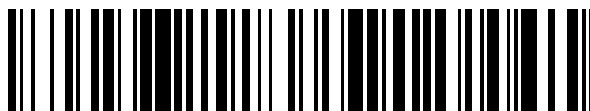


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 466 341**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2009** **E 09736858 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014** **EP 2346505**

54 Título: **Derivados de indol y benzomorfolina como moduladores de receptores de glutamato metabotrópicos**

30 Prioridad:

16.10.2008 EP 08166832

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

10.06.2014

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-NUÑEZ, JOSÉ MARÍA y
TRABANCO-SUÁREZ, ANDRÉS AVELINO

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 466 341 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 indol y benzomorfolina como moduladores de receptores de glutamato metabotrópicos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de indol y benzomorfolina que son moduladores alostéricos positivos del subtipo 2 de receptores de glutamato metabotrópicos ("mGluR2", por sus siglas en inglés) y que son útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos o psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato y enfermedades en las que está implicado el subtipo mGluR2 de receptores metabotrópicos. La invención también se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, a procedimientos para preparar tales compuestos y composiciones y a la utilización de tales compuestos para la prevención o el tratamiento de trastornos y enfermedades neurológicos y psiquiátricos en los que está implicado el mGluR2.

Antecedentes de la invención

El glutamato es el principal neurotransmisor de tipo aminoácido en el sistema nervioso central de los mamíferos. El glutamato representa un papel principal 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. Por otra parte, el glutamato es el centro de varias enfermedades neurológicas y psiquiátricas diferentes, en las que hay un desequilibrio en la neurotransmisión glutamatérgica.

El glutamato media en la neurotransmisión sináptica a través de la activación de canales de receptores de glutamato ionotrópicos (iGluR, por sus siglas en inglés), y los receptores de NMDA, AMPA y kainato que son responsables de la transmisión excitadora rápida.

Además, el glutamato activa receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR, por sus siglas en inglés) que tienen un papel más modulador que contribuye al ajuste fino de la eficacia sináptica.

El glutamato activa los mGluR a través de la unión al gran dominio aminoterminal extracelular del receptor, denominado en la presente memoria punto de unión ortostérico. Esta unión induce un cambio de conformación en el receptor, que da como resultado la activación de la proteína G y rutas de señalización intracelulares.

El subtipo mGluR2 se acopla negativamente a adenilato ciclasa a través de la activación de la proteína Gai, y su activación conduce a la inhibición de la liberación de glutamato en la sinapsis. En el sistema nervioso central (SNC), los receptores mGluR2 son abundantes principalmente en la corteza, las regiones talámicas, el bulbo olfativo accesorio, el hipocampo, el núcleo amigdalino, el núcleo caudado-el putamen y el núcleo accumbens.

Se observó en pruebas clínicas que la activación del mGluR2 es eficaz para tratar trastornos de ansiedad. Además, se observó en diversos modelos animales que la activación del mGluR2 es eficaz, representando así un nuevo enfoque terapéutico potencial para el tratamiento de la esquizofrenia, la epilepsia, la adicción/farmacodependencia, la enfermedad de Parkinson, el dolor, los trastornos del sueño y la enfermedad de Huntington.

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

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

Han surgido recientemente moduladores alostéricos positivos de mGluR como nuevas entidades farmacológicas que ofrecen esta atractiva alternativa. Se han descritos diversos compuestos como moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Los documentos WO2007/104783 y WO2006/030032 (Addex & Janssen Pharmaceutica) describen respectivamente derivados de 3-ciano-piridinona y piridinona como moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Ninguno de los compuestos divulgados específicamente en las mismas están relacionados estructuralmente con los compuestos de la presente invención.

Se demostró que tales compuestos no activan el receptor por sí mismos. En cambio, permiten que el receptor produzca una respuesta máxima a una concentración de glutamato, que por sí misma induce una respuesta mínima. El análisis mutacional ha demostrado inequívocamente que la unión de moduladores alostéricos positivos de mGluR2 no se produce en el punto ortostérico, sino en cambio en el punto alostérico situado dentro de la región transmembranaria siete del receptor.

Los datos en animales sugieren que los moduladores alostéricos positivos de mGluR2 tienen efectos en modelos de ansiedad y psicosis similares a los obtenidos con agonistas ortostéricos. Se observó que los moduladores alostéricos de mGluR2 son activos en el sobresalto potenciado por miedo y en modelos de ansiedad de hipertermia inducida por estrés. Por otra parte, se observó que tales compuestos eran activos en la inversión de la

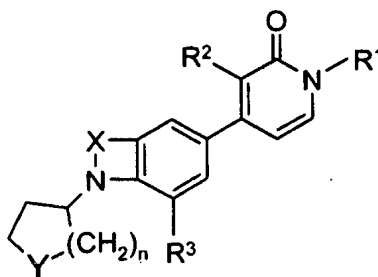
hiperlocomoción inducida por cetamina o anfetamina, y en la inversión de la interrupción inducida por anfetamina de la inhibición prepulsátil de los modelos de esquizofrenia con efecto de sobresalto acústico (J. Pharmacol. Exp. Ther. 2006, 318, 173-185; Psychopharmacology 2005, 179, 271-283).

- 5 Estudios recientes en animales revelan además que el modulador alostérico positivo selectivo de receptor de glutamato metabotrópico subtipo 2 bifenil-indanona (BINA) bloquea un modelo de psicosis con fármacos alucinógenos, apoyando la estrategia de dirigirse a los receptores de mGluR2 para tratar la disfunción glutamatérgica en la esquizofrenia (Mol. Pharmacol. 2007, 72,477-484).

- 10 Los moduladores alostéricos positivos permiten la potenciación de la respuesta al glutamato, pero también se ha observado que potencian la respuesta a agonistas de mGluR2 ortostéricos tales como LY379268 o DCG-IV. Estos datos proporcionan una evidencia para otro nuevo enfoque terapéutico para tratar las susodichas enfermedades neurológicas y psiquiátricas que implican mGluR2, que utilizaría una combinación de un modulador alostérico positivo de mGluR2 junto con una agonista ortostérico de mGluR2.

Descripción detallada de la invención

- 15 La presente invención se refiere a compuestos que tienen una actividad moduladora de receptores de glutamato metabotrópicos 2, teniendo dichos compuestos la Fórmula (I)



y sus formas estereoquímicamente isómeras, en donde

- R¹ es alquilo C₁₋₆; o alquilo C₁₋₃ sustituido con cicloalquilo C₃₋₇, halo, fenilo o fenilo sustituido con halo, trifluorometilo o trifluorometoxi;
- 20 R² es halo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo;
- R³ es hidrógeno, halo o trifluorometilo;
- n es 1 o 2;
- X es -CH₂CH₂-O-, -CH=CH- o -CH₂CH₂-;
- Y es -O- o -CR⁴(OH)-;
- 25 R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula (I) o una de sus formas estereoquímicamente isómeras, en donde

- 30 R¹ es alquilo C₁₋₆; o alquilo C₁₋₃ sustituido con cicloalquilo C₃₋₇, fenilo o fenilo sustituido con halo, trifluorometilo o trifluorometoxi;
- R² es halo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo;
- R³ es hidrógeno, halo o trifluorometilo;
- n es 1 o 2;
- X es -CH₂CH₂-O-, -CH=CH- o -CH₂CH₂-;
- 35 Y es -O- o -CR⁴(OH)-;
- R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula (I) o una de sus formas estereoquímicamente isómeras, en donde

R¹ es alquilo C₁₋₆; o alquilo C₁₋₃ sustituido con cicloalquilo C₃₋₇ o fenilo

R² es halo, trifluorometilo o ciclopropilo;

5 R³ es hidrógeno, halo o trifluorometilo;

n es 2;

X es -CH₂CH₂-O- o -CH=CH-;

Y es -O- o -CR⁴(OH)-;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

10 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula (I) o una de sus formas estereoquímicamente isómeras, en donde

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

R² es cloro, bromo, ciclopropilo o trifluorometilo;

15 R³ es hidrógeno, cloro o trifluorometilo;

n es 2;

X es -CH₂CH₂-O- o -CH=CH-;

Y es -O- o -CR⁴(OH)-;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

20 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula (I) o una de sus formas estereoquímicamente isómeras, en donde

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

R² es cloro;

25 R³ es hidrógeno;

n es 2;

X es -CH₂CH₂-O- o -CH=CH-;

Y es -O- o -CR⁴(OH)-;

R⁴ es hidrógeno o metilo;

30 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula (I) y sus formas estereoisómeras se seleccionan del grupo que comprende

1-Butil-3-cloro-4-[4-(tetrahidro-piran-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il]-1H-piridin-2-ona (E 1),

trans-1-Butil-3-cloro-4-[4-(4-hidroxi-ciclohexil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il]-1H-piridin-2-ona (E2),

35 trans-1-Butil-3-cloro-4-[1-(4-hidroxi-ciclohexil)-1H-indol-5-il]-1H-piridin-2-ona (E3),

cis-1-Butil-3-cloro-4-[1-(4-hidroxi-ciclohexil)-1H-indol-5-il]-1H-piridin-2-ona (E4),

trans-1-Butil-3-cloro-4-[1-(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-1H-indol-5-il]-1H-piridin-2-ona (E5),

cis-1-Butil-3-cloro-4-[1-(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-1H-indol-5-il]-1H-piridin-2-ona (E6),

trans-3-Cloro-4-[1-(4-hidroxi-ciclohexil)-1*H*-indol-5-il]-1-(3-metil-butyl)-1*H*-piridin-2-ona (E7),
 trans-3-Cloro-1-ciclopropilmetil-4-[1-(4-hidroxi-ciclohexil)-1*H*-indol-5-il]-1*H*-piridin-2-ona (E8),
 1-Butil-3-cloro-4-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1*H*-indol-5-il]-1*H*-piridin-2-ona (E9),
 y sus sales de adición y solvatos farmacéuticamente aceptables.

- 5 En una realización de la presente invención, preferiblemente, dicho compuesto de Fórmula (I) es

trans-1-Butil-3-cloro-4-[1-(4-hidroxi-ciclohexil)-1*H*-indol-5-il]-1*H*-piridin-2-ona (E3) o

trans-1-Butil-3-cloro-4-[1-(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-1*H*-indol-5-il]-1*H*-piridin-2-ona (ES).

- 10 Siempre que se utilice el término "sustituido" en la presente invención, se entiende que indica que uno o más hidrógenos, preferiblemente de 1 a 3 hidrógenos, más preferiblemente 1 hidrógeno, del átomo o radical indicado en la expresión que utiliza "sustituido" se reemplazan por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se supere la valencia normal, y que la sustitución dé como resultado un compuesto químicamente estable, es decir un compuesto que sea suficientemente resistente para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y la formulación en un agente terapéutico. Por ejemplo, cuando un fenilo está sustituido con halo, esto significa que dicho fenilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo.

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

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

- 20 La notación cicloalquilo C₃₋₇ define un radical hidrocarbonado cíclico saturado que tiene 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 fluoro, cloro, bromo, yodo.

- 25 Para la utilización terapéutica, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que el ion conjugado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, también pueden encontrar uso sales de ácidos y bases que no sean farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

- 30 Se define que las sales farmacéuticamente aceptables comprenden las formas de sal por adición de ácido atóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos según la Fórmula (I). Dichas sales se pueden obtener tratando la forma de base de los compuestos según la Fórmula (I) con ácidos apropiados, por ejemplo ácidos inorgánicos, por ejemplo un ácido halohídrico, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido hidroxiaacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico y ácido pamoico.

- 35 A la inversa, dichas formas salinas se pueden convertir en la forma de base libre mediante tratamiento con una base apropiada.

- 40 Los compuestos según la Fórmula (I) que contienen protones ácidos también se pueden convertir en sus formas de sal de base atóxicas terapéuticamente activas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, en particular sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, sales con bases orgánicas, p. ej. las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hibramina y sales con aminoácidos, por ejemplo arginina y lisina.

A la inversa, dichas formas salinas se pueden convertir en la forma de base libre mediante tratamiento con un ácido apropiado.

- 45 El término solvato comprende las formas por adición de disolvente así como sus sales, que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Ejemplos de tales formas por adición de disolvente son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

- 50 El término "formas estereoquímicamente isómeras", según se utiliza anteriormente en la presente memoria, define todas las posibles formas isómeras que pueden poseer los compuestos de Fórmula (I). A menos que se mencione o indique otra cosa, la denominación química de los compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isómeras, conteniendo dichas mezclas todos los diastereoisómeros de la estructura molecular básica. La invención también abarca cada una de las formas isómeras individuales de los compuestos de Fórmula (I)

y sus sales y solvatos, sustancialmente libres, es decir asociadas con menos de 10%, preferiblemente menos de 5%, en particular menos de 2% y lo más preferiblemente menos de 1% de los otros isómeros. De ese modo, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, verbigracia, como (R), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (S). Los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración bien cis o bien trans.

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

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

Por lo tanto, un compuesto según la invención comprende inherentemente un compuesto con uno o más isótopos de uno o más elementos, y sus mezclas, incluyendo un compuesto radiactivo, también llamado compuesto radiomarcado, en el que uno o más átomos no radiactivos se han reemplazado por uno de sus isótopos radiactivos. Por el término "compuesto radiomarcado" se entiende cualquier compuesto según la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que contenga al menos un átomo radiactivo. Por ejemplo, un compuesto se puede marcar con positrón o con isótopos radiactivos que emiten radiación γ. Para las técnicas de unión a radioligandos, el átomo de ^3H o el átomo de ^{125}I es el átomo de elección para reemplazar. Para la imaginología, los isótopos radiactivos que emiten positrones (PET, por sus siglas en inglés) más comúnmente utilizados son ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , todos los cuales se producen mediante un acelerador y tienen semividas de 20, 100, 2 y 10 minutos (min.), respectivamente. Puesto que las semividas de estos isótopos radiactivos son tan cortas, solamente es posible utilizarlos en instituciones que tengan un acelerador in situ para su producción, limitando de ese modo su utilización. Los más ampliamente utilizados de estos son ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl y ^{123}I . El manejo de estos isótopos radiactivos, su producción, aislamiento e incorporación a una molécula son conocidos por los expertos.

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 se pueden utilizar como radioligandos de tomografía de emisión de positrones (PET) para someter a imaginología el subtipo 2 de receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR2). Radionúclidos utilizados típicamente en la PET son, por ejemplo, ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , en particular ^{18}F .

Según se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno(a)" y "el(la)" también incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte otra cosa. Por ejemplo, "un compuesto" significa 1 compuesto o más de 1 compuesto.

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

Preparación

Los compuestos según la invención se pueden preparar generalmente mediante una sucesión de etapas, cada una de las cuales es conocida por los expertos. En particular, los compuestos se pueden preparar según los siguientes métodos de síntesis.

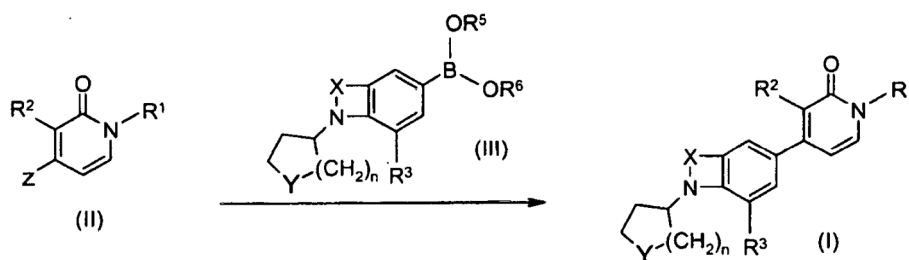
Los compuestos de Fórmula (I) se pueden sintetizar en la forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos de Fórmula (I) racémicos se pueden convertir en las correspondientes formas salinas diastereoisómeras mediante la reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas salinas diastereoisómeras se separan posteriormente, por

ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas mediante un álcali. Un modo alternativo de separar las formas enantiómeras de los compuestos de Fórmula (I) implica cromatografía de líquidos utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isómeras puras de las materias primas apropiadas, con tal de que la reacción se produzca estereoespecíficamente.

A. Preparación de los compuestos finales

Procedimiento experimental 1

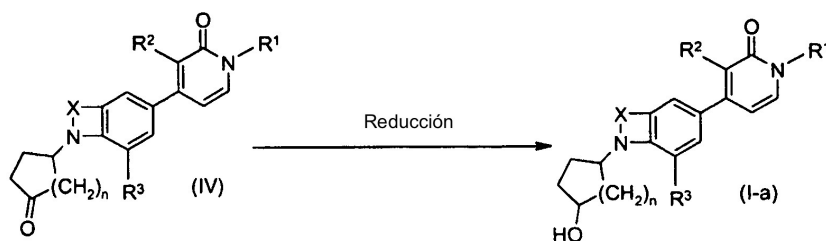
Los compuestos según la Fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (II) con un producto intermedio de Fórmula (III) según el esquema de reacción 1 en el que Z es un grupo adecuado para el acoplamiento mediado por Pd con ácidos borónicos o ésteres borónicos tales como, por ejemplo, un halógeno o triflato, y R^5 y R^6 pueden ser hidrógeno o alquilo, por ejemplo alquilo C_{1-6} , o se pueden tomar juntos para formar, por ejemplo, el radical bivalente de fórmula $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ o $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$; y en el que todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I). La reacción se puede realizar en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, o una mezcla de disolventes inertes tales como, por ejemplo, 1,4-dioxano/*N,N*-dimetilformamida (DMF). La reacción se puede realizar en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, $NaHCO_3$ acuoso o Na_2CO_3 acuoso. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente en presencia de un catalizador de complejo de Pd tal como, por ejemplo, tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0). La mezcla de reacción se puede calentar durante un período de tiempo adecuado para permitir la terminación de la reacción, bien bajo calentamiento tradicional o bien bajo irradiación de microondas.



Esquema de reacción 1

Procedimiento experimental 2

Los compuestos según la Fórmula (I) en la que Y es $-CH(OH)-$, denominados en la presente memoria (I-a), también se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (IV) bajo condiciones reductoras que son conocidas para los expertos en la técnica. La reacción se ilustra en el esquema de reacción 2 en el que todos los sustituyentes se definen como se mencionó anteriormente. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de, por ejemplo, borohidruro sódico, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol. La reacción se puede realizar a una temperatura adecuada, típicamente temperatura ambiente, durante un período de tiempo adecuado que permita la terminación de la reacción.

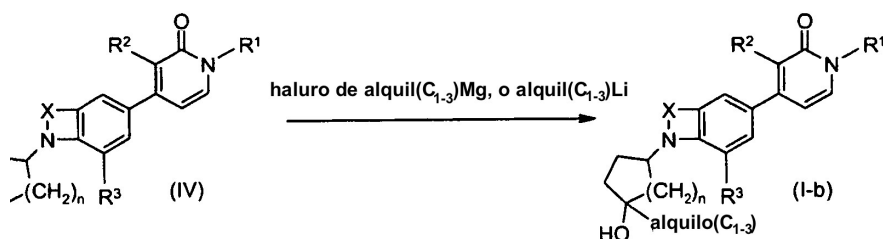


Esquema de reacción 2

Procedimiento experimental 3

Los compuestos según la Fórmula (I) en la que Y es $-C(\text{alquil } C_{1-3})(OH)-$, denominados en la presente memoria (I-b), se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (IV) con una fuente de alquilo C_{1-3} adecuada tal como, por ejemplo, bromuro de alquilo(C_{1-3})-magnesio, o alquilo(C_{1-3})-litio. Esta reacción se muestra en el esquema de reacción 3 en el que el haluro es un halógeno adecuado tal como, por ejemplo, bromo, y todos los otros sustituyentes se definen como se mencionó anteriormente. La

reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), éter dietílico o dioxano. Típicamente, la mezcla se puede agitar durante de 1 a 48 horas a una temperatura entre 0-100°C.

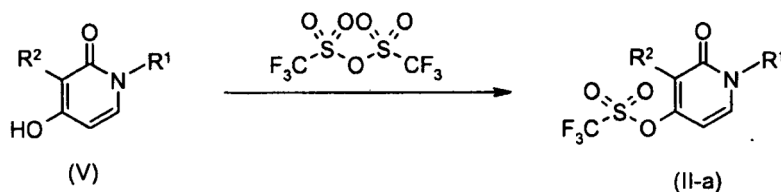


Esquema de reacción 3

5 B. Preparación de los productos intermedios

Procedimiento experimental 4

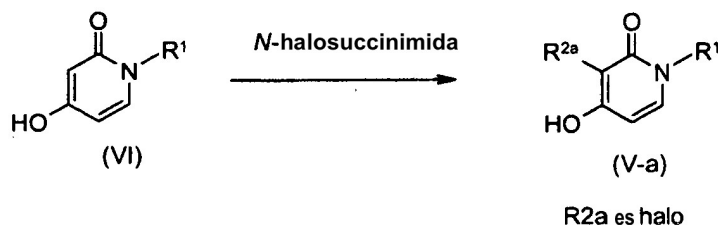
Los productos intermedios de Fórmula (II) en la que Z es triflato, denominados en la presente memoria (II-a), se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (V) con anhídrido triflico (también llamado anhídrido trifluorometanosulfónico) según el esquema de reacción 4 en el que todas las variables se definen como en la Fórmula (I). La reacción se puede realizar en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano (DCM). La reacción se puede realizar en presencia de una base tal como, por ejemplo, piridina. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura baja tal como, por ejemplo, -78°C.



Esquema de reacción 4

15 Procedimiento experimental 5

Los productos intermedios de Fórmula (V) en la que R^{2a} se restringe a R^{2a} (halo), denominados en la presente memoria Fórmula (V-a), se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (VI) con un reactivo de N-halosuccinimida, tal como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida, según el esquema de reacción 5 en el que R^{2a} se define como halo y en el que todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I). Esta reacción se puede realizar en un disolvente inerte para la reacción y aprótico adecuado tal como, por ejemplo, DCM o 1,2-dicloroetano (DCE). La mezcla de reacción se puede agitar a una temperatura adecuada, típicamente a temperatura ambiente, durante el tiempo requerido para alcanzar la terminación de la reacción.

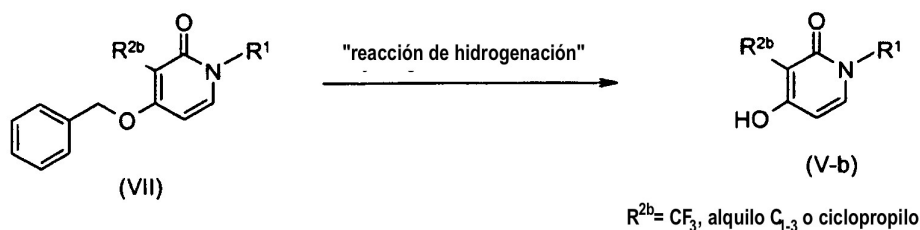


Esquema de reacción 5

25 Procedimiento experimental 6

Los productos intermedios de Fórmula (V) en la que R² se restringe a R^{2b} (trifluorometilo, alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo), denominados en la presente memoria (V-b), se pueden preparar mediante la hidrogenación de los productos intermedios de Fórmula (VII) según el esquema de reacción 6 en el que R^{2b} es trifluorometilo, alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo y en el que todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I). La reacción se puede realizar en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, etanol. La reacción se puede realizar en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, paladio al 10% sobre carbono activado, durante un período de tiempo que asegure la terminación de la reacción. La reacción se puede llevar a cabo típicamente a temperatura

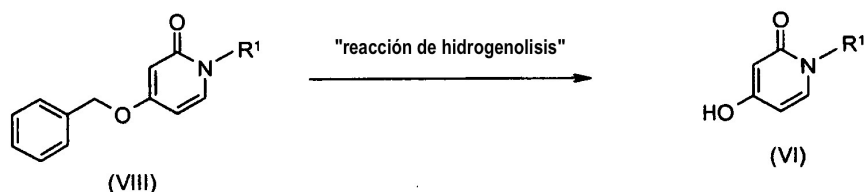
ambiente y 1 atmósfera de hidrógeno durante 2 horas.



Esquema de reacción 6

Procedimiento experimental 7

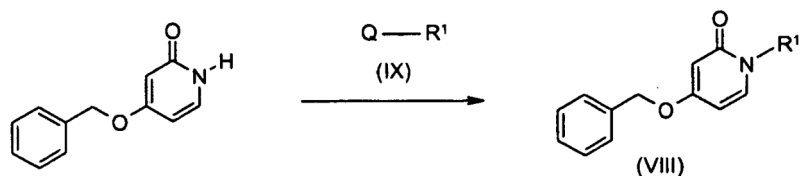
- 5 Los productos intermedios de Fórmula (VI) se pueden preparar mediante hidrogenólisis de los productos intermedios de Fórmula (VIII) según el esquema de reacción 7 en el que todas las variables se definen como en la Fórmula (I). Esta reacción se puede realizar en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, etanol. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, paladio al 10% sobre carbono activado, durante un período de tiempo que asegure la terminación de la reacción. La reacción se puede realizar típicamente a temperatura ambiente y 1 atmósfera de hidrógeno durante 2 horas.
- 10



Esquema de reacción 7

Procedimiento experimental 8

- 15 Los productos intermedios de Fórmula (VIII) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica haciendo reaccionar 4-benciloxi-1H-piridin-2-ona disponible comercialmente con un agente alquilante disponible comercialmente de Fórmula (IX) según el esquema de reacción 8 en el que Q es un grupo de salida adecuado tal como, por ejemplo, un halógeno, y en el que R¹ se define como en la Fórmula (I). La reacción se realiza típicamente utilizando una base tal como, por ejemplo, K₂CO₃, y opcionalmente en presencia de una sal de yodo tal como, por ejemplo, KI. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, CH₃CN o DMF. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura moderadamente alta tal como, por ejemplo, 80-120°C, durante un período de tiempo adecuado que permita la terminación de la reacción, por ejemplo 16 horas.
- 20



Esquema de reacción 8

Procedimiento experimental 9

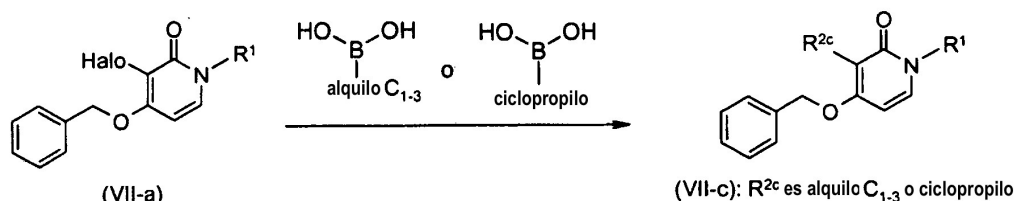
- 25 Los productos intermedios de Fórmula (VII) en la que R^{2b} se restringe a R^{2c} (CF₃), denominados en la presente memoria (VII-b), se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (VII-a) en la que el halo se restringe a yodo, denominado en la presente memoria (VII-a1), con 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo disponible comercialmente según el esquema de reacción 9 en el que R^{2c} es CF₃ y en el que R¹ se define como en la Fórmula (I). La reacción se puede realizar en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, DMF. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una sal de cobre adecuada tal como, por ejemplo, yoduro de cobre(I). Se puede aplicar calentamiento durante un período de tiempo adecuado para permitir la terminación de la reacción, por ejemplo, a 100°C durante 5 horas.
- 30



Esquema de reacción 9

Procedimiento experimental 10

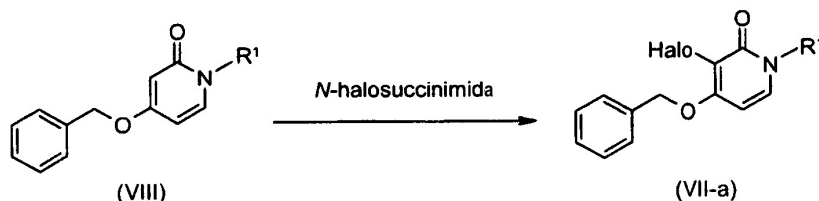
Los productos intermedios de Fórmula (VII) en la que R_2 se restringe a R_{2c} (alquilo C_{1-3} o ciclopropilo), denominados en la presente memoria (VII-c), se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (VII-a) con un derivado de ácido alquil(C_{1-3})- o ciclopropil-borónico tal como, por ejemplo, ácido ciclopropilborónico o ácido metilborónico según el esquema de reacción 10 en el que R_{2c} se define como alquilo C_{1-3} o ciclopropilo y en el que todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I). La reacción se puede realizar en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano. La reacción se puede llevar a cabo 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. La reacción se puede realizar en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, $NaHCO_3$. Se puede aplicar calentamiento durante un período de tiempo adecuado para permitir la terminación de la reacción, por ejemplo a 175°C durante 20 minutos bajo irradiación de microondas.



Esquema de reacción 10

Procedimiento experimental 11

Los productos intermedios de Fórmula (VII-a) se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (VIII) con una *N*-halosuccinimida disponible comercialmente tal como, por ejemplo, *N*-cloro- (NCS), *N*-bromo- (NBS) o *N*-yodosuccinimida (NIS) como se ilustra en el esquema de reacción 11 en el que todas las variables se definen como se mencionó anteriormente. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, DMF, DCM o ácido acético. La reacción se puede llevar a cabo típicamente a temperatura ambiente durante de 1 a 24 horas.



Esquema de reacción 11

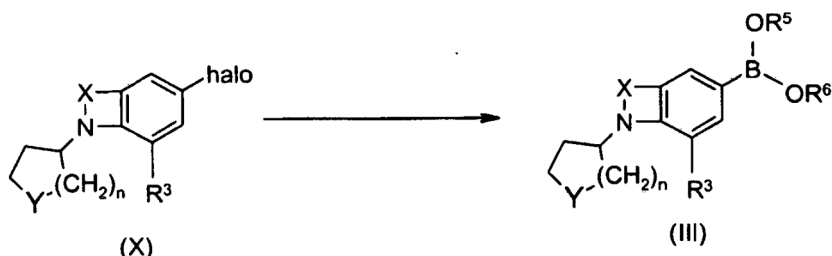
Procedimiento experimental 12

Los productos intermedios de Fórmula (III) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (X) con una fuente de boro adecuada tal como, por ejemplo, bis(pinacolato)diboro como se muestra en el esquema de reacción 12 en el que todas las variables se definen como en la Fórmula (I). La reacción se puede realizar en presencia de un catalizador de paladio tal como, por ejemplo, dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaldio(II) en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, DCM. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una sal adecuada tal como, por ejemplo, acetato potásico a una temperatura moderadamente alta tal como, por ejemplo, 110°C durante, por ejemplo, 16 horas.

Adicionalmente, los productos intermedios de Fórmula (III) se pueden preparar mediante procedimientos de intercambio de metal-halógeno conocidos en la técnica y la reacción posterior con una fuente de boro apropiada a partir de los productos intermedios de Fórmula (X). Este tipo de reacción se puede llevar a cabo utilizando, por

ejemplo, un producto intermedio de Fórmula (X) y un compuesto de organolitio tal como, por ejemplo, n-butil-litio. La reacción se puede realizar a una temperatura moderadamente baja tal como, por ejemplo, -40°C en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, THF. Esta reacción es seguida por una reacción posterior con una fuente de boro apropiada tal como, por ejemplo, trimetoxiborano.

- 5 En el esquema de reacción (12), R^5 y R^6 se definen como se mencionó anteriormente, halo es un halógeno adecuado tal como, por ejemplo, bromo y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).

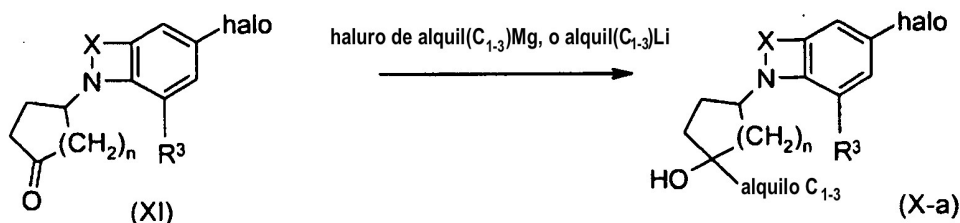


Esquema de reacción 12

- 10 Los productos intermedios de Fórmula (X) en la que Y es -O- se pueden preparar según el procedimiento experimental 17 y el procedimiento experimental 18.

Procedimiento experimental 13

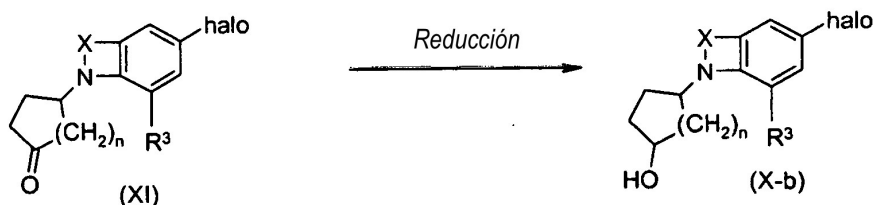
- 15 Los productos intermedios de Fórmula (X) en la que Y es -C(alquilo(C₁₋₃))(OH)-, denominados en la presente memoria (X-a), se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (XI) con una fuente de alquilo C₁₋₃ adecuada tal como, por ejemplo, bromuro de alquilo(C₁₋₃)-magnesio, o alquilo(C₁₋₃)-litio. Esta reacción se muestra en el esquema de reacción 13 en el que el halo es un halógeno adecuado tal como, por ejemplo, bromo, y todos los otros sustituyentes se definen como se mencionó anteriormente. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, THF, éter dietílico o dioxano. Típicamente, la mezcla se puede agitar durante de 1 a 48 horas a una temperatura entre $0-100^{\circ}\text{C}$.



Esquema de reacción 13

Procedimiento experimental 14

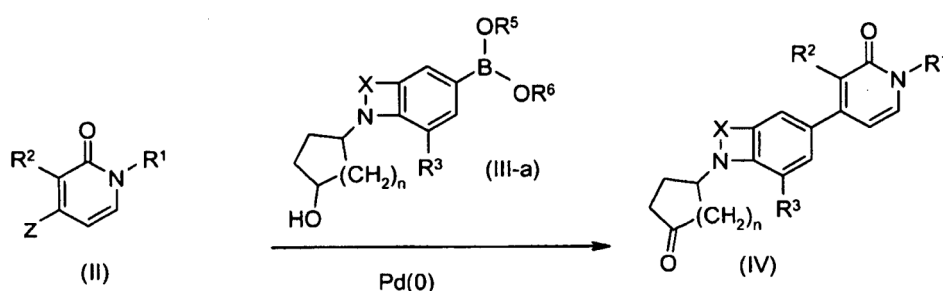
- 25 Los productos intermedios de Fórmula (X) en la que Y es -CH(OH)-, denominados en la presente memoria (X-b), se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (XI) bajo condiciones reductoras que son conocidas por los expertos en la técnica. La reacción se ilustra en el esquema de reacción 14 en el que todos los sustituyentes se definen como se mencionó anteriormente. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de, por ejemplo, borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol. La reacción se puede realizar a una temperatura adecuada, típicamente temperatura ambiente, durante un período de tiempo adecuado que permita la terminación de la reacción.



Esquema de reacción 14

Procedimiento experimental 15

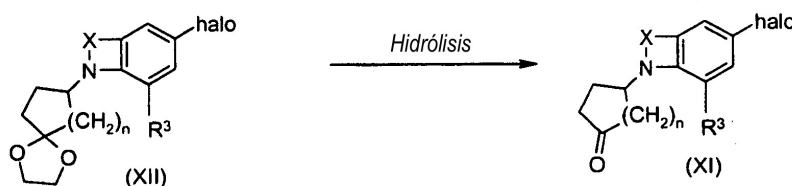
Los productos intermedios de Fórmula (IV) se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (III) en la que Y se restringe a CH(OH)-, denominados en la presente memoria (III-a), con un producto intermedio de Fórmula (II), según el esquema de reacción 15 en el que Z es un grupo adecuado para el acoplamiento mediado por Pd con ácidos borónicos o ésteres borónicos tales como, por ejemplo, un halógeno o triflato, R⁵ y R⁶ pueden ser hidrógeno o alquilo, o se pueden tomar juntos para formar, por ejemplo, el radical bivalente de fórmula -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -C(CH₃)₂C(CH₃)₂- y todas las otras variables se definen como se mencionó anteriormente. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte para la reacción adecuado, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano o en una mezcla de disolventes inertes tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano/DMF. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, NaHCO₃ acuoso o Na₂CO₃ acuoso. La reacción se puede realizar utilizando un catalizador de complejo de Pd tal como, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). Habitualmente, la mezcla de reacción se calienta durante un período de tiempo adecuado para permitir la terminación de la reacción bien bajo calentamiento tradicional o bien bajo irradiación de microondas.



Esquema de reacción 15

Procedimiento experimental 16

Los productos intermedios de Fórmula (XI) se pueden preparar sometiendo un producto intermedio de Fórmula (XII) a condiciones ácidas que son conocidas por los expertos en la técnica. Esta reacción se ilustra en el esquema de reacción 16 en el que todas las variables se definen como se mencionó anteriormente. La reacción se puede realizar en presencia de un ácido tal como, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico. La reacción se puede realizar en un disolvente de reacción adecuado tal como, por ejemplo, acetona. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente bajo irradiación de microondas a una temperatura adecuada, típicamente a 100°C, durante un período de tiempo adecuado que permita la terminación de la reacción.



Esquema de reacción 16

Los productos intermedios de Fórmula (XII) se pueden preparar según el procedimiento experimental 17 y el procedimiento experimental 18.

Procedimiento experimental 17

Los productos intermedios de Fórmula (XIII) se pueden preparar haciendo reaccionar el producto intermedio de Fórmula (XV) disponible comercialmente con un derivado de tosilato de Fórmula (XIV) según el esquema de

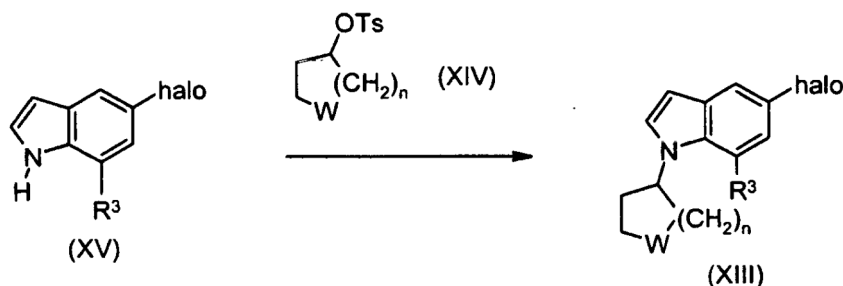


reacción 17 en el que W es -O- o según el esquema de reacción 17 en el que el halo es un halógeno adecuado tal como, por ejemplo, bromo, Ts significa tosilato y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).

El producto intermedio de Fórmula (XIV) en la que W = -O- y n = 1 está disponible comercialmente (CAS [13694-84-3]); W = -O- y n = 2 (CAS [97986-34-0]) se puede preparar según el procedimiento sintético descrito en el

documento WO 2007148648 A1; W = , n = 2 (CAS [23511-05-9]) se puede preparar según el procedimiento

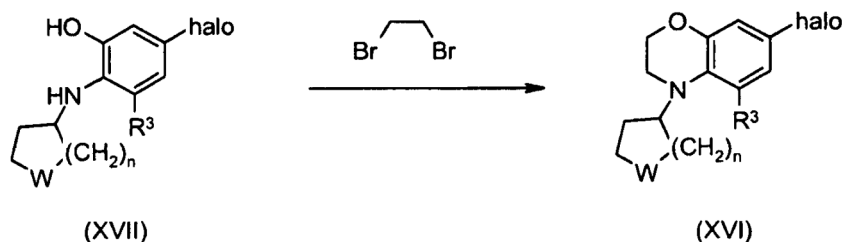
sintético descrito en *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2002, 2251-2255; y W = , n = 1 se puede preparar análogamente al procedimiento sintético descrito en *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2002, 2251-2255 pero partiendo de 1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-7-ol. La reacción según el esquema de reacción 17 se puede llevar a cabo bajo condiciones de alquilación que son conocidas por los expertos en la técnica tales como, por ejemplo, en presencia de una base tal como, por ejemplo, hidróxido potásico en un disolvente de reacción adecuado tal como, por ejemplo, dimetilsulfóxido. La reacción se puede realizar a una temperatura adecuada, típicamente a 60°C, durante un período de tiempo adecuado que permita la terminación de la reacción.



Esquema de reacción 17

Procedimiento experimental 18

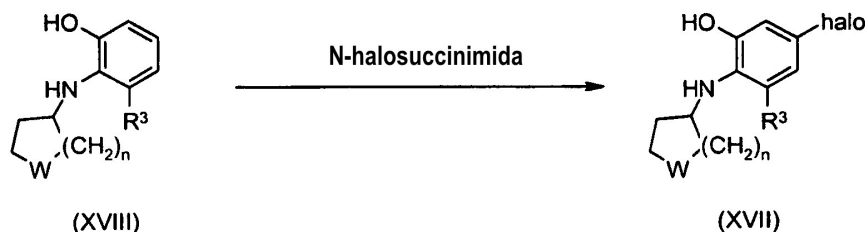
Los productos intermedios de Fórmula (XVI) se pueden preparar haciendo reaccionar el 1,2-dibromoetano disponible comercialmente con un derivado de aminofenol de Fórmula (XVII) bajo condiciones de alquilación según se ilustra en el esquema de reacción 18, en el que todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y el procedimiento experimental 17. Tales condiciones de alquilación son conocidas por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, en presencia de una base tal como por ejemplo K₂CO₃ en un disolvente de reacción adecuado tal como, por ejemplo, DMF. La reacción se puede llevar a cabo bajo irradiación de microondas a una temperatura adecuada, típicamente 180°C, durante un período de tiempo adecuado que permita la terminación de la reacción.



Esquema de reacción 18

Procedimiento experimental 19

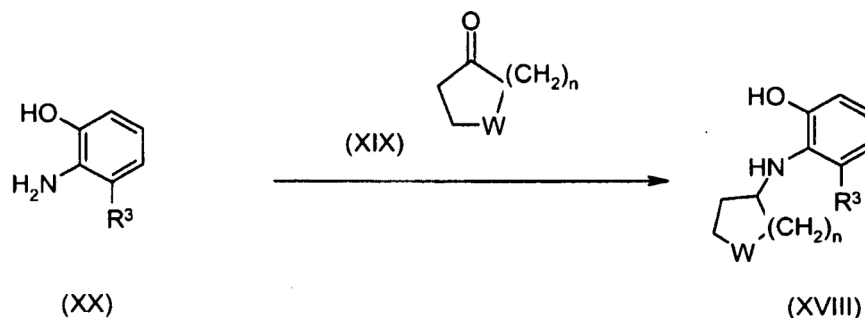
Los productos intermedios de Fórmula (XVII) se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (XVIII) con una N-halosuccinimida disponible comercialmente tal como N-cloro- (NCS), N-bromo- (NBS) o N-yodosuccinimida (NIS) según el esquema de reacción 19 en el que todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y el procedimiento experimental 17. Esta reacción se puede realizar en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, DMF, DCM o ácido acético. La reacción típicamente se puede llevar a cabo a temperatura ambiente durante de 1 a 24 horas.



Esquema de reacción 19

Procedimiento experimental 20

Los productos intermedios de Fórmula (XVIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un producto intermedio de Fórmula (XX) con un derivado de cetona cíclica de Fórmula (XIX) bajo condiciones de aminación reductiva que son conocidas por los expertos en la técnica. Esto se ilustra en el esquema de reacción 20 en el que todas las variables se definen como se mencionó anteriormente en la presente memoria. La reacción se puede realizar, por ejemplo, en presencia de triacetoxiborohidruro en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, DCE, a una temperatura adecuada, típicamente a temperatura ambiente, durante un período de tiempo adecuado que permita la terminación de la reacción.



Esquema de reacción 20

Los productos intermedios de Fórmula (XIX) están disponibles comercialmente o pueden ser preparados por los expertos en la técnica.

El producto intermedio de Fórmula (XX) en la que R^3 es Cl se puede preparar según el procedimiento sintético descrito en Journal of the Chemical Society (1963), (Nov.), 5571-2. El producto intermedio de Fórmula (XX) en la que R^3 es H está disponible comercialmente.

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 punto de reconocimiento del glutamato, el punto del ligando ortostérico, sino en cambio a un punto alostérico dentro de la región transmembranaria siete del receptor. En presencia de glutamato o un agonista de mGluR2, los compuestos de esta invención incrementan la respuesta de mGluR2. Se espera que los compuestos proporcionados en esta invención tengan su efecto en el mGluR2 en virtud de su capacidad para incrementar la respuesta de tales receptores a glutamato o agonistas de mGluR2, lo que mejora la respuesta del receptor. De ahí que la presente invención se refiera a un compuesto según la presente invención para la utilización como un medicamento. La presente invención también se refiere a un compuesto según la invención o una composición farmacéutica según la invención para la utilización en el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de una enfermedad o afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención está 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 la utilización de un compuesto según la invención o una composición farmacéutica según la invención para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir, en particular tratar, una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención está 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 la utilización en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir, en particular tratar, una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención está 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 tratar, una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención está afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2, en particular sus moduladores alostéricos positivos.

- 5 Además, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto según la invención o una composición farmacéutica según la invención para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de glutamato en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención está afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos positivos de mGluR2.
- 10 Cuando se dice que la invención se refiere a la utilización de un compuesto o una composición según la invención para la fabricación de un medicamento para, p. ej., el tratamiento de un mamífero, se entiende que tal utilización se ha de interpretar en ciertas competencias como un método, p. ej., de tratamiento de un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesite tal, p. ej., tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto o una composición según la invención.
- 15 En particular, los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de glutamato incluyen una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como, por ejemplo, déficits cerebrales posteriores a cirugía de derivación cardíaca e injerto, apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo de cabeza, hipoxia perinatal, ataque cardíaco, daño neuronal hipoglucémico, demencia (incluyendo demencia inducida por sida), enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington,
- 20 esclerosis lateral amiotrófica, daño ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos, espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad muscular incluyendo temblores, epilepsia, convulsiones, migraña (incluyendo cefalea migrañosa), incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, abstinencia de sustancias (incluyendo sustancias tales como, por ejemplo, opiáceos, nicotina, productos de tabaco, alcohol, benzodiacepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad
- 25 (incluyendo trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de pánico y trastorno obsesivo-compulsivo), trastornos del humor (incluyendo depresión, manía, trastornos bipolares), neuralgia del trigémino, pérdida de audición, acúfenos, degeneración macular del ojo, vómitos, edema cerebral, dolor (incluyendo estados agudos y crónicos, dolor intenso, dolor intratable, dolor neuropático y dolor postraumático), discinesia tardía, trastornos del sueño (incluyendo narcolepsia), trastornos de déficit de atención/hiperactividad, y un trastorno de la conducta.
- 30 En particular, la afección o enfermedad es un trastorno del sistema nervioso central seleccionado del grupo de trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, trastornos de la personalidad, trastornos relacionados con sustancias, trastornos de la alimentación, trastornos del humor, migraña, epilepsia o trastornos convulsivos, trastornos de la infancia, trastornos cognitivos, neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia.
- 35 Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de ansiedad, seleccionado del grupo de agorafobia, trastorno de ansiedad generalizado (GAD, por sus siglas en inglés), trastorno obsesivo-compulsivo (OCD, por sus siglas en inglés), trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático (PTSD, por sus siglas en inglés), fobia social y otras fobias.
- 40 Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno psicótico seleccionado del grupo de esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico inducido por sustancias.
- 45 Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la personalidad seleccionado del grupo de trastorno de la personalidad obsesivo-compulsivo, trastorno de la personalidad esquizoide y trastorno de la personalidad esquizotípico.
- 50 Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con sustancias seleccionado del grupo de abuso de alcohol, dependencia del alcohol, abstinencia del alcohol, delirio por abstinencia del alcohol, trastorno psicótico inducido por alcohol, dependencia de anfetaminas, abstinencia de anfetaminas, dependencia de cocaína, abstinencia de cocaína, dependencia de nicotina, abstinencia de nicotina, dependencia de opiáceos y abstinencia de opiáceos.
- 55 Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la alimentación seleccionado del grupo de anorexia nerviosa y bulimia nerviosa.
- Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno del humor seleccionado del grupo de trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo principal y trastorno del humor inducido por sustancias.
- Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es migraña.
- Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es epilepsia o un trastorno convulsivo seleccionado del grupo de epilepsia no convulsiva generalizada, epilepsia convulsiva generalizada, epilepsia menor, epilepsia mayor,

epilepsia parcial con o sin deterioro de la conciencia, espasmos infantiles, epilepsia parcial continua, y otras formas de epilepsia.

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

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

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

- 10 En la actualidad, la cuarta edición del Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) de la American Psychiatric Association proporciona una herramienta de diagnóstico para la identificación de los trastornos descritos en la presente memoria. El experto en la técnica reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos descritos en la presente memoria, y que estos evolucionan con los avances médicos y científicos.

- 15 Debido a que tales moduladores alostéricos positivos de mGluR2, incluyendo compuestos de Fórmula (I), mejoran la respuesta de mGluR2 a glutamato, es una ventaja que los presentes métodos utilicen glutamato endógeno.

- Debido a que los moduladores alostéricos positivos de mGluR2, incluyendo compuestos de Fórmula (I), mejoran 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 de glutamato administrando una cantidad eficaz de un modulator alostérico positivo de mGluR2, incluyendo compuestos de Fórmula (I), en combinación con un agonista de mGluR2.
- 20

- Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con uno o más de otros fármacos en el tratamiento, la prevención, el control, la mejora o la reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que pueden tener utilidad los compuestos de Fórmula (I) o los otros fármacos, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquier fármaco solo.
- 25

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), una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus solvatos o una de sus formas estereoquímicamente isómeras.
- 30

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

- Los compuestos según la invención, en particular los compuestos según la Fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos y formas estereoquímicamente isómeras o cualquiera de sus subgrupos o combinaciones se pueden formular en diversas formas farmacéuticas con propósitos de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar composiciones habitualmente empleadas para administrar fármacos sistémicamente.
- 35

- Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal, como el ingrediente activo se combina en una mezcla íntima con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, vehículo o diluyente que puede tomar 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 administración oralmente, rectalmente, percutáneamente, mediante inyección parenteral o mediante inhalación. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como, por ejemplo, almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad en la administración, se prefiere la administración oral, y los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Por ejemplo, se pueden preparar soluciones inyectables en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se pueden preparar soluciones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas, poco antes de la utilización, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente
- 40
- 45
- 50
- 55

mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en pequeñas proporciones, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversos modos, p. ej., como un parche transdérmico, como una pipeta, como una pomada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas susodichas en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria, según se utiliza en la presente memoria, se refiere 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 deseado. Ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos marcados o revestidos), cápsulas, píldoras, saquitos para polvo, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y sus múltiplos segregados.

La dosificación y la frecuencia de administración exactas dependen del compuesto de fórmula (I) particular utilizado, la afección particular que se trate, la gravedad de la afección que se trate, la edad, el peso, el sexo, el grado de trastorno y la condición física general del paciente particular así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien sabido por los expertos en la técnica. Por otra parte, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede disminuir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de esta invención.

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

Como ya se ha mencionado, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos según la invención y uno o más de otros fármacos en el tratamiento, la prevención, el control, la mejora o la reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que tienen utilidad los compuestos de Fórmula (I) o los otros fármacos, así como a la utilización de tal composición para la fabricación de un medicamento. La presente invención también se refiere a una combinación de un compuesto según la presente invención y un agonista ortostérico de mGluR2. La presente invención también se refiere a tal combinación para la utilización como un medicamento. La presente invención también se refiere a un producto que comprende (a) un compuesto según la presente invención, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, y (b) un agonista ortostérico de mGluR2, como una preparación combinada para la utilización simultánea, separada o secuencial en el tratamiento o la prevención de una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención está afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2, en particular moduladores alostéricos de mGluR2 positivos. La presente invención también se refiere a un compuesto según la invención en combinación con un agonista ortostérico de mGluR2 para la utilización en el tratamiento o la prevención de las enfermedades o afecciones susodichas. Los diferentes fármacos de tal combinación o producto se pueden combinar en una sola preparación junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, o pueden estar presentes en una preparación separada junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también se refiere a un compuesto según la invención y un agonista ortostérico de mGluR2 como una preparación combinada para la utilización simultánea, separada o secuencial en el tratamiento o la prevención de las enfermedades o afecciones susodichas.

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

Química

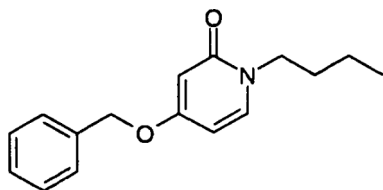
Varios métodos para preparar los compuestos de esta invención se ilustran en los siguientes Ejemplos. A menos que se apunte otra cosa, todas las materias primas se obtuvieron a partir de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional.

Posteriormente en la presente memoria, "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 éter diisopropílico; "DMSO" significa dimetilsulfóxido; "DBU" significa 1,8-diaza-7-biciclo[5,4,0]undeceno, "MeOH" significa metanol, "h." significa hora(s), "s." significa segundo(s), "min." significa minuto(s), "t. a." significa temperatura ambiente, "P. F." significa punto de fusión, "m. r." significa mezcla de reacción;

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

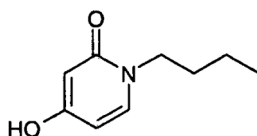
Los espectros de ¹H NMR se registraron en un espectrómetro Bruker DPX-400 y Bruker AV-500 con secuencias pulsátiles estándar, que funcionan a 400 MHz y 500 MHz, respectivamente, utilizando CDCl₃ y C₆D₆ como disolventes. Los desplazamientos químicos (δ) se presentan en partes por millón (ppm) respecto al tetrametilsilano (TMS), que se utilizó como patrón interno.

Descripción 1

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

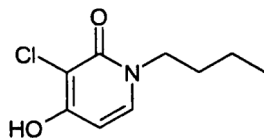
- 5 Se añadieron 1-bromobutano (3,75 g, 27,33 mmol) y carbonato potásico (10,3 g, 74,52 mmol) a una solución de 4-benciloxi-1*H*-piridin-2-ona (5,0 g, 24,84 mmol) en CH₃CN (200 ml). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 16 h. La m. r. se filtró a continuación a través de tierra diatomácea y se concentró a vacío. El residuo bruto se trituró a continuación con éter dietílico para dar D1 puro (6,26 g, 98%) como un sólido blanco.

Descripción 2

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

- 10 Una mezcla de producto intermedio D1 (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 H₂ durante 2 h. La mezcla se filtró a través de tierra diatomácea y el disolvente se evaporó a vacío para dar el producto intermedio D2 (1,3 g, 100%). El producto en bruto se utilizó como tal en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

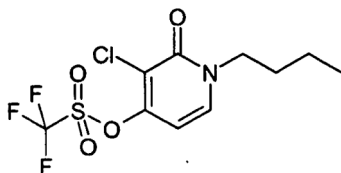
15 Descripción 3

1-Butil-3-cloro-4-hidroxi-1*H*-piridin-2-ona (D3)

- 20 Se añadió *N*-clorosuccinimida (1,6 g, 11,96 mmol) a una solución del producto intermedio D2 (2,0 g, 11,96 mmol) en DMF (30 ml). La mezcla se agitó durante la noche a t. a. y a continuación se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; MeOH/DCM al 0-5% como eluyente) para dar el producto intermedio D3 (2,0 g, 83%).

Descripción 4

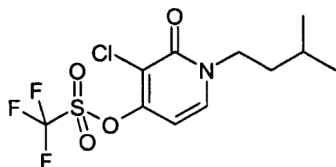
Éster 1-butil-3-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ílico de ácido trifluorometanosulfónico (D4)



- 25 Se añadió piridina (1,60 ml, 19,8 mmol) a una solución enfriada (-78°C) del producto intermedio D3 (2,0 g, 9,92 mmol) en DCM (80 ml). La solución resultante se agitó durante 10 min. después de los cuales se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,90 ml, 10,9 mmol). La solución resultante se agitó a -78°C durante 3 h. Posteriormente, la mezcla se calentó hasta t. a. y a continuación se extinguió mediante la adición de cloruro amónico acuoso saturado. Esta mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento: 3,31 g de producto intermedio D4 (100%) como un producto bruto que se utilizó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.
- 30

Descripción 5

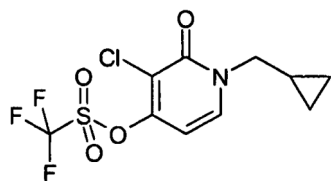
Éster 3-cloro-1-(3-metil-butil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-ílico de ácido trifluoro-metanosulfónico (D5)



- 5 El producto intermedio D5 se preparó siguiendo el mismo procedimiento puesto en práctica para la síntesis de D4, pero se utilizó 1-isopentil-4-hidroxi-1*H*-piridin-2-ona como la materia prima. Se preparó 1-isopentil-4-hidroxi-1*H*-piridin-2-ona mediante el mismo método utilizado para la síntesis del producto intermedio D2, mediante la reacción de 4-benciloxi-1*H*-piridin-2-ona con bromuro de isopentilo.

Descripción 6

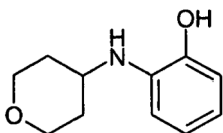
Éster 3-cloro-1-(3-metil-butil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-ílico de ácido trifluoro-metanosulfónico (D6)



- 10 El producto intermedio D6 se preparó siguiendo el mismo procedimiento puesto en práctica para la síntesis de D4, utilizando como materia prima 1-ciclopropilmetil-4-hidroxi-1*H*-piridin-2-ona que se preparó mediante el mismo método utilizado para la síntesis del producto intermedio D2, mediante la reacción de 4-benciloxi-1*H*-piridin-2-ona con bromuro de ciclopropilmetilo.

15 Descripción 7

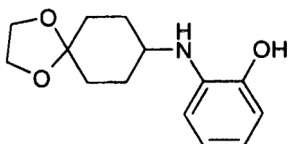
2-(Tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenol (D7)



- 20 Una mezcla de 2-aminofenol (1 g, 9,164 mmol), tetrahidropiran-4-ona (1,099 ml, 11,913 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,71 g, 3,42 mmol) en DCE (50 ml) se agitó a t. a. durante 16 h. El producto bruto se filtró sobre tierra diatomácea, se lavó con DCM y el filtrado se evaporó a vacío para dar D7 (0,69 g) que se utilizó como tal en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

Descripción 8

2-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-ilamino)-fenol (D8)

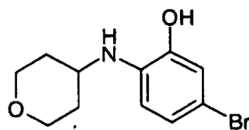


- 25 Una mezcla de 2-aminofenol (2 g, 18,327 mmol), monoetilencetal de 1,4-ciclohexanodiona (3,721 g, 23,825 mmol) y triacetoxi-borohidruro sódico (5,826 g, 27,491 mmol) en DCE (20 ml) y ácido acético (0,2 ml) se agitó a t. a. durante 3 h. La m. r. se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo sólido así obtenido se trituró con éter diisopropílico para dar D8 (3,78 g) como un sólido blanco.

30

Descripción 9

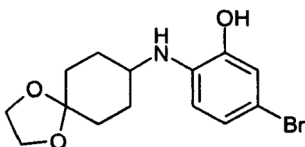
5-Bromo-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenol (D9)



- 5 Una solución del producto intermedio D7 (0,66 g, 3,415 mmol) y *N*-bromosuccinimida (0,669 g, 3,757 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a t. a. durante 1 h. Posteriormente, la m. r. se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/EtOAc 8:2 como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar D9 (0,433 g, 46,6%) como un sólido rojizo.

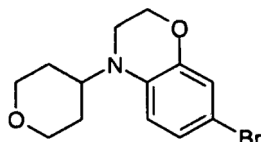
Descripción 10

10 5-Bromo-2-(1,4-dioxo-espiro[4,5]dec-8-ilamino)-fenol (D10)



- 15 Una solución del producto intermedio D8 (1 g, 4,011 mmol) y *N*-bromosuccinimida (0,785 g, 4,412 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a t. a. durante 1 h. Posteriormente, la m. r. se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/EtOAc 8:2 como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar D10 (0,433 g, 32,89%) como un sólido rojizo.

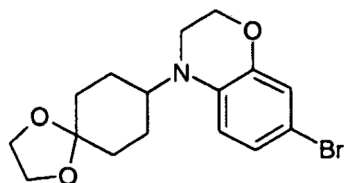
Descripción 11

7-Bromo-4-(tetrahidro-piran-4-il)-3,4-dihidro-1*H*-benzo[1,4]oxacina (D11)

- 20 Una mezcla del producto intermedio D9 (0,433 g, 1,591 mmol), 1,2-dibromoetano (0,411 ml, 4,773 mmol) y carbonato potásico (1,099 g, 7,955 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 180°C durante 15 min. bajo irradiación de microondas. Después de enfriar hasta t. a., la m. r. se filtró a través de tierra diatomácea. El filtrado se evaporó a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar un aceite incoloro que cristalizaba para dar D11 (0,267 g, 56%) como un sólido blanco.

P. F.: 66,2°C.

Descripción 12

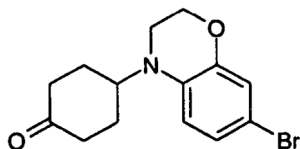
7-Bromo-4-(1,4-dioxo-espiro[4.5]dec-8-il)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazina (D12)

- 30 Una mezcla del producto intermedio D10 (0,433 g, 1,319 mmol), 1,2-dibromoetano (0,341 ml, 3,958 mmol) y carbonato potásico (0,912 g, 6,596 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 180°C durante 15 min. bajo irradiación de microondas. Después de enfriar hasta t. a., la m. r. se filtró a través de tierra diatomácea. El filtrado se evaporó a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM como eluyente). Las

fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar un aceite incoloro que cristalizaba para dar D12 (0,271 g, 58%).

Descripción 13

4-(7-Bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-ciclohexanona (D13)

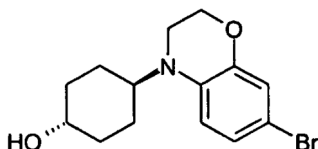


Una mezcla de producto intermedio D12 (0,250 g, 0,706 mmol), ácido p-toluenosulfónico (13,424 mg, 0,0706 mmol) en H₂O (5 ml) y acetona (2,5 ml) se calentó a 100°C durante 15 min. bajo irradiación de microondas. Después de enfriar hasta t. a., la m. r. se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío. La m. r. se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar D13 (0,172 g, 78%) como un sólido blanco.

P. F.: 101,8°C.

Descripción 14

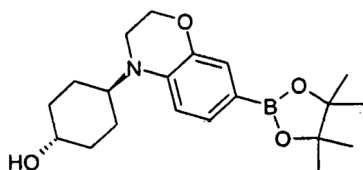
trans-4-(7-Bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-ciclohexanol (D14)



Una mezcla del producto intermedio D13 (0,170 g, 0,548 mmol) y borohidruro sódico (62,198 mg, 1,644 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó a t. a. durante 2 h. A continuación, la mezcla resultante se extinguió con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se recogió, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a vacío. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía circular (gel de sílice; DCM como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar D14 (0,150 g, 88%) como un sólido blanco (trans).

Descripción 15

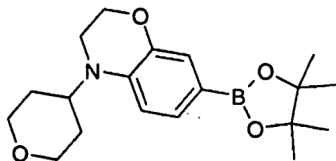
trans-4-[7-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-ciclohexanol (D15)



Se añadieron bis(pinacolato)diboro (0,171 g, 0,673 mmol) y acetato potásico (0,141 g, 1,441 mmol) a una solución del producto intermedio D14 (0,150 g, 0,48 mmol) en dioxano (12 ml). La mezcla se desgasificó y a continuación se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio(II) con DCM (1:1) (0,021 g, 0,0288 mmol). La m. r. se calentó durante la noche a 95°C en un tubo cerrado herméticamente. Después de enfriar hasta t. a., la m. r. se filtró a través de tierra diatomácea. El filtrado se evaporó a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente de DCM/EtOAc de 100:0 a 90:10 como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para proporcionar un residuo oleoso incoloro que cristalizaba para dar D15 (0,123 g, 71%) como un sólido blanco (trans).

Descripción 16

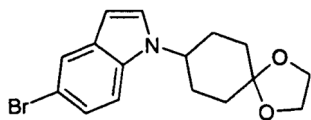
4-(Tetrahydro-piran-4-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-(1,3,2)dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (D16)



Se añadieron bis(pinacolato)diboro (315,956 mg, 1,244 mmol) y acetato potásico (261,659 mg, 2,666 mmol) a una solución del producto intermedio D11 (265 mg, 0,889 mmol) en dioxano (12 ml). La mezcla se desgasificó y a continuación se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio(II) con DCM (1:1) (39,125 mg, 0,0533 mmol). La m. r. se calentó durante la noche a 95°C en un tubo cerrado herméticamente. Después de enfriar hasta t. a., la m. r. se filtró a través de tierra diatomácea. El filtrado se evaporó a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío para dar un residuo oleoso incoloro que cristalizaba para dar D16 (0,61 g, 19,88%) como un sólido blanco.

Descripción 17

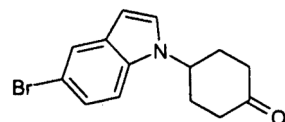
5-Bromo-1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1H-indol (D17)



Una mezcla de 5-bromoindol (8,472 g, 43,216 mmol), éster 1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-ílico de ácido tolueno-4-sulfónico (13,5 g, 43,216 mmol) (preparado según el procedimiento descrito en Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1 (2002), (20),2251-2255) e hidróxido potásico en polvo (13,239 g, 235,958 mmol) en DMSO (300 ml) se agitó a 80°C durante 6 h. Posteriormente, la mezcla se vertió en agua de hielo. La mezcla acuosa resultante se extrajo con éter dietílico (3 veces), se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo bruto así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM al 0-10%/heptano 1:1 como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar D17 (2,897 g, 19,93%) como un sólido blanco.

Descripción 18

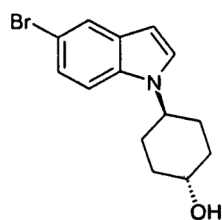
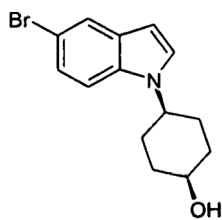
4-(5-Bromo-indol-1-il)-ciclohexanona (D18)



Una mezcla del producto intermedio D17 (24 g, 71,38 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (0,679 mg, 3,569 mmol) en agua (72 ml) y acetona (168 ml) se calentó durante 15 min. a 100°C bajo irradiación de microondas. Después de enfriar hasta t. a., la m. r. se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo así obtenido se trituró con éter dietílico (100 ml)/acetona (30 ml). El sólido se separó por filtración y el filtrado se evaporó a vacío para dar D18 (18,13 g, 73%) como un aceite amarillo.

Descripción 19

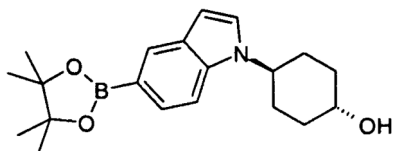
4-(5-Bromo-indol-1-il)-ciclohexanol (D19)

**trans-D19****cis-D19**

- Se añadió borohidruro sódico (62,198 mg, 1,644 mmol) a una mezcla agitada a 0°C del producto intermedio D18 (2,074 g, 7,098 mmol) en MeOH (50 ml). La m. r. resultante se calentó hasta t. a. y se agitó durante 1 h. Posteriormente, la mezcla se concentró a vacío y el residuo así obtenido se disolvió en DCM. Esta solución se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico. La capa orgánica se aisló, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice; gradiente de EtOAc:heptano de 0:100 a 30:70 como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío para dar trans-D19 (1,809 g, 86,6%) y cis-D19 (0,110 g, 5,27%).

Descripción 20 (trans)

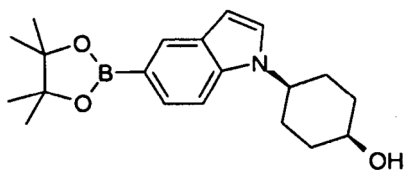
trans-4-[5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indol-1-il]-ciclohexanol (trans-D20)



- Se añadieron bis(pinacolato)diboro (0,829 g, 3,263 mmol) y acetato potásico (0,300 g, 3,059 mmol) a una solución del producto intermedio trans-D19 (0,300 g, 1,02 mmol) en dioxano (12 ml) y DMF (2 ml). La mezcla se desgasificó y a continuación se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaldio(II) con DCM (1:1) (0,0374 g, 0,051 mmol). La m. r. se calentó durante 1 h. a 160°C bajo irradiación de microondas. Después de enfriar hasta t. a., la m. r. se filtró a través de tierra diatomácea. El filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: gradiente de DCM/EtOAc de 100:0 a 60:40). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío para dar trans-D20 (0,260 g, 74,6%).

Descripción 20 (cis)

cis-4-[5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indol-1-il]-ciclohexanol (cis-D20)

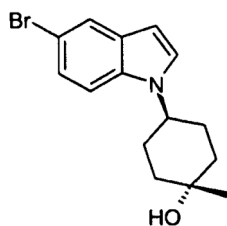
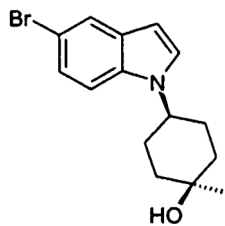


- Se añadieron bis(pinacolato)diboro (0,265 g, 1,042 mmol) y acetato potásico (0,219 g, 2,233 mmol) a una solución del producto intermedio cis-D19 (0,219 g, 0,744 mmol) en dioxano (4 ml). La mezcla se desgasificó y a continuación se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaldio(II) con DCM (1:1) (0,033 g, 0,045 mmol). La m. r. se calentó durante 2 h. a 95°C. Después de enfriar hasta t. a., la m. r. se filtró a través de tierra diatomácea. El filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente de heptano/EtOAc de 100:0 a 80:20 como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío para dar el producto intermedio cis-D20 (0,213 g, 83,8%).

P. F.: 187,7°C.

Descripción 21

4-(5-Bromo-indol-1-il)-1-metil-ciclohexanol (D21)

**trans-D21****cis-D21**

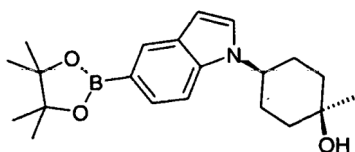
- 5 Una solución de bromuro de metilmagnesio (solución 1,4 M en tolueno/THF) (3,667 ml, 5,134 mmol) se añadió gota a gota a una solución enfriada (a 0°C) del producto intermedio D18 (0,5 g, 1,711 mmol) en THF (20 ml) bajo atmósfera de N₂. La m. r. resultante se agitó a t. a. durante 4 h. Después de enfriar en un baño de hielo, la mezcla se extinguió cuidadosamente con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, y posteriormente se extrajo con DCM. La fracción orgánica separada se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; EtOAc/heptano al 0-30% como eluyente). Las
- 10 fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío para dar cis-D21 (0,096 g, 18,2%) y trans-D21 (0,12 g, 22,7%).

P. F. cis-D21: 111°C,

P. F. trans-D21: 95,9°C.

Descripción 22 (cis)

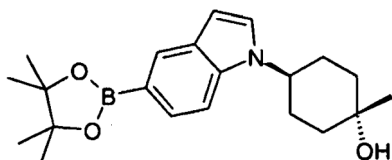
- 15 cis-1-Metil-4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indol-1-il]-ciclohexanol (cis-D22)



- Se añadieron bis(pinacolato)diboro (0,111 g, 0,436 mmol) y acetato potásico (0,0917 g, 0,934 mmol) a una solución del producto intermedio cis-D21 (0,096 g, 0,311 mmol) en dioxano (4 ml). La mezcla se desgasificó y a continuación se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio(II) con DCM (1:1) (0,0137 g, 0,0187 mmol). La m. r. se calentó a 100°C durante 1,5 h. Después de enfriar hasta t. a., la m. r. se filtró a través de tierra diatomácea. El filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente de heptano/EtOAc de 100:0 a 80:20 como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío para dar cis-D22 (0,074 g, 66,87%).
- 20

Descripción 22 (trans)

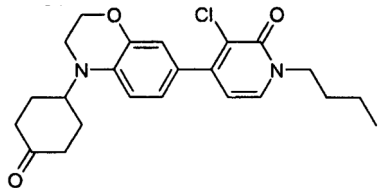
- 25 trans-1-Metil-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indol-1-il)-ciclohexanol (trans-D22)



- Se añadieron bis(pinacolato)diboro (0,130 g, 0,513 mmol) y acetato potásico (0,108 g, 1,1 mmol) a una solución del producto intermedio cis-D21 (0,113 g, 0,367 mmol) en dioxano (5 ml). La mezcla se desgasificó y a continuación se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio(II) con DCM (1:1) (0,0161 g, 0,022 mmol). La m. r. se calentó a 100°C durante 2,5 h. Después de enfriar hasta t. a., la m. r. se filtró a través de tierra diatomácea. El filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente de heptano/EtOAc de 100:0 a 80:20 como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar trans-D22 (0,096 g, 74%).
- 30

- 35 Descripción 23

1-Butil-3-cloro-4-[4-(4-oxo-ciclohexil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il]-1H-piridin-2-ona (D23)

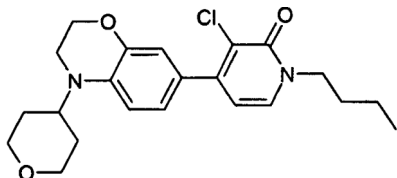


Una mezcla del producto intermedio D15 (0,15 g, 0,418 mmol), el producto intermedio D4 (0,139 g, 0,418 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,0241 g, 0,0209 mmol) y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 ml) en dioxano (4 ml) se calentó a 150°C durante 10 min. bajo irradiación de microondas. Después de enfriar hasta t. a., la m. r. se filtró a través de tierra diatomácea, se trató con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua y a continuación con salmuera. La fracción orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; EtOAc al 0-10%/DCM como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar D23 (0,027 g, 15,59%).

Ejemplos

Ejemplo 1

1-Butil-3-cloro-4-[4-(tetrahidro-piran-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il]-1H-piridin-2-ona (E1);



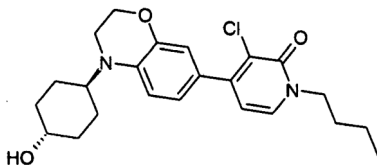
Una mezcla del producto intermedio D16 (0,2 g, 0,348 mmol), el producto intermedio D4 (0,116 g, 0,348 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,021 g, 0,0174 mmol) y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 ml) en dioxano (4 ml) se calentó a 150°C durante 10 min. bajo irradiación de microondas. Después de enfriar hasta t. a., la m. r. se filtró a través de tierra diatomácea, se trató con EtOAc y la capa orgánica se lavó en primer lugar con agua y posteriormente con salmuera. La fracción orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; EtOAc al 0-10%/DCM como eluyente) seguido por HPLC en fase inversa en (C18 XBridge 19 x 100). Se aplicó un gradiente desde $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}$ al 80%, pH 9, y CH_3CN al 20% hasta $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}$ al 0%, pH 9, y CH_3CN al 100%). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para dar E1 (0,059 g, 41%) como un sólido amarillo.

P. F.: $140,7^\circ\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,97 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H), 1,34 -1,46 (m, 2 H), 1,71 -1,91 (m, 6 H), 3,31-3,38 (m, 2 H), 3,53 (td, $J=11,7$, 2,0 Hz, 2 H), 3,83 -3,94 (m, 1 H), 3,99 (t, $J=7,4$ Hz, 2 H), 4,11 (dd, $J=11,3$, 4,2 Hz, 2 H), 4,22 -4,29 (m, 2 H), 6,19 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,00 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H), 7,06 (dd, $J=8,6$, 2,1 Hz, 1 H), 7,17 (d, $J=6,9$ Hz, 1 H).

El Compuesto E9 se preparó análogamente al procedimiento descrito para el compuesto E1.

Ejemplo 2

trans-1-Butil-3-cloro-4-[4-(4-hidroxi-ciclohexil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il]-1H-piridin-2-ona (E2);



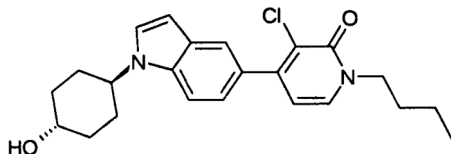
Se añadió borohidruro sódico (2,507 mg, 0,0663 mmol) a una mezcla agitada del producto intermedio D23 (0,025 g, 0,0603 mmol) en MeOH (2 ml) a t. a. La m. r. resultante se calentó hasta t. a. y se agitó durante 1 h. Posteriormente, la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se recogió, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se trituró con DIPE para dar E2 (20 mg) como un sólido blanco.

P. F.: 178°C . ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ ppm 0,84 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,00-1,12 (m, 2 H), 1,10 -1,20 (m, 2 H), 1,20-1,32 (m, 2 H), 1,42 (s. an., 1 H), 1,48 -1,58 (m, 4 H), 1,81 -1,92 (m, 2 H), 2,68 -2,78 (m, 2 H), 3,26 -3,35 (m, 1 H), 3,35 -3,45 (m, 1 H), 3,61 (t, $J=7,4$ Hz, 2 H), 3,85 -3,91 (m, 2 H), 5,96 (d, $J=6,9$ Hz, 1 H), 6,28 (d, $J=6,9$ Hz, 1 H), 6,69

(d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1 H), 7,43 (d, J=2,1 Hz, 1 H).

Ejemplo 3

trans-L-Butil-3-cloro-4-[1-(4-hidroxi-ciclohexil)-1H-indol-5-il]-1H-piridin-2-ona (E3);

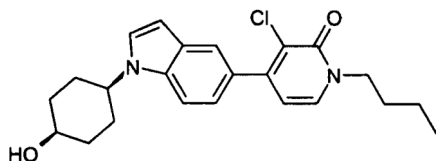


- 5 Una mezcla del producto intermedio trans-D20 (1 g, 2,93 mmol), el producto intermedio D4 (0,815 g, 2,442 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,141 g, 0,122 mmol) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (4 ml) en dioxano (12 ml) se calentó a 150°C durante 7 min. bajo irradiación de microondas. Después de enfriar hasta t. a., la m. r. se filtró a través de tierra diatomácea, se trató con EtOAc y la capa orgánica se lavó en primer lugar con agua y a continuación con salmuera. La fracción orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; heptano al 0-10%/EtOAc como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío. El residuo se trituró con éter dietílico. El precipitado blanco obtenido se separó por filtración y se secó a vacío para dar E3 (0,506 g, 52%) como un sólido blanco.

15 P. F.: 191,1°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,99 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,37 -1,48 (m, 2 H), 1,53 -1,66 (m, 3 H), 1,77 -1,85 (m, 2 H), 1,82 -1,93 (m, 2 H), 2,19 (d an, J=12,4 Hz, 4 H), 3,74 -3,88 (m, 1 H), 4,03 (t, J=7,4 Hz, 2 H), 4,21-4,36 (m, 1 H), 6,29 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 6,57 (d, J=3,2 Hz, 1 H), 7,22 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 7,24 (d, J=3,2 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J=8,5, 1,6 Hz, 1 H), 7,44 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,75 (d, J=1,4 Hz, 1 H).

Ejemplo 4

cis-1-Butil-3-cloro-4-Il-(4-hidroxi-ciclohexil)-1H-indol-5-il]-1H-piridin-2-ona (E4);

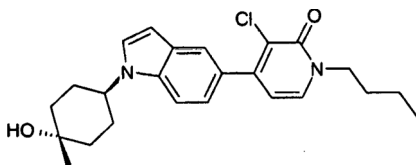


- 20 Una mezcla del producto intermedio cis-D20 (0,144 g, 0,422 mmol), el producto intermedio D4 (0,117 g, 0,352 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,020 g, 0,0176 mmol) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 ml) en dioxano (3 ml) se calentó a 150°C durante 7 min. bajo irradiación de microondas. Después de enfriar hasta t. a., la m. r. se filtró a través de tierra diatomácea, se trató con EtOAc y la capa orgánica se lavó en primer lugar con agua y posteriormente con salmuera. La fracción orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; heptano/EtOAc de 100:0 a 30:70 como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío. El residuo así obtenido se trituró con DIPE. El precipitado blanco obtenido se separó por filtración y se secó a vacío para dar E4 (0,077 g, 54%) como un sólido blanco.

30 P. F.: 280,7°C. ¹H NMR-(500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,99 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,37 (s. an., 1 H), 1,38 -1,49 (m, 2 H), 1,70-1,88 (m, 4 H), 1,95 (d an, J=11,9 Hz, 2 H), 2,02 (d an, J=14,7 Hz, 2 H), 2,26 (qd, J=12,7, 2,9 Hz, 2 H), 4,03 (t, J=7,2 Hz, 2 H), 4,21 (s. an., 1 H), 4,24 -4,35 (m, 1 H), 6,30 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 6,58 (d, J=2,9 Hz, 1 H), 7,22 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,30 -7,39 (m, 2 H), 7,45 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 7,75 (s. an., 1 H).

Ejemplo 5

trans-1-Butil-3-cloro-4-[1-(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-1H-indol-5-il]-1H-piridin-2-ona (E5);

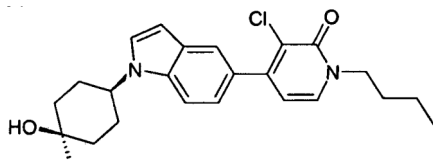


- 35 Una mezcla del producto intermedio trans-D22 (0,0964 g, 0,271 mmol), D4 (0,082 g, 0,247 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,020 g, 0,0176 mmol) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 ml) en dioxano (3 ml) se calentó a 150°C durante 1 min. bajo irradiación de microondas. Después de enfriar hasta t. a., la m. r. se filtró a través de tierra diatomácea, se trató con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La fracción orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo bruto se purificó mediante
- 40

cromatografía en columna (gel de sílice; heptano/EtOAc de 100:0 a 30:70 como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo así obtenido se trituro con éter dietílico. El precipitado blanco obtenido se separó por filtración y se secó a vacío para dar E5 (0,545 g, 53,5%) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,99 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 1,13 (s, 1 H) 1,35 (s, 3 H) 1,38-1,47 (m, 2 H) 1,68 (td, J=13,7, 3,8 Hz, 2 H) 1,78-1,84 (m, 2 H) 1,87 (d an, J=13,0 Hz, 2 H) 1,97 (d an, J=12,4 Hz, 2 H) 2,23 (qd, J=12,8, 3,5 Hz, 2 H) 4,02 (t, J=7,4 Hz, 2 H) 4,24 (tt, J=12,1, 3,7 Hz, 1 H) 6,29 (d, J=6,9 Hz, 1 H) 6,57 (d, J=2,9 Hz, 1 H) 7,22 (d, J=7,2 Hz, 1 H) 7,31-7,37 (m, 2 H) 7,44 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,75 (d, J=0,9 Hz, 1 H).

Ejemplo 6

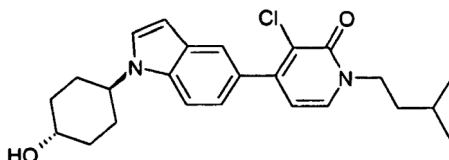
cis-1-Butil-3-cloro-4-(1-(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-1H-indol-5-il)-1H-piridin-2-ona (E6);



Una mezcla del producto intermedio cis-D22 (0,074 g, 0,208 mmol), el producto intermedio D4 (0,063 g, 0,189 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,011 g, 0,0095 mmol) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 ml) en dioxano (3 ml) se calentó a 150°C durante 7 min. bajo irradiación de microondas. Después de enfriar hasta t. a., la m. r. se filtró a través de tierra diatomácea, se trató con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La fracción orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; heptano/EtOAc de 100:0 a 30:70 como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío. El residuo así obtenido se trituro con éter dietílico. El precipitado blanco obtenido se separó por filtración y se secó a vacío para dar E5 (0,54 g, 69,5%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,99 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,36-1,49 (m, 3 H), 1,43 (s, 3 H), 1,72-1,86 (m, 4 H), 1,86-2,00 (m, 4 H), 2,07-2,23 (m, 2 H), 4,03 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 4,25-4,40 (m, 1 H), 6,29 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 6,58 (d, J=3,2 Hz, 1 H), 7,22 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,27 (d, J=3,5 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J=8,6, 1 Hz, 1 H), 7,43 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,75 (d, J=1,2 Hz, 1 H).

Ejemplo 7

trans-3-Cloro-4-[1-(4-hidroxi-ciclohexil)-1H-indol-5-il]-1-(3-metil-butil)-1H-piridin-2-ona (E7);

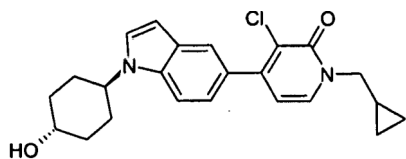


Una mezcla del producto intermedio trans-D20 (0,294 g, 0,863 mmol), el producto intermedio D6 (0,25 g, 0,719 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,0415 g, 0,0359 mmol) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 ml) en dioxano (6 ml) se calentó a 150°C durante 7 min. bajo irradiación de microondas. Después de enfriar hasta t. a., la m. r. se filtró a través de tierra diatomácea, se trató con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La fracción orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; MeOH al 0-20%/DCM como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se trituro con éter dietílico. El precipitado blanco se separó por filtración y se secó a vacío. Rendimiento: 0,175 g de compuesto E7 (59%) como un sólido blanco.

P. F. 182,3°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,00 (d, J=6,0 Hz, 6 H), 1,52-1,65 (m, 3 H), 1,66-1,77 (m, 3 H), 1,78-1,96 (m, 2 H), 2,20 (d an, J= 11,1 Hz, 4 H), 3,7-3,89 (m, 1 H), 3,96-4,11 (m, 2 H), 4,21-4,37 (m, 1 H), 6,29 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 6,57 (d, J=3,2 Hz, 1 H), 7,20-7,25 (m, 2 H), 7,34 (dd, J=8,5, 1,4 Hz, 1 H), 7,43 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,70-7,78 (m, 1 H).

Ejemplo 8

trans-3-Cloro-1-ciclopropilmetil-4-[1-(4-hidroxi-ciclohexil)-1*H*-indol-5-il]-1*H*-piridin-2-ona (E8);



Una mezcla del producto intermedio trans-D20 (0,308 g, 0,904 mmol), el producto intermedio D6 (0,250 g, 0,754 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,0435 g, 0,0377 mmol) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 ml) en dioxano (6 ml) se calentó a 150°C durante 7 min. bajo irradiación de microondas. Después de enfriar hasta t. a., la m. r. se filtró a través de tierra diatomácea, se trató con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La fracción orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; MeOH al 0-20%/DCM como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío. El residuo se trituró con éter dietílico. El precipitado blanco obtenido se separó por filtración y se secó a vacío para dar E8 (0,506 g, 52%) como un sólido blanco.

P. F. = 209,4°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,39-0,50 (m, 2 H), 0,59-0,73 (m, 2 H), 1,29-1,38 (m, 1 H), 1,48-1,70 (m, 3 H), 1,77-1,97 (m, 2 H), 2,20 (d an, J=11,1 Hz, 4 H), 3,76-3,87 (m, 1 H), 3,90 (d, J=7,2 Hz, 2 H), 4,20-4,38 (m, 1 H), 6,32 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 6,58 (d, J=3,2 Hz, 1 H), 7,24 (d, J=3,5 Hz, 1 H), 7,32-7,38 (m, 2 H), 7,44 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,76 (d, J=0,9 Hz, 1 H).

Datos fisicoquímicos

LCMS - procedimiento general

La medida de HPLC se realizó utilizando un HP 1100 de Agilent Technologies que comprende una bomba (cuaternaria o binaria) con desgasificador, un automuestreador, un horno de columna, un detector de serie de diodos (DAD, por sus siglas en inglés) y una columna como la especificada en los métodos respectivos posteriores. El flujo procedente de la columna se derivó hacia un espectrómetro de EM. El detector de EM se configuró bien con una fuente de ionización de electropulverización o bien con una fuente de ionización doble de ESCI (electropulverización combinada con ionización química a presión atmosférica). Se utilizó nitrógeno como el gas nebulizador. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. La adquisición de datos se realizó con el programa informático MassLynx-Openlynx.

Método 1: Este método se utilizó para el ejemplo E3 y E9

Además del procedimiento general: Se llevó a cabo HPLC en fase inversa en un cartucho XDB-C18 (1,8 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, a 60°C con un caudal de 1 ml/min., a 60°C. Las condiciones de gradiente utilizadas son: 90% de A (solución de acetato amónico de 0,5 g/l), 5% de B (CH₃CN), 5% de C (MeOH) hasta 50% de B y 50% de C en 6,5 min., hasta 100% de B en 7 min. y se equilibró hasta las condiciones iniciales en 7,5 min. hasta 9,0 min. Volumen de inyección 2 µl. Los espectros de masas de alta resolución (tiempo de vuelo, TOF, por sus siglas en inglés) se adquirieron barriendo desde 100 hasta 750 en 0,5 s. utilizando un tiempo de espera de 0,3 s (E3) o 0,1 s (E9). El voltaje de la aguja capilar era 2,5 kV para el modo de ionización positiva y 2,9 kV para el modo de ionización negativa. El voltaje del cono era 20 V para los modos de ionización tanto positiva como negativa. Leucina-enkefalina era la sustancia estándar utilizada para la calibración de la masa de referencia.

Método 2: Este método se utilizó para el ejemplo E1, E2, E7 y E9

Además del procedimiento general: Se llevó a cabo HPLC en fase inversa en una columna BEH-C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 0,8 ml/min., a 60°C sin derivar al detector de EM. Las condiciones de gradiente utilizadas son: 95% de A (solución de acetato amónico de 0,5 g/l + 5% de CH₃CN), 5% de B (mezcla de CH₃CN/MeOH, 1/1), hasta 20% de A, 80% de B en 4,9 min., hasta 100% de B en 5,3 min., se mantiene hasta 5,8 min. y se equilibra hasta las condiciones iniciales en 6,0 min. hasta 7,0 min. Volumen de inyección 0,5 µl. Los espectros de masas de baja resolución (detector SQD; cuádrupolo) se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1.000 en 0,1 s. utilizando un retardo entre canales de 0,08 s. El voltaje de la aguja capilar era 3 kV. El voltaje del cono era 20 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

Método 3: Este método se utilizó para el ejemplo E4

Además del procedimiento general: Se llevó a cabo HPLC en fase inversa en una columna Sunfire-C18 (2,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente utilizadas son: 95% de A (solución de acetato amónico de 0,5 g/l + 5% de CH₃CN), 2,5% de B (CH₃CN), 2,5% de C (MeOH) hasta 50% de B y 50% de C en 6,5 minutos, se mantuvo hasta 7 min. y se equilibró hasta las condiciones iniciales en 7,3 min. hasta 9,0 min. Volumen de inyección 2 µl. Los espectros de masas de alta resolución (tiempo de vuelo, TOF) se adquirieron barriendo desde 100 hasta 750 en 0,5 s. utilizando un tiempo de espera de 0,3 s. El voltaje de la aguja

capilar era 2,5 kV para el modo de ionización positiva y 2,9 kV para el modo de ionización negativa. El voltaje del cono era 20 V para los modos de ionización tanto positiva como negativa. Leucina-encefalina era la sustancia estándar utilizada para la calibración de la masa de referencia.

Método 4: Este método se utilizó para el ejemplo E5 y E6

- 5 Además del procedimiento general: Se llevó a cabo HPLC en fase inversa en una columna Sunfire-C18 (2,5 μ m, 2,1 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60°C. Las condiciones de gradiente utilizadas son: 95% de A (solución de acetato amónico de 0,5 g/l + 5% de CH₃CN), 5% de B (mezcla de CH₃CN/MeOH, 1/1), hasta 100% de B en 5,0 minutos, se mantiene hasta 5,15 min. y se equilibró hasta las condiciones iniciales en 5,3 min. hasta 7,0 min. Volumen de inyección 2 μ l. Los espectros de masas de baja resolución (Quadrupole, MSD) se adquirieron en modo de electropulverización barriendo desde 100 hasta 1.000 en 0,99 s., tamaño de la etapa de 0,30 y anchura del pico de 0,10 min. El voltaje de la aguja capilar era 1,0 kV y el voltaje del fragmentador era 70 V para los modos de ionización tanto positiva como negativa.

Puntos de fusión

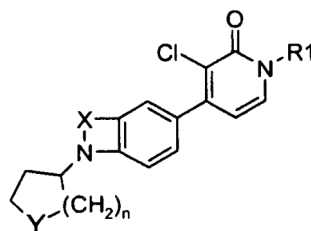
- 15 Para un número de compuestos, los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos en un aparato Mettler FP62. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 3 o 10°C/min. La temperatura máxima era 300°C. Los P. F. se leyeron de una pantalla digital y se obtuvieron con incertidumbres experimentales que están asociadas comúnmente con este método analítico.

Resonancia magnética nuclear (NMR, por sus siglas en inglés)

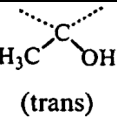
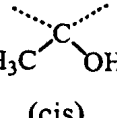
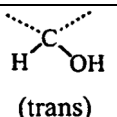
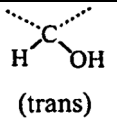
- 20 Los espectros de ¹H NMR se registraron en un espectrómetro Bruker DPX-400 y en uno Bruker AV-500 con secuencias pulsátiles estándar, que funcionaban a 400 MHz y 500 MHz, respectivamente, utilizando CDCl₃ y C₆D₆ como disolventes. Los desplazamientos químicos (δ) se registran en partes por millón (ppm) con referencia al tetrametilsilano (TMS), que se utilizaba como patrón interno.

La Tabla 1 lista compuestos de Fórmula (I) que se preparaban según uno de los Ejemplos anteriores (Ej. nº). TR significa tiempo de retención (en minutos).

- 25 Tabla 1:



Ej. nº	R ¹	X	n	Y	Punto de Ebullición (°C)	MH ⁺	TR (min.)
E1		-CH ₂ CH ₂ O-	2	-O-	140,7	403	3,40
E2		-CH ₂ CH ₂ O-	2		178,0	417	3,17
E3		-CH=CH-	2		191,1	399	4,10
E4		-CH=CH-	2		280,7	399	4,40

Ej. n°	R ¹	X	n	Y	Punto de Ebullición (°C)	MH ⁺	TR (min.)
E5		-CH=CH-	2	 (trans)	descomposición	413	3,63
E6		-CH=CH-	2	 (cis)	descomposición	413	3,98
E7		-CH=CH-	2	 (trans)	182,3	413	3,60
E8		-CH=CH-	2	 (trans)	209,4	397	3,05
E9		-CH=CH-	2	-O-	n. d.	385	4,29

n.d.: no determinado

Ejemplos farmacológicos

Los compuestos proporcionados en la presente invención son moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Estos compuestos parecen potenciar las repuestas al glutamato uniéndose a un punto alostérico distinto al punto de unión a glutamato. La respuesta de mGluR2 a una concentración de glutamato se incrementa cuando están presentes los compuestos de Fórmula (I). Se espera que los compuestos de Fórmula (I) tengan su efecto sustancialmente en mGluR2 en virtud de su capacidad para mejorar la función del receptor. El comportamiento de los moduladores alostéricos positivos probados en mGluR2 utilizando el método de ensayo de unión a [³⁵S]GTPγS posterior y que es adecuado para la identificación de tales compuestos, y más particularmente los compuestos según la Fórmula (I), se muestra en la Tabla 4.

Ensayo de unión a [³⁵S]GTPγS

El ensayo de unión a [³⁵S]GTPγS es un ensayo basado en la membrana funcional utilizado para estudiar la función del receptor acoplado a proteína G (GPCR, por sus siglas en inglés) por el que se mide la incorporación de una forma no hidrolizable de GTP, [³⁵S]GTPγS (5'-trifosfato de guanosina, marcado con ³⁵S emisor de radiación γ). La subunidad α de la proteína G cataliza el intercambio de 5'-difosfato de guanosina (GDP, por sus siglas en inglés) por trifosfato de guanosina (GTP, por sus siglas en inglés) y durante la activación del GPCR por un agonista, [³⁵S]GTPγS, se incorpora y no se puede escindir para continuar el ciclo de intercambio (Harper (1998) Current Protocols in Pharmacology 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.). La cantidad de incorporación de [³⁵S]GTPγS radiactivo es una medida directa de la actividad de la proteína G y de ahí que se pueda determinar la actividad del agonista. Se observa que los receptores mGluR2 se acoplan preferentemente a proteína G, un acoplamiento preferente para este método, y de ahí que se utilice ampliamente para estudiar la activación del receptor de receptores mGluR2 tanto en líneas celulares recombinantes como en tejidos (Schaffhauser et al. 2003, Pinkerton et al, 2004, Mutel et al (1998) Journal of Neurochemistry. 71: 2558-64; Schaffhauser et al (1998) Molecular Pharmacology 53:228-33). En la presente memoria se describe la utilización del ensayo de unión a [³⁵S]GTPγS utilizando membranas de células transfectadas con el receptor mGluR2 humano y adaptadas de Schaffhauser et al ((2003) Molecular Pharmacology 4:798-810) para la detección de las propiedades de modulación alostérica positiva (PAM, por sus siglas en inglés) de los compuestos de esta invención.

Preparación de membranas

Se cultivaron células CHO hasta la preconfluencia y se estimularon con butirato 5 mM durante 24 horas, antes de lavar en PBS (solución salina tamponada con fosfato), y a continuación recogida mediante raspado en tampón de homogeneización (tampón de Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, 4°C). Los lisados celulares se homogeneizaron brevemente (15 s) utilizando un homogeneizador Ultra-turrax. El homogenado se centrifugó a 23.500 x g durante 10 min. y el sobrenadante se descartó. La pella se resuspendió en Tris-HCl 5 mM, pH 7,4, y se centrifugó de nuevo (30.000 x g,

20 min., 4°C). La pella final ser resuspendió en HEPES 50 mM, pH 7,4, y se almacenó a -80°C en partes alícuotas apropiadas antes de la utilización. La concentración de proteína se determinó mediante el método de Bradford (Bio-Rad, EE. UU. de A.) con albúmina de suero bovino como patrón.

Ensayo de unión a [³⁵S]GTPγS

- 5 La medida de la actividad moduladora alostérica positiva de mGluR2 de los compuestos de prueba en membranas que contenían mGluR2 humano se realizó utilizando membranas congeladas que se descongelaron y se homogeneizaron brevemente antes de la preincubación en placas 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, GOP 50 µM, 10 µg/ml de saponina) con concentraciones crecientes de modulador alostérico positivo (de 0,3 nM a 50 µM) y bien una
- 10 concentración predeterminada mínima de glutamato (ensayo PAM) o bien sin glutamato añadido. Para el ensayo PAM, las membranas se preincubaron con glutamato en una concentración EC₂₅, es decir una concentración que da 25% del glutamato de la respuesta máxima, y está de acuerdo con los datos publicados (Pin et al. (1999) Eur. J. Pharmacol. 375:277-294). Después de la adición de [³⁵S]GTPγS (0,1 nM, c. f.) para alcanzar un volumen de reacción
- 15 total de 200 µl, las microplacas se batieron brevemente y se incubaron adicionalmente para permitir la incorporación de [³⁵S]GTPγS durante la activación (30 minutos, 30°C). La reacción se detuvo mediante filtración a vacío rápida sobre placas filtrantes de fibra de vidrio (placas filtrantes GF/B de 96 pocillos Unifilter, Perkin-Elmer, Downers Grove, EE. UU. de A.) utilizando un recogedor de células de placas de 96 pocillos (Filtermate, Perkin-Elmer, EE. UU. de A.), y a continuación lavando tres veces con 300 µl de tampón de lavado (Na₂PO₄·2H₂O 10 mM, NaH₂PO₄·H₂O 10 mM, pH = 7,4) enfriado con hielo. Los filtros se secaron al aire y se añadieron a cada pocillo 40 µl de cóctel de centelleo
- 20 líquido (Microscint-O) y se midió el [³⁵S]GTPγS unido a membrana en un lector de placas de centelleo de 96 pocillos (Top-Count, Perkin-Elmer, EE. UU. de A.). La unión de [³⁵S]GTPγS no específica se determina en presencia GTP 10 µM fría. Cada curva se realizó al menos una vez utilizando una muestra duplicada por punto de datos y a 11 concentraciones.

Análisis de datos

- 25 Las curvas de respuesta a la concentración de compuestos de la presente invención representativos en presencia de EC₂₅ añadida de glutamato agonista de mGluR2 para determinar la modulación alostérica positiva (PAM) se generaron utilizando el programa informático Prism GraphPad (Graph Pad Inc, San Diego, EE. UU. de A.). Las curvas se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros ($Y = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{Pendiente de Hill}))}$) que permite la determinación de los valores de EC₅₀. La EC₅₀ es la
- 30 concentración de un compuesto que provoca una potenciación semimáxima de la respuesta de glutamato. Esto se calculó 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. La concentración que produce el efecto semimáximo se calculó a continuación como EC₅₀.

Tabla 2: Datos farmacológicos para compuestos según la invención.

- 35 Todos los compuestos se probaron en presencia de agonista de mGluR2, glutamato a una concentración EC₂₅ predeterminada, para determinar la modulación alostérica positiva (GTPγS-PAM). Los valores mostrados son medias de valores duplicados de curvas de respuesta a 11 concentraciones, a partir de al menos un experimento. Todos los compuestos probados mostraban un valor del pEC₅₀ (-logEC₅₀) de más de 5,0, desde 6,23 (actividad débil) hasta 7,05 (actividad muy alta). Se estima que el error de determinación de un valor de pEC₅₀ para un solo
- 40 experimento es de aproximadamente 0,3 unidades logarítmicas.

Comp. nº	GTPγS-hR2 PAM pEC ₅₀
1	6,23
2	n.d.
3	6,99
4	6,83
5	7,12
6	6,52
7	7,05
8	6,52

Comp. n°	GTPgS-hR2 PAM pEC50
9	6,51

n.d. = no determinado

Ejemplos de composición

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

5 Ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son como sigue:

1. Comprimidos

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

En este Ejemplo, el ingrediente activo se puede reemplazar 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.

15 2. Suspensión

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

3. Producto inyectable

20 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. Pomada

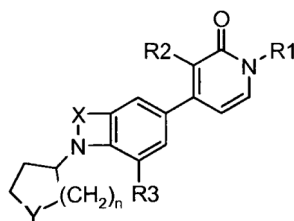
	Ingrediente activo	5 a 1000 mg
	Alcohol estearílico	3 g
25	Lanolina	5 g
	Vaselina filante	15 g
	Agua	hasta 100 g

En este Ejemplo, el ingrediente activo se puede reemplazar 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.

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I)



o una de sus formas estereoquímicamente isómeras, en donde

- 5 R¹ es alquilo C₁₋₆; o alquilo C₁₋₃ sustituido con cicloalquilo C₃₋₇, halo, fenilo, o fenilo sustituido con halo, trifluorometilo o trifluorometoxi;
- R² es halo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo;
- R³ es hidrógeno, halo o trifluorometilo;
- n es 1 o 2;
- 10 X es -CH₂CH₂O-, -CH=CH- o -CH₂CH₂-;
- Y es -O- o -CR⁴(OH)-;
- R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;
- o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

- 15 R¹ es alquilo C₁₋₆; o alquilo C₁₋₃ sustituido con cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, o fenilo sustituido con halo, trifluorometilo o trifluorometoxi;
- R² es halo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo;
- R³ es hidrógeno, halo o trifluorometilo;
- n es 1 o 2;
- 20 X es -CH₂CH₂O-, -CH=CH- o -CH₂CH₂-;
- Y es -O- o -CR⁴(OH)-;
- R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;
- o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

- 25 R¹ es 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 3-metil-1-butilo, (ciclopropil)metilo o 2-(ciclopropil)-1-etilo;
- R² es cloro, bromo, ciclopropilo o trifluorometilo;
- R³ es hidrógeno o cloro o trifluorometilo;
- n es 2;
- X es -CH₂CH₂O- o -CH=CH-;
- 30 Y es -O- o -CR⁴(OH)-;
- R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;
- o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es

trans-1-butil-3-cloro-4-[1-(4-hidroxi-ciclohexil)-1*H*-indol-5-il]-1*H*-piridin-2-ona (E3) o

trans-1-butil-3-cloro-4-[1-(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-1*H*-indol-5-il]-1*H*-piridin-2-ona (E5).

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

5 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la utilización como un medicamento.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición farmacéutica según la reivindicación 5, para la utilización en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención está afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos positivos de mGluR2.

10 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o a composición farmacéutica según la reivindicación 5, para la utilización en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado del grupo de trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, trastornos de la personalidad, trastornos relacionados con sustancias, trastornos de la alimentación, trastornos del humor, migraña, epilepsia o trastornos convulsivos, trastornos de la infancia, trastornos cognitivos, neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia.

15 9. El compuesto o la composición farmacéutica según la reivindicación 8, en los que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de ansiedad, seleccionado del grupo de agorafobia, trastorno de ansiedad generalizado (GAD, por sus siglas en inglés), trastorno obsesivo-compulsivo (OCD, por sus siglas en inglés), trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático (PTSD, por sus siglas en inglés), fobia social y otras fobias.

20 10. El compuesto o la composición farmacéutica según la reivindicación 8, en los que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno psicótico seleccionado del grupo de esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico inducido por sustancias.

11. El compuesto o la composición farmacéutica según la reivindicación 8, en los que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno del humor seleccionado del grupo de trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor y trastorno del humor inducido por sustancias.

25 12. El compuesto o la composición farmacéutica según la reivindicación 8, en los que el trastorno del sistema nervioso central es epilepsia o un trastorno convulsivo seleccionado del grupo de epilepsia no convulsiva generalizada, epilepsia convulsiva generalizada, epilepsia menor, epilepsia mayor, epilepsia parcial con o sin deterioro de la conciencia, espasmos infantiles, epilepsia parcial continua, y otras formas de epilepsia.

30 13. El compuesto o la composición farmacéutica según la reivindicación 8, en los que el trastorno de la infancia es trastorno de atención/déficit de hiperactividad.

14. El compuesto o la composición farmacéutica según la reivindicación 8, en los que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo seleccionado del grupo de delirio, delirio persistente inducido por sustancias, demencia, demencia debida a enfermedad por VIH, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Parkinson, demencia de tipo alzhéimer, demencia persistente inducida por sustancias y deterioro cognitivo leve.

35 15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un agonista ortostérico de mGluR2 como una preparación combinada para la utilización simultánea, separada o secuencial en el tratamiento o la prevención de una afección como las citadas en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14.