximadamente 0,3 unidades logarítmicas.

Comp. n.º	pCE ₅₀ GTP _γ S - hR2 PAM
E1	6,56
E2	6,91
E3	6,90
E4	7,05

Ejemplos de composición

Un "ingrediente activo", tal como se emplea a lo largo de estos ejemplos, se refiere a un compuesto final de fórmula (I), cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y formas estereoquímicamente isómeras.

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

1. Comprimido

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

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

10 2. Suspensión

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

3. Inyectable

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

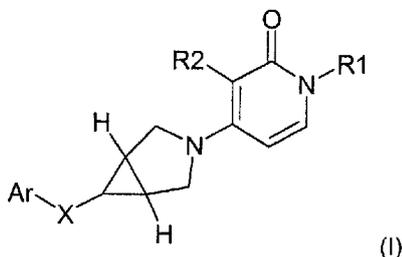
4. Ungüento

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

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

REIVINDICACIONES

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



(I)

o cualquiera de sus formas estereoquímicamente isómeras, en la que:

R¹ es 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 3-metil-1-butilo, (ciclopropil)metilo o 2-(ciclopropil)-1-etilo;

5 R² es cloro;

X es un enlace covalente u O-CH₂; y

Ar es fenilo no sustituido; o fenilo sustituido con n radicales R⁴;

en la que n es 2;

en la que cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno;

10 o cualquiera de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables o solvatos.

2.- El compuesto según la reivindicación 1, o cualquiera de sus formas estereoquímicamente isómeras, en la que:

R¹ es 1-butilo, 3-metil-1-butilo, (ciclopropil)metilo o 2-(ciclopropil)-1-etilo;

R² es cloro;

X es un enlace covalente u O-CH₂; y

15 Ar es fenilo no sustituido o 2,5-diclorofenilo;

o cualquiera de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables o solvatos.

3.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona de:

(2α,3β,3α)-1-butil-3-cloro-4-[6-[(2,5-diclorofenoximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-1H-piridin-2-ona;

(2α,3α,3α)-1-butil-3-cloro-4-[6-[(2,5-diclorofenoximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-1H-piridin-2-ona;

20 (2α,3α,3α)-1-butil-3-cloro-4-(6-fenil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-piridin-2-ona;

(2α,3α,3α)-3-cloro-1-ciclopropilmetil-4-(6-fenil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-piridin-2-ona;

o cualquiera de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables o solvatos.

4.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 5.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso como un medicamento.

6.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición farmacéutica según la reivindicación 4, para su uso para el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado del grupo de trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, trastornos de la personalidad, trastornos relacionados con sustancias, trastornos alimentarios, trastornos del estado de ánimo, migraña, epilepsia o trastornos convulsivos, trastornos de la infancia, trastornos cognitivos, neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia.

30 7.- Un compuesto según la reivindicación 6, en el que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de ansiedad, seleccionado del grupo de agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, fobia social y otras fobias.

8.- Un compuesto según la reivindicación 6, en el que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno

psicótico seleccionado del grupo de esquizofrenia, trastorno de delirios, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico inducido por sustancias.

5 9.- Un compuesto según la reivindicación 6, en el que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno del estado de ánimo seleccionado del grupo de trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias.

10.- Un compuesto según la reivindicación 6, en el que el trastorno del sistema nervioso central se selecciona del grupo de ansiedad, esquizofrenia, migraña, depresión y epilepsia.

10 11.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en combinación con un agonista ortostérico de mGluR2 seleccionado del grupo que consiste en LY-379268, DCG-IV, LY-354740, LY-404039, LY-544344 y LY-2140023, para su uso para el tratamiento o la prevención de un trastorno según se cita en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10.

12.- Un producto que comprende:

(a) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; y

15 (b) un agonista ortostérico de mGluR2 seleccionado del grupo que consiste en LY-379268, DCG-IV, LY-354740, LY-404039, LY-544344 y LY-2140023,

20 como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento o la prevención de un trastorno en un mamífero, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2, en el que dicho trastorno se selecciona del grupo de trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, trastornos de la personalidad, trastornos relacionados con sustancias, trastornos alimentarios, trastornos del estado de ánimo, migraña, epilepsia o trastornos convulsivos, trastornos de la infancia, trastornos cognitivos, neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia.