

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 431**

51 Int. Cl.:

C07D 209/26 (2006.01) **C07D 213/36** (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01) **C07D 213/38** (2006.01)
C07D 333/58 (2006.01)
C07D 239/26 (2006.01)
C07D 277/28 (2006.01)
C07D 233/58 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
C07D 333/20 (2006.01)
C07D 307/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2008 E 08759978 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.12.2014 EP 2167464**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos como moduladores positivos del receptor de glutamato metabotrópico 2 (receptor mGlu2)**

30 Prioridad:

25.05.2007 US 931869 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.03.2015

73 Titular/es:

ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO KG (50.0%)
Max-Planck-Ring 2a
65205 Wiesbaden , DE y
ABBVIE INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

GENESTE, HERVÉ;
SAUER, DARYL;
BRAJE, WILFRIED;
AMBERG, WILHELM;
MEZLER, MARIO y
BAKKER, MARGARETHA HENRICA MARIA

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 530 431 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

Compuestos heterocíclicos como moduladores positivos del receptor de glutamato metabotrópico 2 (receptor mGlu2)

- 5 La presente invención se relaciona con compuestos heterocíclicos que son moduladores positivos del receptor de glutamato metabotrópico. La presente invención también se relaciona con el uso de estos compuestos para preparar una composición farmacéutica y con un método de tratamiento de un trastorno médico, seleccionado entre los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato.

10 **Antecedentes de la invención**

El glutamato, principal neurotransmisor excitatorio en el cerebro, ejerce sus efectos por activación de los canales de cationes regulados por ligando, denominados receptores de glutamato ionotrópicos (iGluRs), así como receptores de glutamato metabotrópicos (receptores mGlu). Éste último pertenece a la familia de receptores acoplados a la Proteína G 3 (GPCR) (Conn y Pin, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 37, 205-37, 1997) y se acopla a través de proteínas G heterotrimericas a sistemas efectores intracelulares. Estos tipos de receptores ejercen múltiples efectos moduladores dentro del sistema nervioso central (CNS). Hasta la fecha se han clonado ocho subtipos de receptores mGlu a partir de cerebro de mamífero. Estos receptores se clasifican en tres grupos dependiendo de su perfil de acoplamiento, farmacología e identidad de secuencia de la proteína G (Conn y Pin, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 37, 205-37, 1997). Los receptores mGlu del Grupo I se acoplan primariamente a través de Gq para incrementar la hidrólisis de fosfoinositida y el sistema de Ca²⁺ celular a través de la fosfolipasa C (PLC), e incluyen al receptor mGlu1 y al receptor mGlu5. Los receptores mGlu del Grupo II, que incluyen mGlu2 y mGlu3, inhiben la adenilciclase (AC), al igual que los receptores mGlu del grupo III, que comprenden mGlu4, mGlu6, mGlu7 y mGlu8. De esta manera, en los grupos II y III, la proteína G, Gi, sensible a la toxina de Pertussis está comprometida en la transducción de señales. Sin embargo, los receptores mGlu del grupo II y del grupo III difieren en cuanto a su identidad de secuencia y perfil farmacológico.

Entre los 8 subtipos del receptor mGlu existen diversas variantes de procesamiento. La variabilidad de procesamiento es más pronunciada entre los receptores mGlu del grupo I. mGlu 1 existe en 6 formas de procesamiento diferentes. Los receptores mGlu1a/a, 1b/b, 1c, 1d y 1f difieren todos en cuanto a su dominio C-terminal, intracelular (Prezeau *et al.*, Mol. Pharmacol. 49, 422-429, 1996; Soloviev *et al.*, Biochimica et Biophysica Acta, 1446, 161-166, 1999), y mGlu1e está truncado por su extremo N-terminal, faltándole la mayor parte de la región de codificación de la proteína (Pin y Duvoisin, Neuropharmacol., 34, 1-26, 1995). Con respecto a mGlu5 (grupo I), y los receptores del grupo III, mGlu4, mGlu7 y mGlu8, se ha demostrado la existencia de dos variantes de procesamiento. El receptor mGlu6, que solamente se localiza sobre las células bipolares ON de la retina (Nakanishi *et al.*, Brain Res. Rev. 26, 230-235, 1998), tienen una sola isoforma. Lo mismo se aplica a los receptores mGlu2 y mGlu3 (Fagni *et al.*, TINS 23 (2), 80-88, 2000).

La localización sináptica de los receptores mGlu del grupo I difiere de la localización de los receptores mGlu del grupo II/III. En tanto los receptores del grupo I son predominantemente postsinápticos, los receptores mGlu del grupo III muestran una localización presináptica (Shigemoto *et al.*, J Neurosci., 17, 7503-7522, 1997; Cartmell & Schoepp, J. Neurochem., 75(3), 889-907, 2000). Los receptores del grupo II parecen localizarse pre- y postsinápticamente, dependiendo de la región del cerebro y del tipo de sinapsis. Se ha demostrado asimismo una localización perisináptica de mGlu2. En este caso, el receptor solamente podría activarse bajo estimulación de gran frecuencia, luego prevención de una liberación adicional de transmisor y por ende reducción de los niveles patológicamente altos de glutamato dentro de la hendidura sináptica. Se ha demostrado una función de autorreceptor (vía perforante medial, fibra musgosa [*mossy*] CA3, sinapsis de médula espinal, sinapsis corticoestriatal) y funciones de heterorreceptores para los receptores mGlu del grupo II en sinapsis de diversas regiones del cerebro. La localización pre- y perisináptica de los receptores mGlu del grupo II, junto con su función auto- y heterorreceptora y su acoplamiento a las cascadas de señalización intracelular inhibitorias hablan del importante rol de este tipo de receptor para la regulación de la neurotransmisión excitatoria.

Los primeros compuestos que diferenciaban los 3 grupos diferentes de receptores mGlu eran agonistas de baja afinidad: 3,5-dihidroxifenilglicina (3,4-DHPG), que estimula selectivamente a los receptores mGlu del grupo I; ácido (2R,4R)-4-aminopirrolidin-carboxílico (2R,4R-APDC) que activa a los receptores mGlu del grupo II (Monn *et al.*, J. Med. Chem. 39(15), 2990-3000, 1996) y L-amino-4-fosfonobutirato (L-AP4, Trombley y Westbrook, J. Neurosci. 12(6), 2043-50, 1992) para la activación de los receptores mGlu del grupo III. Todos estos compuestos han constituido herramientas valiosas en la investigación de las distintas funciones de los receptores mGlu mediante estudios *in vitro*, pero ninguno de estos compuestos ha demostrado ejercer efectos centrales potentes después de su administración por vía sistémica. Otros compuestos tempranos, que se usaron principalmente para estudios *in vitro*, demostraron que también activaban los receptores de glutamato ionotrópicos. En el caso del agonista del receptor mGlu del grupo II (2S, 1'R, 2'R, 3'R)-2-(2',3'-dicarboxipropil)glicina se encontró que también activa a los receptores NMDA.

65 Para estudiar los efectos *in vivo* y las aplicaciones terapéuticas de los agonistas del grupo II, el avance provino del descubrimiento de los compuestos LY354740 y LY379268 (las fórmulas se indican, por ejemplo, en D. A. Barda *et*

al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 14, 3099-3102, 2004). Estos dos compuestos son agonistas altamente específicos del receptor del grupo II, con tan solo una muy baja afinidad por los otros receptores mGlu o receptores de glutamato ionotrópicos. Tienen valores de CE_{50} de 10 y 20 nM (LY354740) y 3 y 5 nM (LY379268), para mGlu2 y 3, respectivamente. Si bien no es posible diferenciar los dos receptores del grupo II, una especificidad de >1:30.000 para los receptores del grupo I y de entre 1:100 (mGlu6) y >1:30.000 (mGlu7) para los receptores del grupo III ofrece un gran potencial de discriminación para estos tipos de receptores (Cartmell y Schoepp, J. Neurochem. 75(3), 889-907, 2000; Bräuner-Osborne *et al.*, J. Med. Chem. 43 (14), 2609-2645, 2000). Ambos compuestos fueron diseñados como análogos de glutamato de conformación restringida (Monn *et al.*, J. Med. Chem. 40(4), 528-37, 1997; J. Med. Chem. 42(6), 1027-40, 1999), y representan agonistas competitivos en el sitio de unión del glutamato. Aún más, estos dos compuestos son sistémicamente activos.

Los derivados de estos compuestos, MGS 0008 y MGS 0028 (Nakazato *et al.*, J. Med. Chem. 43(25), 4893-909, 2000) tienen una mayor disponibilidad oral. También muestran mayores efectos antagonistas sobre el balanceo de cabeza inducido por PCP y la hiperactividad en ratas. Recientemente también se ha identificado un antagonista altamente selectivo para los receptores mGlu del grupo II (Kingston *et al.*, Neuropharmacology 37(1), 1-12, 1998; Johnson *et al.*, Neuropharmacology 38(10), 1519-29, 1999). No se encontró una unión específica apreciable de radioligando [3H]-LY341495 (la fórmula se indica en D. A. Barda *et al.*, 2004) en las membranas de células que expresan a los receptores mGlu1a, mGlu5a, mGlu4a, mGlu6 o mGlu7a humanos. Este compuesto podría revertir muchos de los efectos inducidos por los agonistas de los receptores del grupo II. Por consiguiente, LY341495 también representa un compuesto altamente selectivo de utilidad como una herramienta.

Los moduladores positivos activan al receptor mGlu2 dependiendo de la presencia de glutamato (potenciadores). Por lo tanto, el compuesto "sensibiliza" al receptor para que ya reaccione a concentraciones inferiores de ligando. Los moduladores positivos también pueden activar directamente al receptor mGlu2. Los receptores mGlu consisten de un gran dominio extracelular N-terminal, que se une al ligando natural, el glutamato, que es homólogo de las proteínas de unión a los aminoácidos periplasmáticos de bacterias. Este dominio está ligado a un dominio 7-transmembrana. Este dominio canónico, común a todos los receptores acoplados a la Proteína G, contiene al sitio de unión al ligando canónico para los GPCRs (compárese con la rodopsina en retina). En los mGluR este sitio está libre y puede cumplir un rol como sitio modulador para compuestos alostéricos positivos y negativos.

Un indicio de los sitios de aminoácidos exactos responsables de la unión al ligando de un potenciador modelo (LY487379, véase Johnson *et al.*, J. Med. Chem. 46(15), 3189-92, 2003) proviene de la comparación de los aminoácidos en esta región entre el receptor mGlu2 y mGluR3. Dado que el potenciador es específico para el receptor mGlu2, no debería haber unión en mGluR3 y los aminoácidos responsables deberían ser exactamente los que difieren entre los dos receptores. Recientemente se ha mapeado el sitio de unión de un modelo de potenciador (LY487379) mediante mutagénesis dirigida al sitio. El sitio de unión parece localizarse dentro del dominio transmembrana del receptor mGlu2 (Schaffhauser *et al.*, Mol. Pharmacol. 64(4), 798-810, 2003). En particular, los aminoácidos 688, 689 y 735 son los indicados para la unión.

El receptor mGlu2 se expresa en circuitos tanto separados como superpuestos que son de relevancia en los trastornos neuropsiquiátricos y neurológicos. Esto incluye expresión en neocórtex, tálamo, cuerpo estriado, amígdala e hipocampo. Dentro de estos circuitos, el receptor mGlu2 se expresa fundamentalmente en el ámbito presináptico. Como consecuencia de este patrón de expresión se ha demostrado que la liberación de transmisores excitatorios está regulada por agonistas del grupo II en diversas regiones del cerebro. Por ejemplo, se ha demostrado que los agonistas del grupo II normalizan el incremento inducido por PCP de glutamato en la corteza prefrontal (PFC) y que la dopamina está regulada por agonistas del grupo II de una manera específica de la región. Como una de sus funciones, los agonistas del grupo II incrementan la dopamina y los metabolitos en la PFC. También la serotonina y sus metabolitos están regulados en la PFC. Esto se ha demostrado además mediante un antagonismo funcional de los receptores 5-HT_{2A} en esta región del cerebro.

Estos datos indican que el enfoque del receptor mGlu2 puede normalizar un gran número de los transmisores desregulados en la esquizofrenia. El concepto de agonista/potenciador del receptor mGlu2 probablemente permitirá normalizar

- los síntomas positivos, debido a la regulación del glutamato,
- los síntomas negativos, debido a la regulación de dopamina y serotonina, y
- los síntomas cognitivos, debido a la regulación de acetilcolina en la PFC.

Además de la esquizofrenia, el abuso de drogas puede ser una indicación de enfermedad interesante, ya que los agonistas del grupo II bloquean la expresión de la sensibilización locomotora por la anfetamina, entre una pluralidad de otros efectos descritos. La utilidad de tales compuestos no se limita a los estados de enfermedad que se describieron antes.

El concepto de potenciador para el receptor mGlu2 es relativamente nuevo (Barda *et al.*, 2004), pero es necesario para evaluar la relevancia del receptor mGlu2 versus el receptor mGluR3. Esto es importante, ya que los agonistas del grupo II que se describieron previamente muestran reacción cruzada con ambos tipos de receptores. En el

transcurso del último año, informes han demostrado directamente la relevancia del receptor mGlu2 en los modelos de psicosis en roedores al describir la función de potenciadores del receptor mGlu2 en modelos de hiperlocomoción inducida por PCP, hiperlocomoción inducida por amfetamina y reversión de la interrupción de PPI inducida por amfetamina en ratones (Galici *et al.*, JPET 315(3), 1181-1187, 2005).

Más allá de estos datos, indicativos de la relevancia de los potenciadores del receptor mGlu2 en la esquizofrenia, nuevos informes demuestran asimismo la eficacia de los potenciadores del receptor mGlu2 en la ansiedad, ya que se ha mostrado que los potenciadores son eficaces en el sobresalto potenciado por miedo en ratas y la hipertermia inducida por estrés en ratones (Johnson *et al.* Psychopharmacol, 179(1), 271-83, 2005).

Un enfoque de activación de NMDA pura (la "hipótesis glutamatoérgica de la esquizofrenia") puede dar como resultado cuestiones de efectos secundarios. En particular, la excitotoxicidad es un efecto secundario relevante que debe tenerse en cuenta tempranamente dentro de una cascada de selección potencial de tales proyectos. Este efecto secundario puede limitar la utilidad de tales enfoques.

Como se describió previamente, el enfoque del modulador positivo del receptor mGlu2 no se basa puramente en la hipótesis glutamatoérgica, sino que probablemente está implicado en la normalización de la liberación de numerosos neurotransmisores excitatorios. En consecuencia, hasta la fecha no ha evidencia de la responsabilidad excitotóxica de los agonistas del grupo II o de los moduladores positivos del receptor mGlu2. Los agonistas del grupo II hasta muestran efectos opuestos. Son neuroprotectores en el modelo MPTP del mal de Parkinson, reducen las descargas bajas epileptiformes inducidas por Mg^{2+} en preparaciones de cortes y tienen acción anticonvulsiva en los modelos de crisis agudas.

Como un efecto secundario relevante, se describió un efecto negativo sobre la cognición para los agonistas del grupo II (Higgins *et al.*, Neuropharmacol 46, 907-917, 2004). Sin embargo, hasta la fecha este hallazgo resulta controversial en la literatura. Un grupo encuentra una reversión de los déficits cognitivos inducidos por PCP (Moghaddam y Adams, *Science* 281(5381), 1349-52, 1998), un segundo grupo observa una reducción del rendimiento de DNMTF con el agonista del receptor mGlu2 LY354740, que no está presente en los ratones noqueados para el receptor mGlu2 (Higgins *et al.*, Neuropharmacol. 46, 907-917, 2004). Este hallazgo se contrapone a los datos de Moghaddam y Adams y también contradice la normalización de la liberación de ACh en la PFC con este compuesto (véase antes).

En WO 2001/56990 se describen compuestos de N-(fenil)aminometilpiridina N-sustituídos, que son potenciadores de los receptores de glutamato.

WO 2006/014918 describe compuestos heterocíclicos que contienen una porción 4-acilfenilo. Los compuestos son potenciadores de los receptores de glutamato metabotrópicos, incluyendo el receptor mGlu2, y por ende son de utilidad en el tratamiento o la prevención de los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con una disfunción del glutamato y de las enfermedades en las cuales están comprometidos los receptores de glutamato metabotrópicos.

En WO 2006/015158 y en WO 2006/047237 se describen compuestos heterocíclicos que contienen una porción indanona, siendo los compuestos potenciadores de los receptores de glutamato metabotrópicos, incluyendo el receptor mGlu2.

WO 2006/0030032 describe compuestos de piridinona que son potenciadores de los receptores de glutamato metabotrópicos, incluyendo el receptor mGlu2.

WO 2006/049969 describe compuestos de pirimidina sustituidos con N-(fenil)aminoalquilo, que son potenciadores de los receptores de glutamato metabotrópicos, incluyendo el receptor mGlu2.

En WO 2006/057860, WO 2006/057869 y WO 2006/057870 se describen compuestos que contienen una porción 4-acil-3-hidroxi-fenilo. Se sugiere a los compuestos como potenciadores de los receptores de glutamato metabotrópicos, incluyendo el receptor mGlu2.

WO 2006/091496 describe compuestos que contienen una porción benzazol, sugiriéndose a los compuestos como potenciadores de los receptores de glutamato metabotrópicos, incluyendo el receptor mGlu2.

En WO 2006/020879, WO2007/021308 y WO 2007/021309 se divulgan compuestos de isoindolona, que son sugeridos como potenciadores de los receptores de glutamato metabotrópicos, incluyendo el receptor mGlu2.

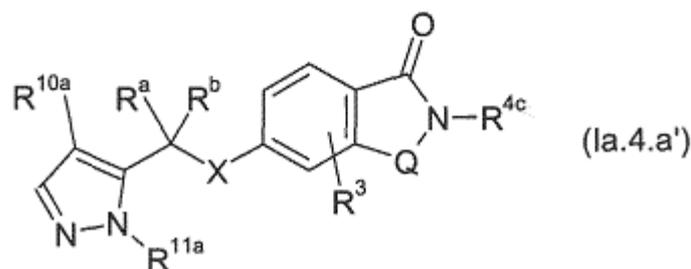
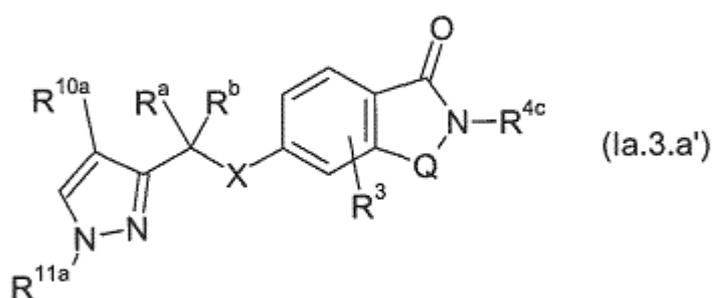
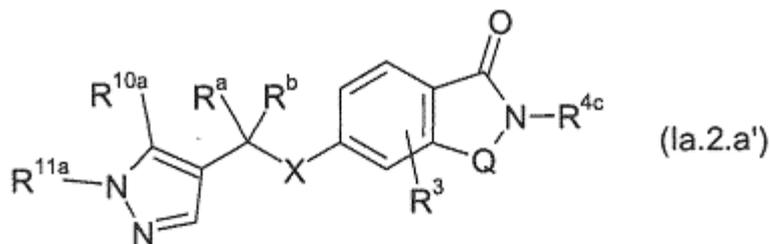
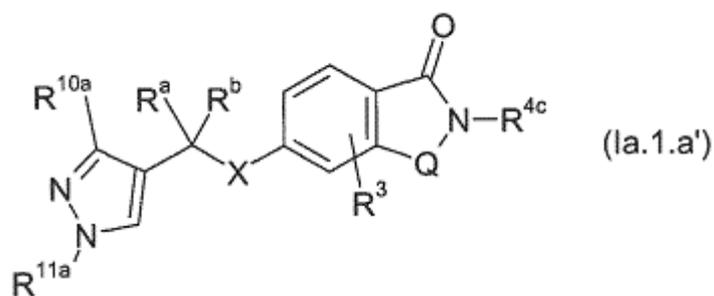
Aunque los compuestos de la técnica anterior tienen una gran afinidad con respecto al receptor mGlu2, su perfil de unión al receptor y/o su perfil farmacológico no siempre resultan satisfactorios. En particular, los compuestos a menudo tienen una selectividad pobre con respecto al receptor mGlu2 en comparación con mGlu3 o receptores mGlu del grupo III o son agonistas de glutamato. Aún más, la estabilidad metabólica o el comportamiento metabólico y/o la biodisponibilidad no siempre resultan satisfactorios.

Un objeto de la presente invención comprende proporcionar otros compuestos que sean moduladores positivos de los receptores de glutamato metabotrópicos, en particular del receptor mGlu2, y que por ende son de utilidad en el tratamiento o la prevención de los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con una disfunción del glutamato y de las enfermedades en las cuales hay compromiso de los receptores de glutamato metabotrópicos. Los compuestos deberían ser moduladores positivos del receptor mGlu2 con una actividad agonista reducida o ausente con el fin de reducir o evitar los efectos secundarios asociados con una actividad agonista. Preferentemente, los compuestos también deberían mostrar un comportamiento metabólico favorable, tal como una menor inhibición de la respiración mitocondrial y una menor interacción con las isoenzimas citocromo P450. Los compuestos también deberían tener una buena biodisponibilidad.

Estos y otros objetos se resuelven con los compuestos de la fórmula general I, que se describe en el presente documento, así como los tautómeros de los mismos, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Sumario de la invención

La presente invención por lo tanto proporciona un compuesto de las fórmulas Ia.1.a', Ia.2.a', Ia.3.a' o Ia.4.a'



donde

-Q- es -C(R^{Q1}R^{Q2})-, -C(R^{Q1}R^{Q2})-C(R^{Q3}R^{Q4})- o -C(R^{Q1})=C(R^{Q2})-, donde R^{Q1}, R^{Q2}, R^{Q3}, R^{Q4} se selecciona

- independientemente de los otros entre hidrógeno, halógeno, CN, OH, NH₂, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, di-(alquil C₁-C₄)amino, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;
- 5 R^a y R^b se seleccionan, independientemente entre sí, entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄, R^b también puede ser OH, si R^a es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄,
- X es O, NH, o N-R^x;
- 10 R^{4a} se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;
- R^{4c} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₈, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno y alquilo C₁-C₄, y fenilo o bencilo, donde el anillo de fenilo en los últimos dos radicales en sí mismo no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ and haloalcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;
- 15 R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre OH y alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄;
- 20 R^{10a} es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₈, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre OH, alcoxi C₁-C₄ y fenilo donde a su vez el anillo fenilo no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes R^{4a}, alcoxi C₁-C₈, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre OH, alcoxi C₁-C₄ y fenilo donde a su vez el anillo fenilo no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes R^{4a}, haloalquilo C₁-C₈, haloalcoxi C₁-C₈, alqueniilo C₂-C₈, alquiniilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, cicloalcoxi C₃-C₈, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, C(=O)-R¹³, C(=O)-OR¹⁴, NR¹⁵R¹⁶, C(=O)NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷, fenilo, O-fenilo, CH₂-fenilo, CH(CH₃)-fenilo, CH(OH)fenilo, S-fenilo, y O-CH₂-fenilo, donde el anillo fenilo en los últimos siete radicales mencionados puede no estar sustituido o puede llevar 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄, heteroarilo de 5 o 6 miembros, con 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, donde los heteroátomos se seleccionan entre O, S y N, que no está sustituido o que puede llevar 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;
- 25 R^{11a} es hidrógeno CN, OH, halógeno, alquilo C₁-C₈, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre OH y alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, haloalcoxi C₁-C₈, o fenilo, que puede no estar sustituido o puede llevar 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;
- 30 R¹³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre OH, alcoxi C₁-C₄ y fenilo donde a su vez el anillo fenilo no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes R^{13a}, haloalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, fenilo y hetarilo de 5 o 6 miembros con 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, donde los heteroátomos se seleccionan entre O, S y N, donde fenilo y hetarilo no están sustituidos o llevan 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes R^{13b};
- 35 R^{13a} se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;
- 40 R^{13b} se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;
- 45 R¹⁴ se selecciona entre alquilo C₁-C₈, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre OH, alcoxi C₁-C₄ y fenilo donde a su vez el anillo fenilo no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes R^{13a}, haloalquilo C₁-C₈, y cicloalquilo C₃-C₈, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄;
- 50 R¹⁵ se selecciona entre hidrógeno,
- 55 R¹⁵ se selecciona entre hidrógeno,
- 60 R¹⁵ se selecciona entre hidrógeno,
- 65 R¹⁵ se selecciona entre hidrógeno,

- alquilo C₁-C₈, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre OH, alcoxi C₁-C₄ y fenilo donde a su vez el anillo fenilo no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes R^{13a}, y cicloalquilo C₃-C₈, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄;
- 5 R¹⁶ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁-C₈, o
- R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical heterocíclico, seleccionado entre pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-alquilpiperazinilo, N-fenilpiperazinilo y morfolinilo;
- 10 R¹⁷ alquilo C₁-C₈, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre OH, alcoxi C₁-C₄ y fenilo donde a su vez el anillo fenilo no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes R^{17a}, haloalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, fenilo y hetarilo de 5 o 6 miembros con 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, donde los heteroátomos se seleccionan entre O, S y N, donde fenilo y hetarilo no están sustituidos o llevan 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes R^{17b}, donde R^{17a} es como se define para R^{13a} y R^{17b} es como se define para R^{13b};
- 15 R^x es alquilo C₁-C₆, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre OH, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈ y fenilo donde a su vez el anillo fenilo no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes R^{xa}, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, fenilo, hetarilo de 5 o 6 miembros con 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, donde los heteroátomos se seleccionan entre O, S y N, donde hetarilo y fenilo no están sustituidos o llevan 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes R^{xb}, C(=O)-R^{x1}, C(=O)-OR^{x2}, C(=O)NR^{x3}R^{x4}, S(O)₂R^{x5} o S(O)₂NR^{x3}R^{x4}, donde
- 20 R^{x1} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre OH, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈ y fenilo donde a su vez el anillo fenilo no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes R^{xa}, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, fenilo y hetarilo de 5 o 6 miembros con 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, donde los heteroátomos se seleccionan entre O, S y N, donde fenilo y hetarilo no están sustituidos o pueden llevar un anillo de benceno fusionado y/o pueden llevar 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes R^{xb};
- 30 R^{xa} se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;
- 40 R^{xb} se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;
- R^{x2} se selecciona entre alquilo C₁-C₈, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre OH, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, y fenilo donde a su vez el anillo fenilo no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes R^{xa}, haloalquilo C₁-C₈, y cicloalquilo C₃-C₈, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄;
- 45 R^{x3} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre OH, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈ y fenilo donde a su vez el anillo fenilo no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes R^{xa}, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₈ y haloalcoxi C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄;
- 50 R^{x4} se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁-C₈, o
- R^{x3} y R^{x4} junto con el átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un radical heterocíclico, seleccionado entre pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-alquilpiperazinilo, N-fenilpiperazinilo y morfolinilo; y
- 60 R^{x5} tiene uno de los significados dados para R^{x1};

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

65 Los compuestos de la presente invención son moduladores positivos de la función del receptor de glutamato metabotrópico (mGlu), en particular son moduladores positivos de los receptores mGlu2. Es decir, los compuestos de la presente invención no parecen unirse al sitio de reconocimiento de glutamato sobre el receptor mGlu, pero en

la presencia de glutamato o un agonista de glutamato, los compuestos de la presente invención incrementan la respuesta del receptor mGlu. Se espera que los moduladores positivos de la presente tengan su efecto en los receptores mGlu en virtud de su capacidad para incrementar la respuesta de dichos receptores al glutamato o a los agonistas de glutamato, mejorando así la función de los receptores. Se reconoce que se espera que los compuestos de la presente invención incrementen la efectividad del glutamato y de los agonistas de glutamato en el receptor mGlu2. Por consiguiente, se espera que los compuestos de la presente invención sean de utilidad en el tratamiento de los diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato cuyo tratamiento se describe en el presente documento y otros que pueden ser tratados con tales moduladores positivos como podrán apreciar los especialistas en la técnica.

La presente invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de las fórmulas la. 1.a', la.2.a', la.3a', la.4.a', y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con al menos un vehículo o sustancia auxiliar fisiológicamente aceptable.

La presente invención también se relaciona con un método de tratamiento de un trastorno médico, seleccionado entre los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con una disfunción del glutamato, donde dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3a', la.4.a' y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesita.

La presente invención también se relaciona con un método para potenciar la actividad del receptor de glutamato metabotrópico en un mamífero que comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3a', la.4.a' y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3a', la.4.a', sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables son de particular utilidad para preparar:

- un medicamento para tratar, controlar, mejorar o reducir el riesgo de ansiedad en un mamífero;
- un medicamento para preparar un medicamento para tratar, controlar, mejorar o reducir el riesgo de depresión en un mamífero; un medicamento para tratar, controlar, mejorar o reducir el riesgo de migraña en un mamífero;
- un medicamento para tratar, controlar, mejorar o reducir el riesgo de esquizofrenia en un mamífero;
- un medicamento para tratar, controlar, mejorar o reducir el riesgo de epilepsia en un mamífero;
- un medicamento para tratar o mejorar los síntomas asociados con trastornos relacionados con sustancias en un mamífero.

La presente invención también se relaciona con

- un método para tratar, controlar, mejorar o reducir el riesgo de ansiedad en un mamífero;
- un método para tratar, controlar, mejorar o reducir el riesgo de depresión en un mamífero;
- un método para tratar, controlar, mejorar o reducir el riesgo de esquizofrenia en un mamífero;
- un método para tratar, controlar, mejorar o reducir el riesgo de epilepsia en un mamífero;
- un método para tratar, controlar, mejorar o reducir el riesgo de migraña en un mamífero;
- un método para tratar o mejorar los síntomas asociados con trastornos relacionados con sustancias en un mamífero;

donde dichos métodos comprenden administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3a', la.4.a' y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero que lo necesita.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y por ende pueden existir como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Puede haber centros asimétricos adicionales dependiendo de la naturaleza de los distintos sustituyentes sobre la molécula. Cada uno de los centros asimétricos producirá de forma independiente dos isómeros ópticos y se considera que todos los posibles isómeros ópticos y diastereómeros en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados están incluidos en el ámbito de la presente invención. La presente invención comprenderá todas dichas formas isoméricas de estos compuestos. La síntesis independiente de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas, se pueden llevar a cabo como es de conocimiento en la técnica mediante una modificación apropiada de la metodología divulgada en el presente documento. Su estereoquímica absoluta se puede determinar por cristalografía de rayos X de productos cristalinos o de intermediarios cristalinos que son derivatizados, si fuera necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida.

Si se desea, se pueden separar las mezclas racémicas de los compuestos para poder aislar los enantiómeros individuales. La separación puede efectuarse utilizando métodos bien conocidos en la técnica, tal como la conversión de la mezcla enantiomérica de los compuestos de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3a' o la.4.a' en una

mezcla diastereomérica, por ejemplo por reacción con un auxiliar quiral, tal como un ácido o una base quiral, seguido por separación de los diastereómeros individuales con métodos estándar, tal como cristalización fraccionada o cromatografía. La mezcla enantiomérica de los compuestos también se puede separar directamente mediante métodos cromatográficos utilizando fases quirales estacionarias, siendo dichos métodos bien conocidos en la técnica. Como alternativa, se puede obtener cualquier enantiómero de un compuesto mediante síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida mediante métodos bien conocidos en la técnica.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales catiónicas o aniónicas, donde el contraión se deriva de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos.

Cuando el compuesto de las fórmulas Ia.1.a', Ia.2.a', Ia.3a' o Ia.4.a' es ácido, las sales se pueden preparar a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales, donde el contraión es aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, manganeso, potasio, sodio, cinc y semejantes. Se prefieren en particular los iones de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y semejantes.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales se pueden preparar a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico y semejantes. Se prefieren en particular los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico y tartárico. Se comprenderá que, según se usan en la presente, las referencias a los compuestos de la fórmula I también incluirán las sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de las fórmulas Ia.1.a', Ia.2.a', Ia.3a' o Ia.4.a' y sus sales en una forma sólida pueden existir en más de una estructura cristalina (polimorfismo), y también se pueden encontrar en la forma de hidratos u otros solvatos. La presente invención incluye cualquier polimorfo del compuesto I o sus sales, así como cualquier hidrato u otro solvato.

Las porciones orgánicas mencionadas en las definiciones anteriores de las variables son – como el término halógeno – formas colectivas para listados individuales de los miembros individuales del grupo. El prefijo C_n-C_m indica en cada caso la cantidad posible de átomos de carbono en el grupo.

El término "halógeno" indica, en cada caso, flúor, bromo, cloro o yodo, en particular flúor, cloro o bromo.

El término "alquilo" como se lo utiliza aquí y en las porciones alquilo de alcoxilalquilo, alquilamino, dialquilamino y alquilsulfonilo denota en cada caso un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene usualmente entre 1 y 8 átomos de carbono, frecuentemente entre 1 y 6 átomos de carbono, preferentemente entre 1 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquilo son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, 2-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, n-heptilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1-etilpentilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, 1-propilpentilo, n-octilo, 1-metiloctilo, 2-metilheptilo, 1-etilhexilo, 2-etilhexilo, 1,2-dimetilhexilo, 1-propilpentilo y 2-propilpentilo.

El término "haloalquilo" como se lo utiliza aquí y en las porciones haloalquilo de haloalquilsulfonilo, denota en cada caso un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene usualmente entre 1 y 8 átomos de carbono, frecuentemente entre 1 y 6 átomos de carbono, donde los átomos de hidrógeno de este grupo se reemplazan parcial o totalmente por átomos de halógeno. Las porciones haloalquilo preferidas se seleccionan entre C₁-C₄-halo-alquilo, más preferentemente entre haloalquilo C₁-C₂, en particular entre fluoroalquilo C₁-C₂ tal como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoro-etilo, 2,2-difluoro-etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo o fluoroalquilo C₁-C₄ tal como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoro-etilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 2-fluoro-1-metiletilo, 2,2-difluoro-1-metiletilo, 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo y similares.

El término "alquileo" como se lo utiliza aquí denota un grupo alcandiilo bivalente saturado de cadena lineal o ramificada que tiene usualmente entre 1 y 5 átomos de carbono, donde los ejemplos incluyen metileno, 1,1-etileno

(1,1-etandiilo), 1,2-etileno (1,2-etandiilo), 1,1-propandiilo, 1,2-propandiilo, 2,2-propandiilo, 1,3-propandiilo, 1,1-butandiilo, 1,2-butandiilo, 1,3-butandiilo, 1,4-butandiilo, 2,3-butandiilo, 2,2-butandiilo. El término "alquileo C₁-C₅" como se lo utiliza aquí denota preferentemente un grupo alcandiilo bivalente de cadena lineal con entre 1 y 5 átomos de carbono, donde los ejemplos incluyen metileno, 1,2-etileno, 1,3-propandiilo, 1,4-butandiilo o 1,5-pentandiilo.

El término "alqueniilo" como se lo utiliza aquí denota un grupo alcandiilo bivalente de cadena lineal o ramificada que tiene usualmente entre 2 y 5 átomos de carbono, y que comprende un doble enlace etilénicamente insaturado, donde los ejemplos incluyen 1,2-etendiilo, 1,3-propendiilo, 1-buten-1,4-diilo, 2-buten-1,4-diilo, 1-penten-1,5-diilo, 2-penten-1,5-diilo etc.

El término "alcoxi" como se lo utiliza aquí denota en cada caso un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que está unido a través de un átomo de oxígeno y tiene usualmente entre 1 y 8 átomos de carbono, frecuentemente entre 1 y 6 átomos de carbono, preferentemente entre 1 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alcoxi son metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butiloxi, 2-butiloxi, iso-butiloxi, terc-butiloxi, pentiloxi, 1-metilbutiloxi, 2-metilbutiloxi, 3-metilbutiloxi, 2,2-di-metilpropiloxi, 1-etilpropiloxi, hexiloxi, 1,1-dimetilpropiloxi, 1,2-di-metilpropiloxi, 1-metilpentiloxi, 2-metilpentiloxi, 3-metilpentiloxi, 4-metilpentiloxi, 1,1-dimetilbutiloxi, 1,2-dimetilbutiloxi, 1,3-dimetilbutiloxi, 2,2-dimetilbutiloxi, 2,3-dimetilbutiloxi, 3,3-dimetilbutiloxi, 1-etilbutiloxi, 2-etilbutiloxi, 1,1,2-trimetilpropiloxi, 1,2,2-trimetilpropiloxi, 1-etil-1-metilpropiloxi, 1-etil-2-metilpropiloxi n-heptiloxi, 1-metilhexiloxi, 2-metilhexiloxi, 3-metilhexiloxi, 4-metilhexiloxi, 5-metilhexiloxi, 1-etilpentiloxi, 2-etilpentiloxi, 3-etilpentiloxi, 1-propilpentiloxi, n-oxtiloxi, 1-metiloxtiloxi, 2-metilheptiloxi, 1-etilhexiloxi, 2-etilhexiloxi, 1,2-dimetilhexiloxi, 1-propilpentoxi y 2-propilpentiloxi.

El término "haloalcoxi" como se lo utiliza aquí denota en cada caso un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 8 átomos de carbono, frecuentemente entre 1 y 6 átomos de carbono, preferentemente entre 1 y 4 átomos de carbono, donde los átomos de hidrógeno de este grupo se reemplazan parcial o totalmente por átomos de halógeno, en particular átomos de flúor. Las porciones haloalcoxi preferidas incluyen haloalcoxi C₁-C₄, en particular fluoroalcoxi C₁-C₂, como por ejemplo fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoro-etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoro-etoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, pentafluoroetoxi y similares.

El término "cicloalquilo" como se lo utiliza aquí y en las porciones cicloalquilo de C₃-C₆-ciclo-alquil-metilo denota en cada caso un radical cicloalifático monocíclico o bicíclico que tiene usualmente entre 3 y 8 átomos de C o entre 3 y 6 átomos de C, como por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptilo, y biciclo[2.2.2]octilo.

El término "alqueniilo" como se lo utiliza aquí denota en cada caso un radical hidrocarbonado con una sola insaturación que tiene usualmente 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de C, por ejemplo vinilo, alilo (2-propen-1-ilo), 1-propen-1-ilo, 2-propen-2-ilo, metalilo (2-metilprop-2-en-1-ilo), 2-buten-1-ilo, 3-buten-1-ilo, 2-penten-1-ilo, 3-penten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 1-metilbut-2-en-1-ilo, 2-etilprop-2-en-1-ilo y similares.

El término "alquiniilo" como se lo utiliza aquí denota en cada caso un radical hidrocarbonado con una sola insaturación que tiene usualmente 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de C, por ejemplo etinilo, propargilo (2-propin-1-ilo), 1-propin-1-ilo, 1-metilprop-2-in-1-ilo), 2-butin-1-ilo, 3-butin-1-ilo, 1-pentin-1-ilo, 3-pentin-1-ilo, 4-pentin-1-ilo, 1-metilbut-2-in-1-ilo, 1-etilprop-2-in-1-ilo y similares.

La expresión "radicales heterocíclicos de 5 o 6 miembros que comprenden como miembros del anillo 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S" incluyen radicales saturados, insaturados y aromáticos (= hetarilo).

El término "hetarilo" como se lo utiliza aquí denota en cada caso un radical heterocíclico seleccionado entre el grupo que consiste en radicales heteroaromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros que comprenden como miembros del anillo 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Los ejemplos de radicales heteroaromáticos de 5 o 6 miembros incluyen piridilo, por ejemplo 2-, 3-, o 4-piridilo, pirimidinilo, por ejemplo 2-, 4- o 5-pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, por ejemplo 3- o 4-piridazinilo, tienilo, por ejemplo 2- o 3-tienilo, furilo, por ejemplo 2- o 3-furilo, pirrolilo, por ejemplo 2- o 3-pirrolilo, oxazolilo, por ejemplo 2-, 3- o 5-oxazolilo, isoxazolilo, por ejemplo 3-, 4- o 5-isoxazolilo, tiazolilo, por ejemplo 2-, 3- o 5-tiazolilo, isotiazolilo, por ejemplo 3-, 4- o 5-isotiazolilo, pirazolilo, por ejemplo 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, por ejemplo 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, oxadiazolilo, por ejemplo 2- o 5-[1,3,4]oxadiazolilo, 4- o 5-(1,2,3-oxadiazol)ilo, 3- o 5-(1,2,4-oxadiazol)ilo, 2- o 5-(1,3,4-tiadiazol)ilo, tiadiazolilo, por ejemplo 2- o 5-(1,3,4-tiadiazol)ilo, 4- o 5-(1,2,3-tiadiazol)ilo, 3- o 5-(1,2,4-tiadiazol)ilo, triazolilo, por ejemplo 1H-, 2H- o 3H-1,2,3-triazol-4-ilo, 2H-triazol-3-ilo, 1H-, 2H-, o 4H-1,2,4-triazolilo y tetrazolilo, por ejemplo 1H- o 2H-tetrazolilo.

Los ejemplos de un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros fusionado a un anillo fenilo o a un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros incluyen benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxatiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, 1,8-naftiridilo, pteridilo, piridol[3,2-d]pirimidilo o piridoimidazolilo y similares. Estos radicales hetarilo fusionados pueden estar unidos al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo de un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros o a través de un átomo de carbono de la porción fenilo fusionada.

Los anillos heterocíclicos saturados o insaturados de 5 o 6 miembros comprenden anillos heterocíclicos saturados o insaturados no aromáticos. Los ejemplos por lo tanto incluyen di- y tetrahidrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxopirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxo-oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxotiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo y similares.

La expresión "enlace químico" como se lo utiliza en la definición de X e Y debe comprenderse como enlace covalente (enlace simple).

La presente invención se relaciona con compuestos de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3a' o la.4.a', donde X es O, NH o NR^X, y con sus sales farmacéuticamente aceptables y los tautómeros.

Entre aquellos compuestos donde X es NR^X, el radical R^X se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilmetilo C₃-C₆, bencilo, donde el anillo fenilo no está sustituido o lleva 1, 2 o 3 radicales seleccionados entre halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄, y un radical SO₂-R^{X5}, donde R^{X5} es como se ha definido. R^{X5} se selecciona preferentemente entre alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, en particular CH₂CF₃, hetarilo de 5 o 6 miembros que puede contener un anillo benceno fusionado, en particular piridilo, pirimidinilo y quinolinilo, y fenilo, que no está sustituido o lleva 1, 2 o 3 radicales seleccionados entre halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄. Entre estos, se da preferencia a compuestos de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3a' o la.4.a', donde el radical R^X es un radical SO₂-R^{X5}, donde R^{X5} es como se ha definido. Se prefieren igualmente compuestos de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3a' o la.4.a', donde el radical R^X es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilmetilo C₃-C₆ o bencilo, donde el anillo fenilo no está sustituido o lleva 1, 2 o 3 radicales seleccionados entre halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄.

R³ se selecciona preferentemente entre hidrógeno, halógeno, en particular flúor o cloro, alquilo C₁-C₄, en particular metilo o etilo, haloalquilo C₁-C₄, en particular trifluorometilo, alcoxi C₁-C₄, en particular metoxi o etoxi, y haloalcoxi C₁-C₄, en particular difluorometoxi o trifluorometoxi. En particular, R³ es hidrógeno.

En el radical C(O)R¹³, R¹³ preferentemente se selecciona entre:

- alquilo C₁-C₄, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre OH, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈ y fenilo donde a su vez el anillo fenilo no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes seleccionados entre flúor, cloro, CN, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi, en particular alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ que está sustituido con un radical seleccionado entre alcoxi C₁-C₄ o fenilo que no está sustituido o está sustituido como se ha definido,
- haloalquilo C₁-C₈, en particular fluoroalquilo C₁-C₂,
- cicloalquilo C₃-C₈, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
- fenilo, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes seleccionados entre flúor, cloro, CN, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi,
- hetarilo de 5 o 6 miembros, con 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, donde los heteroátomos se seleccionan entre O, S y N, en particular furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo, donde hetarilo no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales idénticos o diferentes seleccionados entre flúor, cloro, CN, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi.

En el radical C(=O)-OR¹⁴, R¹⁴ es preferentemente alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilmetilo C₃-C₆ o bencilo.

En el radical NR¹⁵R¹⁶, R¹⁵ es preferentemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CHO o C(O)-alquilo C₁-C₄ tal como acetilo o propionilo. R¹⁶ es preferentemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄. También se da preferencia a los compuestos donde la porción NR¹⁵R¹⁶ forma un radical piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo o 4-metilpiperazin-1-ilo.

En el radical C(=O)NR¹⁵R¹⁶, R¹⁵ es preferentemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄. R¹⁶ es preferentemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄. También se da preferencia a los compuestos donde en el radical C(=O)NR¹⁵R¹⁶, la porción NR¹⁵R¹⁶ forma un radical piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo o 4-metilpiperazin-1-ilo.

En el radical SO₂R¹⁷, R¹⁷ preferentemente se selecciona entre:

- alquilo C₁-C₈, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre OH, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈ y fenilo donde a su vez el anillo fenilo no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes seleccionados entre flúor, cloro, CN, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi, en particular alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ que está sustituido con un radical seleccionado entre

- alcoxi C₁-C₄ o fenilo que no está sustituido o está sustituido como se ha definido anteriormente,
- haloalquilo C₁-C₈, en particular fluoralquilo C₁-C₂,
- fenilo, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes seleccionados entre flúor, cloro, CN, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi.

5 Preferentemente R^a y R^b se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, metilo, etilo y metoxi. En particular, R^a y R^b son hidrógeno.

10 Preferentemente, -Q- es -C(R^{Q1}R^{Q2})-. Preferentemente R^{Q1}, R^{Q2}, R^{Q3}, R^{Q4} se seleccionan cada uno en forma independiente entre sí entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y haloalquilo C₁-C₄. En particular Q es CH₂, CH₂CH₂ o CH=CH, más preferentemente CH₂.

X es preferentemente O, NH o N-R^x.

15 R³ es en particular hidrógeno.

20 R^{4c} se selecciona preferentemente entre alquilo C₁-C₆, que no está sustituido o lleva un radical alcoxi o haloalcoxi, en particular alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilmetilo C₃-C₆ y bencilo, donde el anillo fenilo no está sustituido o puede llevar un sustituyente seleccionado entre halógeno, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi. En particular, R^{4c} se selecciona entre metilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, n-propilo, 3,3,3-trifluoropropilo, n-butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 3-metilbutilo, 2-trifluoro-metoxietilo, 2-metilpropilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, bencilo y 4-trifluorometoxibencilo.

25 R^a y R^b son más preferentemente hidrógeno.

En las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a' R^{10a} se selecciona preferentemente entre

- hidrógeno
- halógeno,
- ciano
- alquilo C₁-C₈, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre OH, alcoxi C₁-C₄ y fenilo donde a su vez el anillo fenilo no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CN, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi,
- alcoxi C₁-C₈,
- haloalquilo C₁-C₈,
- haloalcoxi C₁-C₈,
- cicloalquilo C₃-C₈, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
- cicloalcoxi C₃-C₈, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
- C(=O)-R¹³,
- C(=O)-OR¹⁴,
- NR¹⁵R¹⁶,
- C(=O)NR¹⁵R¹⁶,
- SO₂R¹⁷,
- fenilo, que no está sustituido o que puede llevar 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄, en particular 1, 2, 3 o 4 radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CN, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi,
- heteroarilo de 5 o 6 miembros, en particular furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo, con 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, donde los heteroátomos se seleccionan entre O, S y N, que no está sustituido o que puede llevar 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄, en particular 1 o 2 radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CN, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi.

En las fórmulas I la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a' R^{10a} es más preferentemente

- haloalquilo C₁-C₈, en particular fluoralquilo C₁-C₂,
- cicloalquilo C₃-C₈, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
- alquilo C₁-C₈, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre OH, alcoxi C₁-C₄ y fenilo donde a su vez el anillo fenilo no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CN, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi.

- trifluorometoxi, y
- con preferencia máxima
- fenilo, que no está sustituido o que puede llevar 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes como se ha mencionado, que se seleccionan preferentemente entre halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄, en particular 1, 2, 3 o 4 radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CN, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi.

En las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a' R^{11a} se selecciona preferentemente entre hidrógeno y un radical unido por C que se selecciona preferentemente entre CN, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ y fenilo, que no está sustituido o lleva 1, 2 o 3 radicales seleccionados entre halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄. Más preferentemente R^{11a} en las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a' es hidrógeno.

Los ejemplos de compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a:

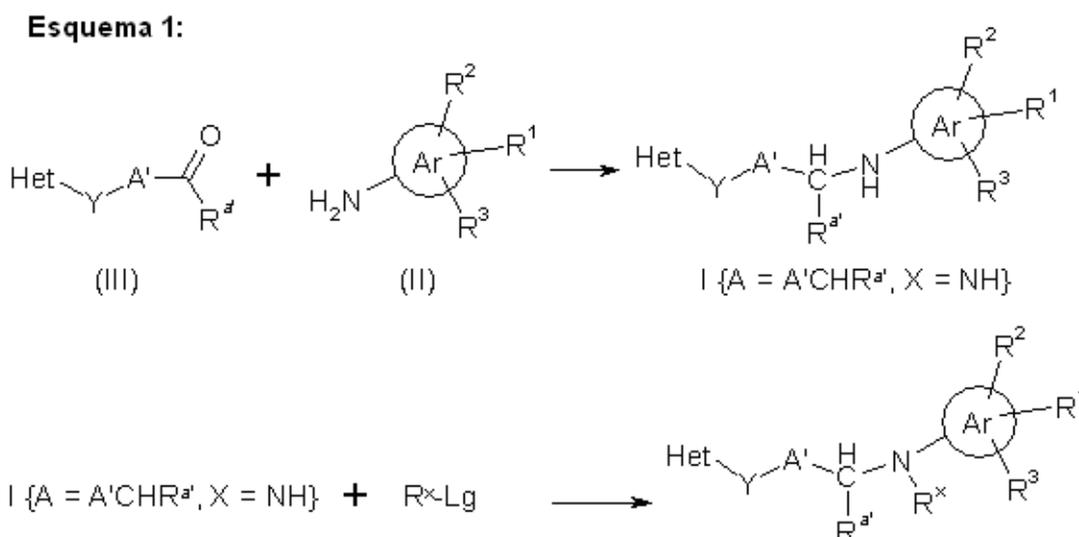
- 2-Propil-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 2-Propil-5-[3-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 5-[3-(4-Fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 5-[3-(4-Cloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 5-[3-(3-Cloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 5-[3-(3-Fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 5-(3-Fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 5-[3-(3-Trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 5-[3-(4-Cloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 5-[3-(4-Fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 5-[3-(3-Fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 5-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 5-(3-Fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 2-Butil-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 2-Butil-5-[3-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 2-Butil-5-[3-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 2-Butil-5-[3-(3,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 2-Butil-5-[3-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 2-Butil-5-[3-(3-cloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 2-Butil-5-[3-(3-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 2-Butil-5-(3-fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético,
- 2-(4,4,4-Trifluoro-butil)-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 5-(3-Fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-2-(4,4,4-trifluoro-butil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 5-[3-(3,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-(4,4,4-trifluoro-butil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 2-(3-Metil-butil)-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 2-(3-Metil-butil)-5-(3-fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 5-(3-Fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-2-(2-trifluorometoxi-etil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 2-Etil-5-[3-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 2-Etil-5-[3-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 2-Etil-5-[3-(3-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 5-[3-(3-Cloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 5-[3-(4-Cloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 2-Etil-5-(3-fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 2-(2-Bromo-etil)-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 2-(2-Bromo-etil)-5-[3-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 2-(2,2-Difluoro-etil)-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 2-(2,2-Difluoroetil)-5-(3-fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 2-(2,2,2-Trifluoroetil)-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 2-(2,2,2-Trifluoroetil)-5-[3-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 5-[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 5-[3-(3-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 5-[3-(4-Trifluorometilfenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 2-Metil-5-[3-(4-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 2-Propil-6-[3-(4-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 2-Propil-5-[[3-(4-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-amino]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 5-[[3-(4-Clorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-amino]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 5-[[3-(3-Clorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-amino]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 2-Propil-5-[[3-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-amino]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 5-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-amino]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 5-[[3-(3-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-amino]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,

5-[(3-Fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-amino]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-Propil-5-[[4-3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetil]-amino]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-Propil-5-[[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino]-isoindol-1,3-diona,
 2-Propil-6-[[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino]-2,3-dihidro-isoquinolin-1-ona,
 5 2-(4-Trifluorometoxi-bencil)-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-Ciclohexilmetil-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-Isobutil-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-Ciclopentil-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-Fenil-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
 10 5-[(3-Metil-5-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden preparar por analogía con técnicas bien establecidas en la técnica de la síntesis orgánica.

Los compuestos de la fórmula I, en donde X es NH o NR^x y A es una porción A'CR^{a'}H, en donde A' es un enlace químico o C₁-C₄-alquileo opcionalmente sustituido y Ra' es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, en particular hidrógeno, se pueden preparar según la secuencia de reacción representada en el esquema 1, incluyendo aminación reductora de un compuesto aminoarilo II con un aldehído hetarilo III.

20



En el esquema 1, las variables Het, Ar, X, Y, A', R^{a'}, R^x, R¹, R² y R³ son como se definieron previamente. R^x es en particular un radical C(=O)-R^{x1}, C(=O)-O^{x2}, C(=O)NR^{x3}R^{x4}, S(O)₂R^{x5} o S(O)₂NR^{x3}R^{x4} o alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido. Lg es un grupo nucleofílicamente reemplazable, incluyendo halógeno, en particular cloro o bromo, y O-S(O)₂R, siendo R un grupo alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o fenilo, que puede sustituirse por alquilo C₁-C₆ o halógeno.

La aminación reductora de III con II puede efectuarse utilizando los procedimientos estándar de aminación reductora que son conocidos en la técnica. En particular, los compuestos II y III se hacen reaccionar con un agente reductor, en particular diborano, un borohidruro, triacetoxiborohidruro o cianoborohidruro tal como un borohidruro de un metal alcalino, un cianoborohidruro de un metal alcalino, un triacetoxiborohidruro de un metal alcalino o cianoborohidruro sobre un soporte polimérico o triacetoxiborohidruro sobre un soporte polimérico, por ejemplo un cianoborohidruro macroporoso.

La reacción de II y III se realiza habitualmente en un solvente orgánico, incluyendo solventes orgánicos apróticos, por ejemplo amidas, lactamas y ureas sustituidas tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, tetrametilurea, éteres cíclicos tal como dioxano, tetrahidrofurano, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, y mezclas de los mismos, así como mezclas de los mismos con alcoholes C₁-C₆ y/o agua.

La reacción de II y III habitualmente tendrá lugar a temperaturas que varían en un rango entre -10 °C y 100 °C, dependiendo de la reactividad de los compuestos II y III.

Un compuesto I, en donde X es NH, por ejemplo el compuesto I obtenido a partir de la reacción de II y III, puede pasar además por una reacción de alquilación, acilación o sulfonilación con un compuesto R^x-Lg con el fin de introducir el radical R^x. Los compuestos en donde R^x es un radical C(=O)NHR^{x3} también se pueden obtener por reacción del compuesto I {X = NH} con un isocianato R^{x3}-NCO.

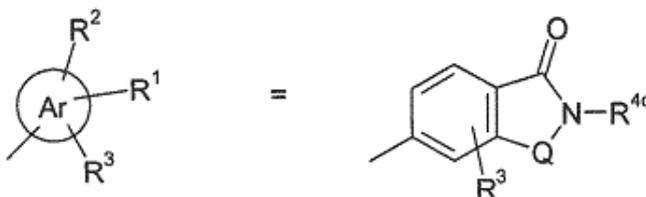
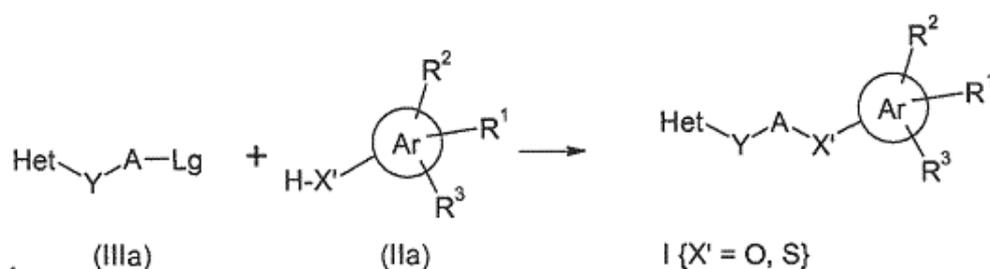
45

La reacción del compuesto I, donde X es NH, con el compuesto R^x-Lg se puede efectuar mediante técnicas estándar de alquilación, acilación o sulfonilación. Habitualmente la reacción tiene lugar en un solvente inerte en la presencia de una base adecuada, incluyendo hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de sodio o carbonato de potasio, o una amina terciaria, tal como trietilamina o piridina.

Los solventes adecuados incluyen, pero en un sentido no limitativo, amidas, lactamas y ureas sustituidas tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, tetrametilurea, éteres cíclicos tales como dioxano, tetrahidrofurano, hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, así como terciaria aminas tales como trialquilaminas o piridinas, y mezclas de los mismos. La reacción del compuesto I, donde X es NH, con el compuesto R^x-Lg habitualmente tendrá lugar a temperaturas que varían en un rango entre 10 °C y 150 °C, dependiendo de la reactividad del compuesto R^x-Lg.

Los compuestos de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a, en donde X es O o S, se pueden preparar según la secuencia de reacción representada en el esquema 2, incluyendo una reacción de alquilación de un compuesto hidroxiarilo o mercaptoarilo IIa con el compuesto hetarilo IIIa.

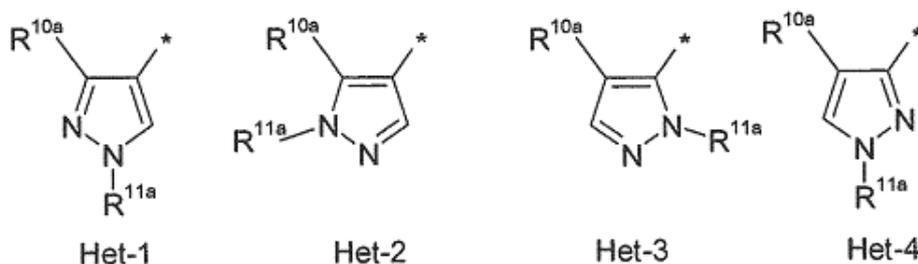
Esquema 2:



Y = enlace químico

A = CR^aR^b

Het = Het-1, Het-2, Het-3 o Het-4



* indica el punto de unión a la porción Y

I = la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a'

En el esquema 2, las variables Het, Ar, X, A, R¹, R² y R³ son como se definieron previamente. Lg es un grupo nucleofílicamente reemplazable, incluyendo halógeno, en particular bromo o yodo, y O-S(O)₂R, siendo R un grupo alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o fenilo, que puede sustituirse por alquilo C₁-C₆ o halógeno.

La reacción del compuesto IIa con el compuesto IIIa puede efectuarse usando técnicas estándar de alquilación. Habitualmente la reacción tiene lugar en un solvente inerte, opcionalmente en la presencia de una base adecuada, incluyendo hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de sodio o carbonato de potasio, o una amina terciaria, tal como trietilamina o piridina.

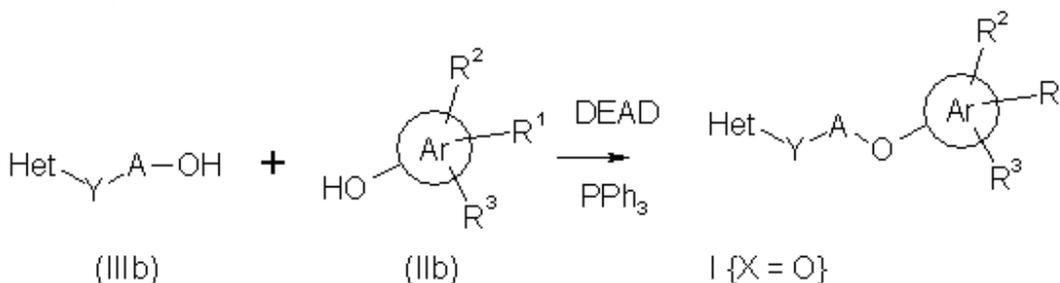
Los solventes adecuados incluyen, pero en un sentido no limitativo, amidas, lactamas y ureas sustituidas tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, tetrametilurea, éteres cíclicos tales como dioxano, tetrahydrofurano, hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, así como terciaria aminas tales como trialkilaminas o piridinas, y mezclas de los mismos.

5 La reacción del compuesto IIa con el compuesto IIIa habitualmente tendrá lugar a temperaturas que varían en un rango entre 10 °C y 150 °C, dependiendo de la reactividad del grupo saliente Lg.

10 La reacción representada en el esquema 2 también se puede aplicar a la preparación de los compuestos de fórmulas Ia.1.a', Ia.2.a', Ia.3.a' o Ia.4.a', donde X es NH, NR^x o NH-C(O), comenzando a partir de compuestos IIa, donde HX' es NH₂, NHR^x. La reacción es particularmente adecuada para la preparación de compuestos de fórmulas Ia.1.a', Ia.2.a', Ia.3.a' o Ia.4.a', donde X es NR^x, donde R^x es en particular un radical C(=O)-R^{x1}, C(=O)-OR^{x2}, C(=O)NR^{x3}R^{x4}, S(O)₂R^{x5} o S(O)₂NR^{x3}R^{x4}.

15 Los compuestos de fórmulas Ia.1.a', Ia.2.a', Ia.3.a' o Ia.4.a', donde X es O, también se pueden preparar por condensación de los alcoholes IIIb y alcoholes aromáticos IIb en la presencia de ésteres de azodicarboxilato tal como azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o azodicarboxilato de di-t-butilo y triarilfosfinas, tal como trifenilfosfina, como se indica en el esquema 3 por analogía con la reacción de Mitsunobu.

Esquema 3:



20 El compuesto de fórmulas Ia.1.a', Ia.2.a', Ia.3.a' o Ia.4.a', obtenido a partir de las reacciones que se describen en el presente documento, se puede aislar y purificar empleando técnicas estándar tales como extracción con solvente, cromatografía, cristalización, destilación y semejantes.

25 La utilidad de los compuestos de acuerdo con la presente invención como moduladores de la actividad del receptor de glutamato metabotrópico, en particular la actividad de mGlu2, se puede demostrar mediante la metodología conocida en la técnica. Los compuestos de la presente invención se pueden evaluar, por ejemplo, evaluando las concentraciones intracelulares de Ca²⁺ en las células expresan de forma permanente al receptor mGlu humano, al transportador de glutamato de rata rGLAST y la subunidad Galpha16 del complejo de la Proteína G bajo condiciones estándar en un lector de placas para imágenes fluorométricas (FLIPR, Molecular Devices, Union City, CA 94587, EE.UU.) mediante medición de la respuesta de las células a un compuesto de prueba en la ausencia o presencia de glutamato. El ensayo FLIPR es un ensayo funcional común para monitorear los receptores acoplados a Galphaq nativos o recombinantes, y los receptores nativos o recombinantes que normalmente están ligados a otras cascadas de señalización de la Proteína G, que se acoplan a calcio por co-expresión de una subunidad alfa de una Proteína G promiscua o quimérica. En el ensayo se mide el incremento de calcio intracelular utilizando para ello un colorante fluorescente dependiente de calcio (por ejemplo Fluo-4 AM) en el instrumento FLIPR.

40 A los efectos del presente estudio, se puede generar una línea celular que expresa de forma permanente un receptor mGlu humano, tal como el receptor mGlu2, el transportador de glutamato de rata rGLAST y el GalphaG16 por transfección como se describe en los ejemplos. Para la selección de un clon de células adecuado y también las subsiguientes mediciones, se plaquearán las células del clon seleccionado sobre placas de múltiples cavidades adecuadas en un medio adecuado (por ejemplo DMEM Glutamax (GIBCO N° 21885-025) / FCS dializado al 10 %). Las células se pueden seleccionar mediante tratamiento con gentamicina como se describe en los ejemplos. Las células se cargan luego con un colorante de fluorescencia sensible a Ca²⁺ adecuado, por ejemplo con Fluo-4 AM 2 μM (Molecular Probes, F14201). A continuación, las células se lavarán con una solución amortiguadora adecuada (por ejemplo HEPES) y las placas así tratadas se medirán en un lector de placas para imágenes fluorométricas (por ejemplo FLIPR, Molecular Devices, Union City, CA 94587, EE.UU.).

50 Los compuestos de la presente invención fueron evaluados en el ensayo FLIPR descrito previamente usando el clon de células seleccionado. Los niveles incrementados de calcio intracelular fueron cuantificados después de agregar el compuesto de prueba (agonismo), así como después de agregar una concentración submáxima de glutamato (potenciación).

Para la determinación del efecto del compuesto de prueba por sí mismo (agonismo) o por incremento de la respuesta a una concentración submáxima (por ejemplo 1 μM) de glutamato (potenciación), se determina la señal resultante por sustracción de la fluorescencia basal a partir de la altura del pico fluorescente máximo de la respuesta respectiva. En el instrumento FLIPR el compuesto es introducido en la celda y se cuantifica su respuesta de fluorescencia con dicho instrumento FLIPR (agonismo). La concentración a la cual el compuesto ejerce la mitad de su efecto máximo se conoce como la 'concentración 50 efectiva' o 'CE₅₀'. El efecto máximo inducido por la sustancia de prueba se normaliza con respecto al efecto máximo ejercido por glutamato 100 μM (definido en 100 %).

Después de la adición del compuesto de prueba a la placa, se agregará una concentración submáxima de glutamato (por ejemplo glutamato 1 μM). Un potenciador aumenta la respuesta del receptor al glutamato. Se cuantifica la respuesta al glutamato en la presencia del compuesto de prueba. La concentración a la cual el compuesto de prueba puede ejercer la mitad de su máximo efecto de potenciación al glutamato se denomina 'CE₅₀'. La respuesta máxima a la concentración submáxima de glutamato (por ejemplo glutamato 1 micromolar) en la presencia del compuesto de prueba se normaliza con respecto al efecto máximo ejercido por glutamato 100 micromolar (definido en 100 %). Se aplica luego el ajuste a la curva de cuadrados mínimos con una ecuación de cuatro parámetros a la curva dosis-respuesta resultante para determinar los valores de CE₅₀ resultantes (Graph Pad Prism).

También se plaqueó una línea celular control, de células HEK293 que expresan de forma permanente rGLAST y Galpha16, en una placa de múltiples cavidades para efectuar una prueba paralela con el fin de verificar la especificidad del compuesto de prueba por el agonismo o la potenciación del receptor mGlu2.

Los compuestos de la invención se pueden caracterizar además por medición de su eficacia y potencia para inhibir los niveles de AMPc inducidos por forskolina en estas células por sí mismos (agonismo) o para potenciar el efecto del glutamato (potenciación). Se cuantificaron los niveles de AMP cíclico usando la tecnología Alpha Screen (Perkin Elmer Life y Analytical Sciences, 710 Bridgepot Avenue, Shelton, CT, EE.UU.) según la descripción del proveedor para determinar los efectos de los receptores acoplados a Galphai.

La concentración a la cual el compuesto ejerce la mitad de su efecto máximo se conoce como la 'concentración 50 efectiva' o 'CE₅₀'. El efecto máximo inducido por la sustancia de prueba se normaliza con respecto al efecto máximo ejercido por glutamato 100 μM (100 %). Se aplica luego el ajuste a la curva de cuadrados mínimos con una ecuación de cuatro parámetros a la curva dosis-respuesta resultante para determinar los valores de CE₅₀ resultantes (Graph Pad Prism).

En particular, los compuestos de los siguientes ejemplos tenían actividad para potenciar el receptor mGlu2 en los ensayos mencionados precedentemente, en general con un valor de CE₅₀ de no más de 10 μM aproximadamente. Los compuestos preferidos en la presente invención tenían actividad para potenciar al receptor mGlu2 en los ensayos mencionados precedentemente con un valor de CE₅₀ menor que 1 μM , en particular menor que 0,5 μM , más preferentemente de a lo sumo 0,2 μM , de a los sumo 0,1 μM . Dicho resultado es indicativo de la actividad intrínseca de los compuestos utilizados como moduladores positivos de la actividad del receptor mGlu2.

Como se indicó previamente, los compuestos de la presente invención son moduladores positivos de la función del receptor de glutamato metabotrópico (mGluR), en particular son moduladores positivos de los receptores mGlu2. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato, incluyendo una o más de las siguientes condiciones o enfermedades: trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como déficit cerebral posterior a una cirugía e injerto de derivación [bypass] cardíaca, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, lesión de la médula espinal, lesiones en la cabeza, hipoxia perinatal, paro cardíaco, daño neuronal por hipoglucemia, demencia (incluyendo demencia inducida por SIDA), mal de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, daño ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, mal de Parkinson idiopático e inducido por drogas, espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad muscular incluyendo temblores, epilepsia, convulsiones, migraña (incluyendo cefalea por migraña), incontinencia urinaria, trastornos asociados con tolerancia a sustancias, trastornos asociados con la abstinencia de sustancias (incluyendo sustancias como opiáceos, nicotina, productos derivados del tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, y trastorno obsesivo-compulsivo), trastornos del estado de ánimo (incluyendo depresión, manía, trastornos bipolares), neuralgia trigeminal, pérdidas de audición, tinnitus, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, dolor (incluyendo estados de dolor agudos y crónicos, dolor severo, dolor intratable, dolor neuropático y dolor postraumático), disquinesia tardía, trastornos del sueño (incluyendo narcolepsia), trastorno de hiperactividad con déficit de atención y trastorno del comportamiento.

Entre los trastornos mencionados, el tratamiento de esquizofrenia, ansiedad, depresión, trastornos relacionados con sustancias, migraña y epilepsia son de particular importancia.

Por ello, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de un trastorno médico, seleccionado entre los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con disfunción del glutamato, donde dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente invención a un sujeto que lo

necesita.

Los compuestos de la presente invención muestran con frecuencia afinidad por el receptor de serotonina 5HT_{2A}. En particular los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor de serotonina 5HT_{2A}. Los compuestos preferidos de la presente invención tienen constantes de unión Ki(5HT_{2A}) inferiores a 1 µM, en particular de a lo sumo 0,5 µM, más preferentemente de a lo sumo 250 nM o en especial de a lo sumo 100 nM. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son de particular utilidad para tratar los trastornos mencionados, en particular trastornos psiquiátricos, tales como esquizofrenia, psicosis, trastornos cognitivos, abuso de drogas (es decir, los trastornos asociados con la tolerancia a sustancias, trastornos asociados con abstinencia de sustancias (incluyendo, sustancias tales como opiáceos, nicotina, productos de tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno obsesivo compulsivo). La afinidad por el receptor 5HT_{2A} así como la acción antagonista pueden determinarse mediante técnicas de examen de rutina, con las cuales está familiarizado el especialista (por revisiones sobre el tema véase, por ejemplo, D. E. Nichols, *Hallocinogens*, en *Pharmacology & Therapeutics* 101 (2004) 131-181, J.A. Lieberman *et al.* *Biol. Psychiatry* 44 (1998) 1099-1117, S. Miyamoto *et al.*, *Mol. Psychiatry* 10 (2005), 79-104).

El sujeto tratado con los métodos de la presente es en general un mamífero, preferentemente un ser humano, masculino o femenino, en quien se desea una potenciación de la actividad del receptor de glutamato metabotrópico. La expresión "cantidad eficaz para uso terapéutico" se refiere a la cantidad del compuesto objeto que generará una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o humano buscado por el investigador, el veterinario, el médico clínico u otro médico. Se considera que el especialista en la técnica puede afectar los trastornos neurológicos y psiquiátricos mediante el tratamiento de un paciente afectado con los trastornos o mediante un tratamiento profiláctico de un paciente afectado por los trastornos, con una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención. Según se usa en el presente documento, los términos "tratamiento" y "tratar" se refieren a todos los procesos donde puede haber un retardo, una interrupción, un arresto, control o detención del progreso de los trastornos neurológicos y psiquiátricos que se describen en la presente, pero no indica necesariamente la eliminación total de todos los síntomas del trastorno, así como la terapia profiláctica de las condiciones mencionadas, en particular en un paciente predispuesto a sufrir dicha enfermedad o trastorno. El término "composición" según se utiliza en la presente pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Dicho término, con relación a una composición farmacéutica, abarca un producto que comprende a uno o más ingredientes activos, y uno o más ingredientes inertes que conforman al vehículo, así como cualquier producto que resultara, directamente o indirectamente, de la combinación, fonación de complejos o agregación de cualesquiera dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición elaborada por mezclado de un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no debe ser nocivo para el receptor de la misma.

Los términos "administración de" y/o "administrar" un compuesto deben interpretarse en el sentido de proveer un compuesto de la invención o una prodroga de un compuesto de la invención a un individuo que necesita del tratamiento.

Una realización preferida de la presente invención provee un método de tratamiento de esquizofrenia, que comprende: administrarle a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a' y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización preferida, la presente invención provee un método para prevenir o tratar la ansiedad, que comprende: administrarle a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a' y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los trastornos de ansiedad particularmente preferidos son trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno obsesivo compulsivo.

En otra realización preferida la presente invención provee un método de tratamiento de los trastornos relacionados con sustancias, que comprende: administrarle a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a' y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización preferida la presente invención provee un método de tratamiento de migraña, que comprende: administrarle a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a' y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En aún otra realización preferida la presente invención provee un método de tratamiento de epilepsia, que comprende: administrarle a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a' y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Entre los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato que son tratados de acuerdo con la presente invención, se prefiere particularmente el tratamiento de esquizofrenia, ansiedad, depresión, migraña, trastornos relacionados con sustancias, en especial dependencia de sustancias, tolerancia a sustancias, abstinencia por sustancias y epilepsia. Los trastornos de ansiedad particularmente preferidos son trastorno de

ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno obsesivo compulsivo.

Por consiguiente, en una realización preferida, la presente invención provee un método de tratamiento de esquizofrenia, que comprende: administrarle a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a' y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Actualmente, la cuarta edición del manual Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), provee una herramienta de diagnóstico que incluye esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. Los mismos incluyen: trastornos que tienen a los síntomas psicóticos como característica definitoria. El término psicótico se refiere a delirios, alucinaciones prominentes, habla desorganizada, comportamiento desorganizado o catatónico. El trastorno incluye: esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica, no diferenciada y residual, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una condición médica general, trastorno psicótico inducido por sustancias y trastorno psicótico no especificado de otra manera. El especialista comprenderá que existen nomenclaturas alternativas, nosologías y sistemas de clasificación para trastornos neurológicos y psiquiátricos, y en particular esquizofrenia, y que estos sistemas evolucionan con el avance de las ciencias médicas. Por consiguiente, el término "esquizofrenia" pretende incluir trastornos similares que se describe en otras fuentes de diagnóstico.

En otra realización preferida la presente invención provee un método de tratamiento de ansiedad, que comprende: administrarle a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a' y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Actualmente, la cuarta edición del manual Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), provee una herramienta de diagnóstico que incluye ansiedad y trastornos relacionados. Los mismos incluyen: trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debido a una condición médica general, trastorno de ansiedad inducida por sustancias y trastorno de ansiedad no especificado de otra manera. Según se usa en el presente documento, el término "ansiedad" incluye el tratamiento de aquellos trastornos de ansiedad y trastornos relacionados que se describen en el DSM-IV. El especialista comprenderá que existen nomenclaturas alternativas, nosologías y sistemas de clasificación para trastornos neurológicos y psiquiátricos, y en particular ansiedad, y que estos sistemas evolucionan a medida que avanzan las ciencias médicas. Por consiguiente, el término "ansiedad" pretende incluir trastornos similares que se describe en otras fuentes de diagnóstico.

En otra realización preferida la presente invención provee un método de tratamiento de depresión, que comprende: administrarle a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a' y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Actualmente, la cuarta edición del manual Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), provee una herramienta de diagnóstico que incluye depresión y trastornos relacionados. Los trastornos depresivos incluyen, por ejemplo, trastorno depresivo mayor recurrente o episódico simple, y trastornos distímicos, neurosis depresiva y depresión neurótica; depresión melancólica incluyendo anorexia, pérdida de peso, insomnio y despertar temprano por la mañana, y retardo psicomotor; depresión atípica (o depresión reactiva) incluyendo incremento del apetito, hipersomnio, agitación o irritabilidad psicomotora, ansiedad y fobias; trastorno afectivo estacional; o trastornos bipolares o depresión maníaca, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico. Según se usa en el presente documento el término "depresión" incluye el tratamiento de aquellos trastornos de depresión y trastornos relacionados que se describen en el DSM-IV.

En otra realización preferida, la presente invención provee un método de tratamiento de los trastornos relacionados con sustancias, en especial la dependencia de sustancias, el abuso de sustancias, la tolerancia de sustancias y la abstinencia de sustancias, que comprende: administrarle a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a' y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Actualmente, la cuarta edición del manual Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), provee una herramienta de diagnóstico que incluye los trastornos relacionados con la ingesta de una droga de abuso (incluyendo alcohol), con los efectos secundarios de una medicación y con la exposición a toxinas. Las sustancias incluyen alcohol, amfetamina y, simpaticomiméticos de acción similar, cafeína, marihuana, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opioides, fenciclidina (PCP) o arilciclohexilaminas de acción similar, y sedantes, hipnóticos o ansiolíticos. También se incluye la dependencia de múltiples sustancias y otros trastornos relacionados con sustancias desconocidas. El especialista comprenderá que existen nomenclaturas alternativas, nosologías y sistemas de clasificación para trastornos neurológicos y psiquiátricos, y trastornos relacionados con sustancias particulares, y que estos sistemas evolucionan a medida que avanzan las ciencias médicas. Por consiguiente, la expresión "trastorno relacionado con sustancias" pretende incluir trastornos similares que se describen en otras fuentes de diagnóstico.

En otra realización preferida la presente invención provee un método de tratamiento de migraña, que comprende: administrarle a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a' y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una de las fuentes disponibles de herramientas de diagnóstico, Dorland's Medical Dictionary (23a Ed., 1982, W. B. Saunders Company, Filadelfia, PA),

la migraña se define como un síntoma complejo de cefaleas periódicas, habitualmente temporal y unilateral, a menudo con irritabilidad, náuseas, vómitos, constipación o diarrea y fotofobia. Según se usa en el presente documento el término "migraña" incluye estas cefaleas periódicas, tanto temporales como unilaterales, la irritabilidad asociada, náuseas, vómitos, constipación o diarrea, fotofobia y otros síntomas asociados. El especialista comprenderá que existen nomenclaturas alternativas, nosologías y sistemas de clasificación para trastornos neurológicos y psiquiátricos, e incluyendo migraña, y que estos sistemas evolucionan a medida que avanzan las ciencias médicas.

En otra realización preferida la presente invención provee un método de tratamiento de epilepsia, que comprende: administrarle a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a' y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Actualmente, existen diversos tipos y subtipos de crisis asociadas con la epilepsia, incluyendo idiopático, sintomático y criptogénico. Estas crisis epilépticas pueden ser focales (parciales) o generalizadas. También pueden ser simples o complejos. La epilepsia está descrita en la técnica, tal como en *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Ed. por Jerome Engel, Jr. y Timothy A. Pedley (Lippincott-Raven, Filadelfia, 1997). Actualmente, la International Classification of Diseases, Novena Revisión, (ICD-9) provee una herramienta de diagnóstico que incluye epilepsia y trastornos relacionados. Los mismos incluyen: epilepsia no convulsiva generalizada, epilepsia convulsiva generalizada, status epiléptico de petit mal, status epiléptico de grand mal, epilepsia parcial con deterioro de conciencia, epilepsia parcial sin deterioro de conciencia, espasmos infantiles, epilepsia parcial continua, otras formas de epilepsia, epilepsia, no especificada, NOS. Según se usa en el presente documento, el término "epilepsia" incluye todos estos tipos y subtipos. El especialista comprenderá que existen nomenclaturas alternativas, nosologías y sistemas de clasificación para trastornos neurológicos y psiquiátricos, e incluyendo epilepsia, y que estos sistemas evolucionan a medida que avanzan las ciencias médicas.

En el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de las condiciones que requieren de la potenciación de la actividad del receptor de glutamato metabotrópico, un nivel de dosificación apropiado en general comprenderá entre aproximadamente 0,01 y 500 mg por kg de peso corporal del paciente por día, que puede ser administrado en una sola dosis o en múltiples dosis. Preferentemente, el nivel de dosificación comprenderá entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 250 mg/kg por día; más preferentemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 100 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado comprende entre aproximadamente 0,01 y 250 mg/kg por día, entre aproximadamente 0,05 y 100 mg/kg por día o entre aproximadamente 0,1 y 50 mg/kg por día. Dentro de este rango, la dosificación puede comprender entre 0,05 y 0,5, entre 0,5 y 5 o entre 5 y 50 mg/kg por día. Para una administración por vía oral, las composiciones se proveen preferentemente en la forma de tabletas que contienen entre 1,0 y 1000 miligramos del ingrediente activo, en particular, 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 y 1000,0 miligramos de ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación del paciente a tratar. Los compuestos se pueden administrar según un régimen de 1 a 4 veces por día, preferentemente una vez o dos veces por día. Al tratar, prevenir, controlar, mejorar o reducir el riesgo de los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato u otras enfermedades para las cuales los compuestos de la presente invención son indicados, en general se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención son administrados a una dosificación diaria de entre aproximadamente 0,1 miligramos y aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del animal, preferentemente administrada como una sola dosis diaria o en dosis divididas dos a seis veces por día, o en una forma de liberación sostenida. Para la mayoría de los grandes mamíferos, la dosificación diaria total comprende entre aproximadamente 1,0 miligramos y aproximadamente 1000 miligramos, preferentemente entre aproximadamente 1 miligramo y aproximadamente 50 miligramos, en el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total comprenderá en general entre aproximadamente 7 miligramos y aproximadamente 350 miligramos. Es posible ajustar este régimen de dosificación para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Se debe tener en cuenta, no obstante, que el nivel de dosis y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente particular puede variar y dependerá de diversos factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la extensión de la acción de dicho compuesto, de la edad, peso corporal, estado de salud general, género, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de drogas, la severidad de la afección particular y el huésped bajo terapia.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son de utilidad además en un método de prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y condiciones mencionadas precedentemente, en combinación con otros agentes, incluyendo un agonista de mGluR.

La expresión "cantidad potenciada" se refiere a una cantidad de un agonista de mGluR, es decir, la dosificación de agonista que sea eficaz en el tratamiento de los trastornos neurológicos y psiquiátricos que se describen en la presente cuando es administrada en combinación con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. Se espera que la cantidad potenciada sea menor que la cantidad necesaria para proporcionar el mismo efecto cuando el agonista de mGluR se administra sin una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.

El médico a cargo podrá determinar fácilmente la cantidad potenciada, como un especialista en la técnica, mediante el uso de técnicas convencionales y observación de los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. Para determinar la cantidad potenciada, la dosis de un agonista mGluR que será administrada en combinación con un

compuesto de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a', el médico a cargo tendrá en cuenta numerosos factores, incluyendo, pero en un sentido no limitativo: el agonista de mGluR seleccionado para ser administrado, incluyendo su potencia y selectividad; el compuesto de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a' que será coadministrado; la especie de mamífero; su tamaño, edad y estado de salud general; el trastorno específico involucrado; el grado de compromiso o la severidad del trastorno; la respuesta del paciente individual; los modos de administración; las características de biodisponibilidad de las preparaciones administradas; los regímenes de dosis seleccionados; el uso de otra medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

Se espera que la cantidad potenciada de un agonista mGluR que será administrada en combinación con una cantidad eficaz de un compuesto de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a' varíe entre aproximadamente 0,1 miligramos por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/día) y aproximadamente 100 mg/kg/día y se espera que sea menor que la cantidad requerida para proveer el mismo efecto cuando es administrada sin una cantidad eficaz de un compuesto de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a'. Las cantidades preferidas de un agonista de mGlu co-administrado pueden ser determinadas por el especialista en la técnica. Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con una o más drogas adicionales en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o condiciones para las cuales los compuestos de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a' o las otras drogas pueden ser de utilidad, donde la combinación de drogas es más segura o más eficaz que cualquiera de las drogas por separado. Dichas otras drogas se pueden administrar, por una ruta y en la cantidad usada comúnmente para ello, simultáneamente o sucesivamente con un compuesto de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a'. Cuando se usa un compuesto de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a' se usa conjuntamente con una o más drogas adicionales, se prefiere una composición farmacéutica en una forma de dosificación unitaria que contiene a dichas otras drogas y el compuesto de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a'. Sin embargo, la terapia combinada también puede incluir terapias en donde se administra el compuesto las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a' y una o más drogas adicionales según programas superpuestos diferentes. También se contempla que cuando se usa en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales, los compuestos de la presente invención y los otros ingredientes activos se pueden usar a dosis más bajas que cuando cada uno se usa por separado. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que contienen uno o más ingredientes activos adicionales, además de un compuesto de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a'. Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención no sólo con un compuesto activo adicional, sino también con dos o más compuestos activos adicionales.

Asimismo, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otras drogas que se usan en la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades o condiciones para las cuales los compuestos de la presente invención son de utilidad. Dichas otras drogas se pueden administrar, por una ruta y en una cantidad usada comúnmente para ello, simultáneamente o sucesivamente con un compuesto de la presente invención. Cuando se usa un compuesto de la presente invención junto con una o más drogas adicionales, se prefiere una composición farmacéutica que contiene a dichas drogas adicionales además del compuesto de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que también contienen uno o más ingredientes activos adicionales, además de un compuesto de la presente invención.

La relación ponderal entre el compuesto de la presente invención y el segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. En general, se usará una dosis eficaz de cada uno. Así, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de la presente invención con otro agente, la relación ponderal entre el compuesto de la presente invención y el otro agente en general varía en un rango entre aproximadamente 1000:1 y aproximadamente 1:1000, preferentemente entre aproximadamente 200:1 y aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos en general se encuentra asimismo dentro del rango mencionado precedentemente, pero en cada caso, se debería usar una dosis eficaz de cada ingrediente activo. En dichas combinaciones el compuesto de la presente invención y otros agentes activos pueden administrarse por separado o juntos. Además, la administración de un elemento puede ser previa, concurrente con o subsiguiente a la administración de otro(s) agente(s).

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por las rutas convencionales de administración, incluyendo las rutas de administración parenteral (por ejemplo, inyección intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal o por infusión, inyección subcutánea o implante), por inhalación de un atomizador, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular solos o junto con otros compuestos activos, en formulaciones de dosificación unitaria adecuadas que contienen los excipientes farmacéuticos convencionales no tóxicos. Los excipientes pueden ser materiales sólidos, semisólidos o líquidos que sirven como transportadores, vehículos o medios para el compuesto activo. Los excipientes apropiados se enumeran en las monografías de especialistas en medicina. Además, las formulaciones pueden comprender vehículos farmacéuticamente aceptables o sustancias auxiliares comunes, tales como deslizantes; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; conservantes; antioxidantes; antiirritantes; agentes quelantes; auxiliares de recubrimiento; estabilizadores de emulsión; formadores de película; formadores de gel; agentes enmascaradores de olor; correctores del sabor; resinas; hidrocoloides; solventes; solubilizantes; agentes neutralizadores; aceleradores de la difusión; pigmentos; compuestos de amonio cuaternario; agentes para agregar grasa nuevamente o agregar grasa

5 en exceso; materiales en bruto para ungüentos, cremas o aceites; derivados de silicona; auxiliares de dispersión; estabilizadores; esterilizantes; bases para supositorios; auxiliares para tabletas, tales como aglutinantes, rellenos, deslizantes, desintegrantes o recubrimientos; propelentes; agentes desecantes; opacantes; espesantes; ceras; plastificantes y aceites minerales blancos. En este aspecto, una formulación se basa en el conocimiento especializado, como se describe, por ejemplo, en Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Encyclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and related fields], 4ª edición, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996.

10 Los ejemplos de formulaciones farmacéuticas apropiadas son las formas medicinales sólidas, tales como los polvos, los gránulos, las tabletas, en particular, las tabletas recubiertas con películas, las pastillas, los sachés, los comprimidos, las tabletas recubiertas con azúcar, las cápsulas, tales como las cápsulas de gelatina duras y las cápsulas de gelatina blandas, los supositorios o las formas medicinales vaginales, las formas medicinales semisólidas, tales como los ungüentos, las cremas, los hidrogeles, las pastas o los yesos, y también las formas medicinales líquidas, tales como las soluciones, las emulsiones, en particular las emulsiones de aceite en agua, las suspensiones, por ejemplo, las lociones, las preparaciones para inyección y las preparaciones para infusión, y las gotas para los ojos y los oídos. También se pueden usar dispositivos de liberación implantados para administrar los inhibidores de acuerdo con la invención. Además, también es posible usar liposomas o microesferas.

20 Al producir las composiciones, los compuestos de acuerdo con la invención se mezclan o se diluyen opcionalmente con uno o más excipientes.

Los siguientes ejemplos se ofrecen a efectos de una ilustración adicional de la presente invención.

25 Ejemplos de Preparación

Las abreviaturas utilizadas en los Ejemplos a continuación son: DCM diclorometano; DMA N,N-dimetilacetamida; DMSO dimetilsulfóxido; MeOH metanol; TFA ácido trifluoroacético; MP-CNBH₃ cianoborohidruro macroporoso

30 Ejemplo 1: 1-{4-[(Tiofen-3-ilmetil)amino]fenil}-butan-1-ona (no de acuerdo con la invención)

35 En un vial de 20 ml, a una solución de 1-(4-aminofenil)-butan-1-ona (19,64 mg, 0,1 mmol) en DCM/MeOH (0,7 ml) se agregó una solución de tiofen-3-carbaldehído (22,4 mg, 0,2 mmol) en DMA (0,8 ml). Se agregó una solución de ácido acético (18 mg, 0,3 mmol) en DCM/MeOH (0,7 ml), y luego se agregaron 160 mg de resina MP-CNBH₃ (3 eq.; subst. 2,25 mmoles/g). El vial se tapó y luego se calentó con agitación durante la noche a 55 °C. El progreso de la reacción se monitoreó por LC/MS. Una vez completa la reacción, la mezcla de la reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en 1:1 DMSO/MeOH. La purificación por HPLC en fase reversa (método TFA) dio el compuesto del título.

40 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 0,89 (t, 3 H), 1,53 - 1,63 (m, 2 H), 2,78 (t, 2 H), 4,31 - 4,37 (m, 2 H), 6,63 - 6,67 (m, 2 H), 7,09 (dd, 1 H), 7,31 - 7,37 (m, 1 H), 7,45 - 7,49 (m, 1 H), 7,69 - 7,75 (m, 2 H); MS (ESI) ión positivo 260 (M+H)⁺; ión negativo 258 (M-H)⁻.

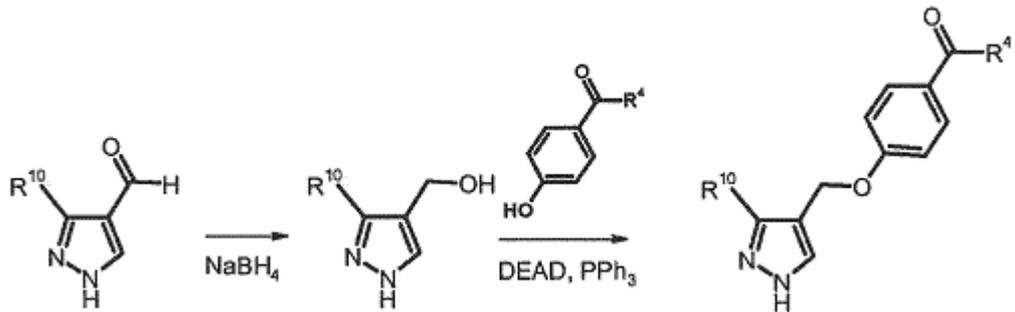
45 Ejemplo 4: 1-(4-{[5-(4-Clorofenil)furan-2-ilmetil]amino}fenil)butan-1-ona (no de acuerdo con la invención)

45 Siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, pero utilizando 5-(4-clorofenil)furan-2-carbaldehído en lugar de tiofen-3-carbaldehído, se preparó el compuesto del título.

50 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 0,90 (t, 3 H), 1,48 - 1,65 (m, 2 H), 2,80 (t, 2 H), 4,36 - 4,44 (m, 2 H), 6,46 (d, 1 H), 6,67 - 6,82 (m, 2 H), 6,90 (d, 1 H), 7,41 - 7,50 (m, 2 H), 7,62 - 7,70 (m, 2 H), 7,73 - 7,79 (m, 2 H); MS (ESI) ión positivo 354 (M+H)⁺; ión negativo 352 (M-H)⁻.

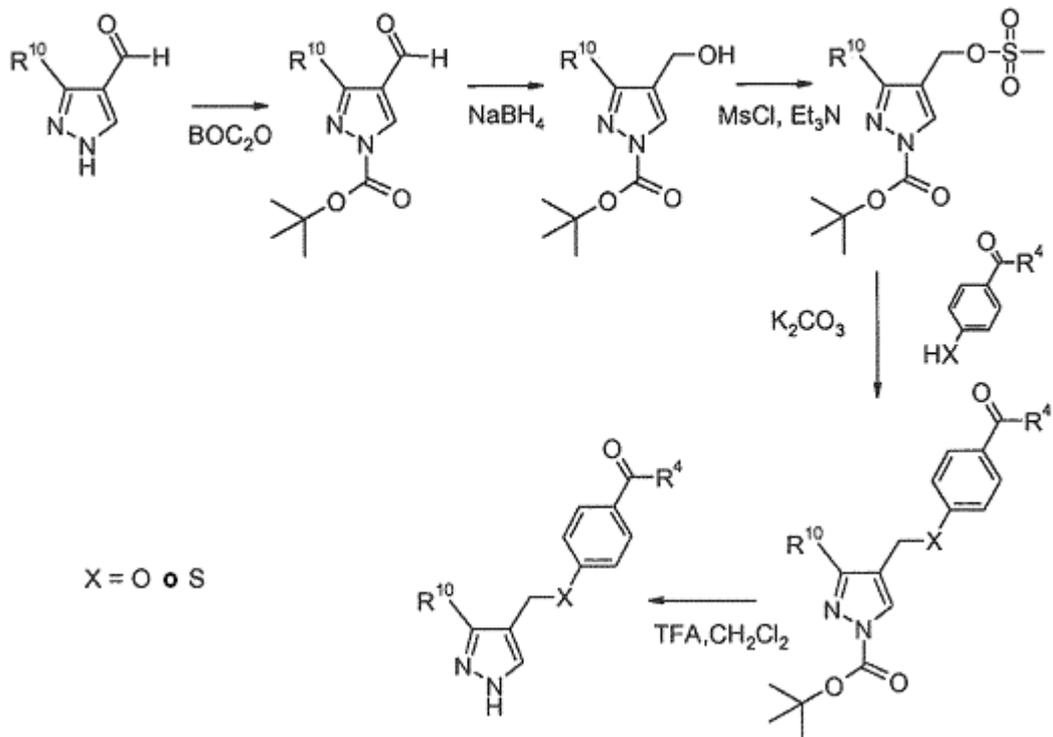
Los compuestos de los Ejemplos 483 - 499 se prepararon por los métodos descritos en los siguientes esquemas I, II y III:

Esquema I:



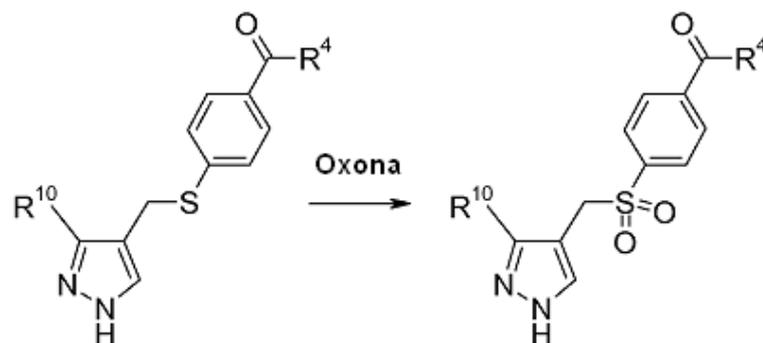
DEAD = Dietilazodicarboxilato
PPh₃: Trifenilfosfina

Esquema II:



X = O • S

Esquema III:



Ejemplo 483: 1-{4-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-fenil}-etanonaESI-MS: 361,10 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 8,05 (s ancho, 1H); 7,95 (m, 4H); 7,75 (m, 2H); 7,15 (d, 2H); 5,20 (s, 2H); 2,50 (s, 3H).**Ejemplo 484: 1-{3-Cloro-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-fenil}-etanona, ácido trifluoroacético**ESI-MS: 395,00 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 8,00 (s, 1H); 7,95 (m, 3H); 7,90 (d, 1H); 7,75 (d, 2H); 7,45 (d, 1H); 5,30 (s, 2H); 2,50 (s, 3H).**Ejemplo 485: 1-{2-Fluoro-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-fenil}-etanona, ácido acético**ESI-MS: 401,10 [M+Na]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 13,20 (s ancho, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,90 (d, 2H); 7,75 (m, 4H); 7,05 (d, 1H); 6,95 (d, 1H); 5,20 (m, 2H); 2,50 (s, 3H).**Ejemplo 486: 1-{3-Fluoro-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-fenil}-etanona, ácido trifluoroacético**ESI-MS: 379,15 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 8,00 (s, 1H); 7,90 (d, 2H); 7,75 (m, 3H); 7,70 (d, 1H); 7,45 (t, 1H); 5,25 (s, 2H); 2,50 (s, 3H).**Ejemplo 487: 1-{2-Metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-fenil}-etanona, ácido trifluoroacético**ESI-MS: 375,10 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 8,00 (s, 1H); 7,90 (d, 2H); 7,85 (d, 1H); 7,80 (d, 2H); 7,00 (d, 1H); 6,95 (s, 1H); 5,65 (s, 2H); 2,50 (s, 3H); 2,45 (s, 3H).**Ejemplo 488: 1-{3-Metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-fenil}-etanona, ácido trifluoroacético**ESI-MS: 375,10 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 8,00 (s, 1H); 7,95 (d, 2H); 7,80 (d, 1H); 7,75 (m, 3H); 7,25 (d, 1H); 5,25 (s, 2H); 2,50 (s, 3H); 2,10 (s, 3H).**Ejemplo 489: 1-{4-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-fenil}-propan-1-ona, ácido trifluoroacético**¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 8,00 (s, 1H); 7,95 (m, 4H); 7,75 (d, 2H); 7,15 (d, 2H); 5,20 (s, 2H); 2,95 (m, 2H); 1,05 (t, 3H).**Ejemplo 490: 1-{4-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-fenil}-pentan-1-ona, ácido trifluoroacético**ESI-MS: 403,20 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 13,20 (s ancho, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,95 (m, 3H); 7,85 (m, 1H); 7,65 (d, 2H); 7,15 (d, 2H); 5,20 (s, 2H); 2,95 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,35 (m, 2H); 0,90 (t, 3H).**Ejemplo 491: 1-{4-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-fenil}-hexan-1-ona, ácido trifluoroacético**ESI-MS: 417,20 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 8,00 (s, 1H); 7,95 (m, 4H); 7,80 (d, 2H); 7,15 (d, 2H); 5,20 (s, 2H); 2,90 (t, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,30 (m, 4H); 0,85 (t, 3H).**Ejemplo 492a: éster de terc-butilo del ácido 4-(4-butilil-fenilsulfanilmetil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol-1-carboxílico**ESI-MS: 405,10 [M+H-Boc]⁺**Ejemplo 492: 1-{4-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetilsulfanil]-fenil}-butan-1-ona, ácido trifluoroacético**ESI-MS: 405,10 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,95 (d, 2H); 7,85 (d, 2H); 7,80 (m, 3H); 7,40 (d, 2H); 4,40 (s, 2H); 2,95 (t, 2H); 1,60 (m, 2H); 0,90 (t, 3H).**Ejemplo 493: 1-{4-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetansulfonil]-fenil}-butan-1-ona, ácido trifluoroacético**ESI-MS: 437,10 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,90 (d, 2H); 7,65 (m, 3H); 7,60 (m, 4H); 4,75 (s, 2H); 2,95 (t, 2H); 1,65 (m, 2H); 0,95 (t, 3H).**Ejemplo 494: 1-{4-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-fenil}-butan-1-ona**ESI-MS: 389,10 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 13,20 (s ancho, 1H); 8,05 (s ancho, 1H); 7,95 (m, 4H); 7,75 (m, 2H); 7,15 (d, 2H); 5,20 (s, 2H); 2,90 (t, 2H); 1,60 (m, 2H); 0,90 (t, 3H).

Ejemplo 495a: éster de terc-butilo del ácido 4-(4-butiril-fenoximetil)-3-(4-fluorofenil)-pirazol-1-carboxílico
ESI-MS: 339,10 [M+H-Boc]⁺

Ejemplo 495: 1-{4-[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-fenil}-butan-1-ona, ácido trifluoroacético

ESI-MS: 339,10 [M+H]⁺
¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,95 (m, 3H); 7,75 (m, 2H); 7,25 (m, 2H); 7,15 (d, 2H); 5,15 (s, 2H); 2,95 (t, 2H); 1,65 (m, 2H); 0,90 (t, 3H).

Ejemplo 496: 1-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-fenil}-butan-1-ona, sal de ácido trifluoroacético

ESI-MS: 355,10 [M+H]⁺
¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 13,10 (s ancho, 1H); 8,05 (s ancho, 1H); 7,95 (d, 2H); 7,70 (m, 2H); 7,45 (m, 2H); 7,15 (d, 2H); 5,15 (s, 2H); 2,95 (t, 2H); 1,65 (m, 2H); 0,90 (t, 3H).

Ejemplo 497a: éster de terc-butilo del ácido 4-(4-butiril-fenoximetil)-3-(3-fluorofenil)-pirazol-1-carboxílico

ESI-MS: 339,10 [M+H-Boc]⁺

Ejemplo 497: 1-{4-[3-(3-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-fenil}-butan-1-ona, sal de ácido trifluoroacético

ESI-MS: 339,10 [M+H]⁺
¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 13,15 (s ancho, 1H); 8,05 (s ancho, 1H); 7,95 (d, 2H); 7,50 (m, 3H); 7,15 (m, 3H); 5,15 (s, 2H); 2,95 (t, 2H); 1,65 (m, 2H); 0,90 (t, 3H).

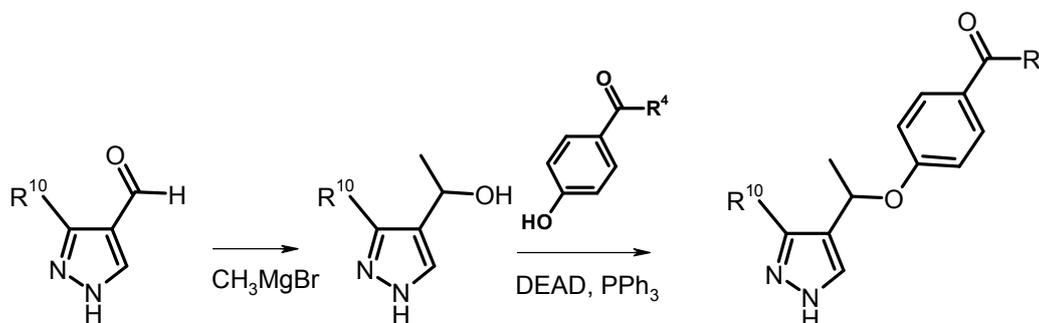
Ejemplo 498: 1-{4-[3-(3-Trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-fenil}-butan-1-ona

ESI-MS: 389,20 [M+H]⁺
¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 13,20 (s ancho, 1H); 8,10 (s ancho, 1H); 8,05 (m, 2H); 7,95 (d, 2H); 7,70 (m, 2H); 7,15 (d, 2H); 5,20 (s, 2H); 2,95 (t, 2H); 1,65 (m, 2H); 0,90 (t, 3H).

Ejemplo 499: 1-{4-[3-Fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-fenil}-butan-1-ona, ácido trifluoroacético

ESI-MS: 321,15 [M+H]⁺
¹H-RMN (400 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,95 (m, 3H); 7,70 (d, 2H); 7,45 (m, 2H); 7,35 (m, 1H); 7,15 (d, 2H); 5,15 (s, 2H); 2,95 (t, 2H); 1,65 (m, 2H); 0,90 (t, 3H).

El compuesto del Ejemplo 500 (no de acuerdo con la invención) se preparó por el método descrito en el siguiente esquema IV:

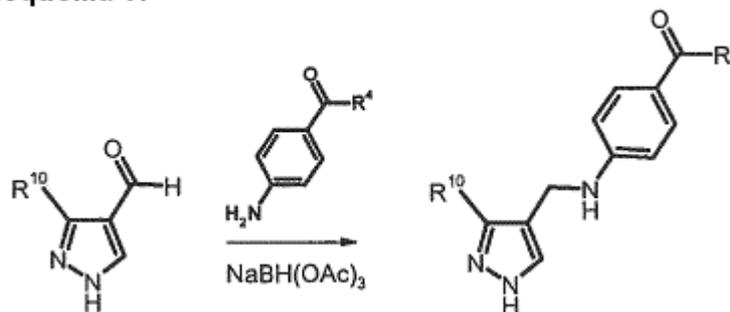


Ejemplo 500: 1-{4-[1-(3-Fenil-1H-pirazol-4-il)-etoxi]-fenil}-butan-1-ona

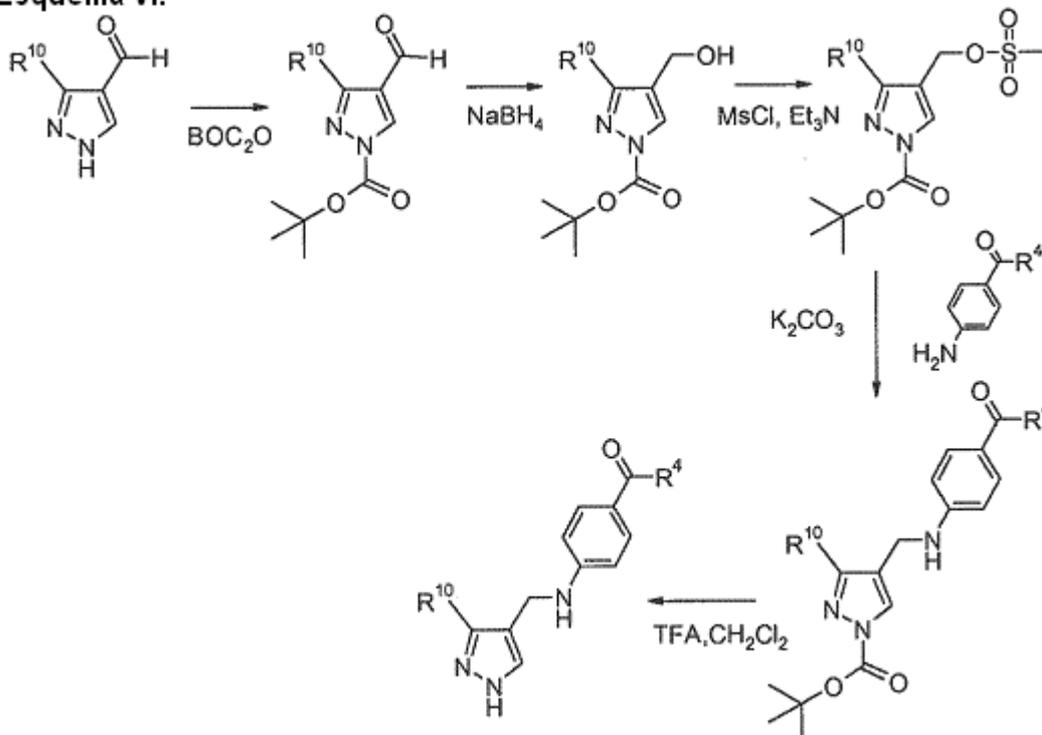
ESI-MS: 357,20 [M+Na]⁺
¹H-RMN (400 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 13,0 (s ancho, 1H); 7,85 (m, 2H); 7,70-7,30 (m, 6H); 6,95 (m, 2H); 5,70 (m, 1H); 2,90 (t, 2H); 1,60 (m, 5H); 0,90 (t, 3H).

Los compuestos de los Ejemplos 501 - 512 no de acuerdo con la invención se prepararon por los métodos descritos en los siguientes esquemas V y VI:

Esquema V:



Esquema VI:



5 **Ejemplo 501:** 1-(4-[[3-(4-Trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino]-fenil)-etanona

Ejemplo 502: 1-(3-Nitro-4-[[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino]-fenil)-etanona, ácido trifluoroacético

ESI-MS: 405,15 [M+H]⁺

10 ¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 8,70 (m, 1H); 8,60 (s, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,85 (d, 2H); 7,70 (m, 3H); 7,05 (d, 1H); 4,75 (m, 2H); 2,50 (s, 3H).

Ejemplo 502: 1-(3-[[3-(4-Trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino]-fenil)-etanona

ESI-MS: 361,00 [M+H]⁺

15 ¹H-RMN (400 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 13,05 (s ancho, 1H); 7,95 (m, 2H); 7,80 (m, 3H); 7,20 (m, 3H); 6,90 (d, 1H); 6,20 (m, 1H); 4,30 (m, 2H); 2,50 (s, 3H).

Ejemplo 503: 1-(3-[[3-(4-Trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino]-fenil)-butan-1-ona, ácido trifluoroacético

ESI-MS: 388,00 [M+H]⁺

20 ¹H-RMN (400 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,95 (d, 2H); 7,80 (m, 3H); 7,20 (m, 3H); 6,90 (d, 1H); 5,75 (s, 1H); 4,30 (s, 2H); 2,90 (t, 2H); 1,60 (m, 2H); 0,90 (t, 3H).

Ejemplo 504: Fenil-(4-[[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino]-fenil)-metanona

25 ESI-MS: 422,20 [M+H]⁺

¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,90 (d, 2H); 7,80 (s, 1H); 7,75 (d, 2H); 7,60 (m, 5H); 7,50 (m, 2H); 6,75 (d, 2H); 4,35 (s, 2H).

Ejemplo 505: 2,2-Dimetil-1-(4-{[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino}-fenil)-propan-1-ona, ácido trifluoroacético

ESI-MS: 402,20 [M+H]⁺

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7,85 (d, 2H); 7,75 (m, 2H); 7,70 (m, 3H); 6,60 (d, 2H); 4,40 (s, 2H); 1,40 (s, 9H).

Ejemplo 506: 2,2,2-Trifluoro-1-(4-{[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino}-fenil)-etanona, ácido trifluoroacético

ESI-MS: 414,10 [M+H]⁺

¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,90 (d, 2H); 7,70 (m, 6H); 6,70 (d, 2H); 4,45 (s, 2H).

Ejemplo 507: 1-{1-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-etanona, ácido trifluoroacético

ESI-MS: 386,10 [M+H]⁺

Ejemplo 508: 1-(4-{[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino}-fenil)-butan-1-ona

ESI-MS: 338,20 [M+H]⁺

¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 13,10 (s ancho, 1H); 7,70 (m, 5H); 7,30 (m, 2H); 6,85 (m, 1H); 6,65 (d, 2H); 4,25 (m, 2H); 2,80 (t, 2H); 1,60 (m, 2H); 0,90 (t, 3H).

Ejemplo 509: 1-(4-{[3-(3-Cloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino}-fenil)-butan-1-ona

ESI-MS: 354,15 [M+H]⁺

Ejemplo 510: 1-(4-{[3-(2-Cloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino}-fenil)-butan-1-ona, ácido trifluoroacético

ESI-MS: 354,10 [M+H]⁺

¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,70 (m, 3H); 7,60 (d, 1H); 7,45 (m, 3H); 6,55 (d, 2H); 4,05 (s, 2H); 2,75 (t, 2H); 1,60 (m, 2H); 0,90 (t, 3H).

Ejemplo 511: 1-(4-{[3-(3-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino}-fenil)-butan-1-ona

ESI-MS: 338,20 [M+H]⁺

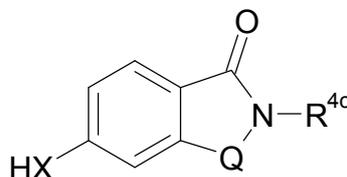
¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 13,10 (s ancho, 1H); 7,75 (m, 3H); 7,50 (m, 3H); 7,15 (t, 1H); 6,85 (s, 1H); 6,65 (d, 2H); 4,30 (m, 2H); 2,80 (t, 2H); 1,60 (m, 2H); 0,90 (t, 3H).

Ejemplo 512: 1-{4-[3-(3-Piridin-3-il)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino}-fenil}-butan-1-ona

ESI-MS: 321,10 [M+H]⁺

¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 8,85 (s, 1H); 8,55 (d, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,75 (d, 2H); 7,45 (m, 1H); 6,85 (m, 1H); 6,65 (d, 2H); 4,30 (m, 2H); 2,80 (t, 2H); 1,60 (m, 2H); 0,90 (t, 3H).

Los compuestos de los Ejemplos 531 - 590 se prepararon de manera análoga a los métodos descritos en I, II, V y VI partiendo de un carbaldehído heteroaromático adecuado y el compuesto de la siguiente fórmula, donde X es NH u O y R^{4c} y Q son como se definen en el presente documento:



Ejemplo 531a: éster de terc-butilo del ácido 4-(1-oxo-2-propil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-iloximetil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol-1-carboxílico

ESI-MS: 516,20 [M+H]⁺

Ejemplo 531: 2-Propil-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

ESI-MS: 416,35 [M+H]⁺

¹H-RMN (400 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 8,00 (s, 1H); 7,95 (d, 2H); 7,75 (d, 2H); 7,60 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 3,45 (t, 2H); 1,60 (m, 2H); 0,85 (t, 3H).

Ejemplo 532: 2-Propil-5-[3-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

ESI-MS: 416,20 [M+H]⁺

¹H-RMN (400 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 13,20 (s ancho, 1H); 8,10 (s, 1H); 8,05 (m, 2H); 7,70 (m, 2H); 7,60 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 3,45 (t, 2H); 1,60 (m, 2H); 0,85 (t, 3H).

- Ejemplo 533:** 5-[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético
ESI-MS: 366,20 [M+H]⁺
¹H-RMN (400 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,95 (s, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,55 (d, 1H); 7,25 (m, 3H); 7,10 (d, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 3,45 (t, 2H); 1,60 (m, 2H); 0,85 (t, 3H).
- Ejemplo 534:** 5-[3-(4-Cloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético
ESI-MS: 382,10 [M+H]⁺
¹H-RMN (400 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,95 (s, 1H); 7,70 (d, 2H); 7,60 (d, 1H); 7,50 (d, 2H); 7,25 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 3,45 (t, 2H); 1,60 (m, 2H); 0,85 (t, 3H).
- Ejemplo 535:** 5-[3-(3-Cloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético
ESI-MS: 382,20 [M+H]⁺
¹H-RMN (400 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 8,00 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,45 (t, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 3,45 (t, 2H); 1,60 (m, 2H); 0,85 (t, 3H).
- Ejemplo 536a:** éster de terc-butilo del ácido 3-(3-fluorofenil)-4-(1-oxo-2-propil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-iloimetil)-pirazol-1-carboxílico
ESI-MS: 466,20 [M+H]⁺
- Ejemplo 536:** 5-[3-(3-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona
ESI-MS: 366,10 [M+H]⁺
¹H-RMN (400 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 13,15 (s ancho, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,60 (m, 2H); 7,50 (m, 2H); 7,25 (s, 1H); 7,20 (t, 1H); 7,15 (d, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 3,45 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 0,85 (t, 3H).
- Ejemplo 537:** 5-(3-Fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético
ESI-MS: 348,20 [M+H]⁺
¹H-RMN (400 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,90 (s, 1H); 7,70 (d, 2H); 7,60 (d, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,35 (m, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 3,45 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 0,85 (t, 3H).
- Ejemplo 538:** 5-[3-(3-Trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético
ESI-MS: 470,10 [M+H]⁺
¹H-RMN (500 MHz, MeOD): δ [ppm] 8,05 (s, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,60 (t, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,50 (s, 2H); 3,85 (t, 2H); 2,60 (m, 2H).
- Ejemplo 539:** 5-[3-(4-Cloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético
ESI-MS: 436,10 [M+H]⁺
¹H-RMN (500 MHz, MeOD): δ [ppm] 7,85 (s, 1H); 7,65 (m, 3H); 7,40 (d, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 3,85 (t, 2H); 2,60 (m, 2H).
- Ejemplo 540:** 5-[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético
ESI-MS: 420,10 [M+H]⁺
¹H-RMN (500 MHz, MeOD): δ [ppm] 7,85 (s, 1H); 7,70 (m, 3H); 7,15 (m, 3H); 7,10 (d, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 3,85 (t, 2H); 2,60 (m, 2H).
- Ejemplo 541:** 5-[3-(3-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético
ESI-MS: 420,10 [M+H]⁺
¹H-RMN (500 MHz, MeOD): δ [ppm] 7,85 (s, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,20 (s, 1H); 7,10 (m, 2H); 5,15 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 3,85 (t, 2H); 2,60 (m, 2H).
- Ejemplo 542:** 5-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético
ESI-MS: 470,10 [M+H]⁺
¹H-RMN (400 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 8,05 (s, 1H); 7,95 (d, 2H); 7,80 (d, 2H); 7,60 (d, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 3,75 (m, 2H); 2,65 (m, 2H).
- Ejemplo 543:** 5-(3-Fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético
ESI-MS: 402,10 [M+H]⁺
¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,95 (s ancho, 1H); 7,70 (d, 2H); 7,60 (d, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,35 (m, 1H);

7,25 (d, 1H); 7,15 (m, 2H); 5,10 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 3,75 (m, 2H); 2,65 (m, 2H).

Ejemplo 544: 2-Butil-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

ESI-MS: 430,20 [M+H]⁺

¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 8,05 (s, 1H); 7,95 (d, 2H); 7,80 (d, 2H); 7,60 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 3,45 (t, 2H); 1,55 (m, 2H); 1,25 (m, 2H); 0,9 (t, 3H).

Ejemplo 545a: éster de terc-butilo del ácido 4-(2-butil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-iloximetil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-pirazol-1-carboxílico

ESI-MS: 530,30 [M+H]⁺

Ejemplo 545: 2-Butil-5-[3-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

ESI-MS: 430,20 [M+H]⁺

¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 8,05 (m, 3H); 7,70 (m, 2H); 7,60 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 3,50 (m, 2H); 1,55 (m, 2H); 1,30 (m, 2H); 0,9 (t, 3H).

Ejemplo 546a: éster de terc-butilo del ácido 4-(2-butil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-iloximetil)-3-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-carboxílico

ESI-MS: 496,20 [M+H]⁺

Ejemplo 546: 2-Butil-5-[3-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

ESI-MS: 396,20 [M+H]⁺

Ejemplo 547: 2-Butil-5-[3-(3,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético

ESI-MS: 430,10/432,10 [M+H]⁺

¹H-RMN (400 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 8,00 (s, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,60 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 3,50 (m, 2H); 1,55 (m, 2H); 1,30 (m, 2H); 0,90 (t, 3H).

Ejemplo 548: 2-Butil-5-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético

ESI-MS: 380,20 [M+H]⁺

¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,90 (s, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,60 (d, 1H); 7,25 (m, 3H); 7,10 (d, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 3,45 (t, 2H); 1,55 (m, 2H); 1,25 (m, 2H); 0,85 (t, 3H).

Ejemplo 549: 2-Butil-5-[3-(3-cloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético

ESI-MS: 396,20 [M+H]⁺

¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 8,00 (s ancho, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,45 (t, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 3,45 (t, 2H); 1,55 (m, 2H); 1,25 (m, 2H); 0,9 (t, 3H).

Ejemplo 550: 2-Butil-5-[3-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético

ESI-MS: 380,20 [M+H]⁺

¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 8,00 (s, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,45 (m, 2H); 7,25 (s, 1H); 7,15 (t, 1H); 7,10 (d, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,35 (s, 2H); 3,45 (t, 2H); 1,55 (m, 2H); 1,25 (m, 2H); 0,9 (t, 3H).

Ejemplo 551: 2-Butil-5-(3-fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético

ESI-MS: 362,20 [M+H]⁺

¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 9,50 (s ancho, 2H); 7,90 (s, 1H); 7,65 (d, 2H); 7,55 (d, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,35 (t, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 3,45 (t, 2H); 1,55 (m, 2H); 1,30 (m, 2H); 0,9 (t, 3H).

Ejemplo 552: 2-(4,4,4-Trifluoro-butil)-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético

ESI-MS: 484,20 [M+H]⁺

¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 8,00 (s, 1H); 7,90 (d, 2H); 7,80 (d, 2H); 7,60 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 3,55 (t, 2H); 2,30 (m, 2H); 1,80 (m, 2H).

Ejemplo 553: 5-(3-Fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-2-(4,4,4-trifluoro-butil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético

ESI-MS: 416,20 [M+H]⁺

¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,90 (s, 1H); 7,70 (d, 2H); 7,60 (d, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,35 (m, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 3,55 (t, 2H); 2,30 (m, 2H); 1,80 (m, 2H).

Ejemplo 554: 5-[3-(3,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-(4,4,4-trifluoro-butil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacéticoESI-MS: 484,10/486,10 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 8,00 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,60 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 3,55 (t, 2H); 2,30 (m, 2H); 1,80 (m, 2H).**Ejemplo 555: 2-(3-Metil-butil)-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético**ESI-MS: 444,20 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 8,05 (s, 1H); 7,95 (d, 2H); 7,80 (d, 2H); 7,60 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 3,50 (m, 2H); 1,50 (m, 2H); 0,9 (d, 6H).**Ejemplo 556: 2-(3-Metil-butil)-5-(3-fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético**ESI-MS: 376,20 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,90 (s ancho, 1H); 7,70 (d, 2H); 7,55 (d, 1H); 7,45 (t, 1H); 7,35 (t, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 3,50 (m, 2H); 1,45 (m, 2H); 0,9 (d, 6H).**Ejemplo 557: 5-(3-Fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-2-(2-trifluorometoxi-etil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético**ESI-MS: 418,15 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,90 (s, 1H); 7,70 (d, 2H); 7,60 (d, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,35 (t, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 4,30 (m, 2H); 3,80 (m, 2H).**Ejemplo 558a: éster de terc-butilo del ácido 4-(2-etil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-iloximetil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-pirazol-1-carboxílico**ESI-MS: 502,20 [M+H]⁺**Ejemplo 558: 2-Etil-5-[3-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**ESI-MS: 402,10 [M+H]⁺**Ejemplo 559: 2-Etil-5-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**ESI-MS: 352,20 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,90 (s, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,55 (d, 1H); 7,25 (m, 3H); 7,10 (d, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 3,45 (m, 2H); 1,15 (t, 3H).**Ejemplo 560: 2-Etil-5-[3-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**ESI-MS: 352,20 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,95 (s, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,25 (s, 1H); 7,15 (t, 1H); 7,10 (d, 1H); 5,05 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 3,45 (m, 2H); 1,15 (t, 3H).**Ejemplo 561: 5-[3-(3-Cloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético**ESI-MS: 368,10 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 8,00 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,45 (t, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 3,50 (m, 2H); 1,15 (t, 3H).**Ejemplo 562: 5-[3-(4-Cloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**ESI-MS: 368,10 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 13,15 (s ancho, 1H); 8,00 (s ancho, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,60 (d, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,25 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 3,50 (m, 2H); 1,15 (t, 3H).**Ejemplo 563: 2-Etil-5-(3-fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético**ESI-MS: 334,10 [M+H]⁺**Ejemplo 564: 2-(2-Bromo-etil)-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético**ESI-MS: 480,10/482,10 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,90 (m, 3H); 7,70 (m, 3H); 7,20 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,55 (s, 2H); 4,00 (t, 2H); 3,70 (t, 3H).**Ejemplo 565: 2-(2-Bromo-etil)-5-[3-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético**ESI-MS: 480,10/482,10 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 8,05 (s, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,60 (t, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,55 (s, 2H); 4,00 (t, 2H); 3,70 (t, 3H).

Ejemplo 566: 2-(2,2-Difluoro-etil)-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacéticoESI-MS: 438,10 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, MeOD): δ [ppm] 7,90 (s, 1H); 7,85 (d, 2H); 7,70 (m, 3H); 7,20 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 6,10 (t, J = 70 Hz, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,55 (s, 2H); 3,95 (t, 2H).**Ejemplo 567: 2-(2,2-Difluoro-etil)-5-(3-fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético**ESI-MS: 370,10 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,80 (s, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,65 (d, 2H); 7,40 (m, 2H); 7,35 (d, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,05 (d, 1H); 6,10 (t, J = 70 Hz, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,50 (s, 2H); 3,95 (t, 2H).**Ejemplo 568: 2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético**ESI-MS: 456,10 [M+H]⁺**Ejemplo 569: 2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-5-[3-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético**ESI-MS: 456,10 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 8,05 (m, 3H); 7,65 (m, 3H); 7,35 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,55 (s, 2H); 4,35 (m, 2H).**Ejemplo 570: 5-[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético**ESI-MS: 406,10 [M+H]⁺**Ejemplo 571: 5-[3-(3-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético**ESI-MS: 406,10 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 8,00 (s, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,35 (s, 1H); 7,20 (m, 2H); 5,15 (s, 2H); 4,55 (s, 2H); 4,35 (m, 2H).**Ejemplo 572: 5-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético**ESI-MS: 374,10 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,90 (m, 3H); 7,70 (m, 3H); 7,20 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,40 (s, 2H).**Ejemplo 573: 2-Metil-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético**ESI-MS: 388,10 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,80 (m, 4H); 7,70 (d, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,00 (s, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,35 (s, 2H); 3,20 (s, 3H).**Ejemplo 574a: éster de terc-butilo del ácido 4-(1-oxo-2-propil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-iloximetil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol-1-carboxílico****Ejemplo 574: 2-Propil-6-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona, ácido trifluoroacético**ESI-MS: 430,10 [M+H]⁺¹H-RMN (400 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 8,00 (s, 1H); 7,95 (d, 2H); 7,80 (m, 3H); 7,00 (d, 1H); 6,95 (s, 1H); 5,15 (s, 2H); 3,50 (t, 2H); 3,40 (t, 2H); 2,90 (m, 2H); 1,55 (m, 2H); 0,85 (t, 3H).**Ejemplo 575a: éster de terc-butilo del ácido 4-[(1-oxo-2-propil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamino)-metil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol-1-carboxílico**ESI-MS: 515,20 [M+H]⁺**Ejemplo 575: 2-Propil-5-[[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético,**ESI-MS: 415,20 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,90 (m, 2H); 7,80 (m, 3H); 7,35 (d, 1H); 6,75 (m, 2H); 4,30 (m, 4H); 3,40 (m, 2H); 1,55 (m, 2H); 0,85 (t, 3H).**Ejemplo 576: 5-[[3-(4-Cloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético**ESI-MS: 381,20 [M+H]⁺

¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,75 (s, 1H); 7,70 (d, 2H); 7,50 (d, 2H); 7,35 (d, 1H); 6,70 (m, 2H); 4,30 (s, 2H); 4,25 (s, 2H); 3,35 (t, 2H); 1,55 (m, 2H); 0,85 (t, 3H).

Ejemplo 577: 5-[[3-(3-Cloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético

ESI-MS: 381,20 [M+H]⁺

¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,75 (s, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,45 (t, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 6,75 (m, 2H); 4,25 (m, 4H); 3,40 (t, 2H); 1,55 (m, 2H); 0,85 (t, 3H).

Ejemplo 578: 2-Propil-5-[[3-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético

ESI-MS: 415,20 [M+H]⁺

¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 8,00 (s, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,35 (d, 1H); 6,75 (m, 2H); 4,30 (s, 4H); 3,40 (t, 2H); 1,55 (m, 2H); 0,85 (t, 3H).

Ejemplo 579: 5-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético

ESI-MS: 365,20 [M+H]⁺

¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,75 (s, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,35 (d, 1H); 7,25 (m, 2H); 6,70 (m, 2H); 4,25 (s, 2H); 4,20 (s, 2H); 3,40 (t, 2H); 1,55 (m, 2H); 0,85 (t, 3H).

Ejemplo 580: 5-[[3-(3-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético

ESI-MS: 365,20 [M+H]⁺

¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,75 (s, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,15 (t, 1H); 6,75 (m, 2H); 4,30 (m, 4H); 3,40 (t, 2H); 1,55 (m, 2H); 0,85 (t, 3H).

Ejemplo 581: 5-[[3-Fenil-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético

ESI-MS: 347,20 [M+H]⁺

¹H-RMN (400 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,70 (s, 1H); 7,65 (d, 2H); 7,45 (m, 2H); 7,35 (m, 2H); 6,75 (m, 2H); 4,30 (s, 2H); 4,25 (s, 2H); 3,40 (t, 2H); 1,55 (m, 2H); 0,85 (t, 3H).

Ejemplo 582: 2-Propil-5-[[4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetil]-amino]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético

ESI-MS: 415,20 [M+H]⁺

Ejemplo 583: 2-Propil-5-[[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino]-isoindol-1,3-diona, ácido trifluoroacético

ESI-MS: 429,10 [M+H]⁺

¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,90 (d, 2H); 7,80 (s, 1H); 7,75 (d, 2H); 7,55 (d, 1H); 7,30 (s ancho, 1H); 7,00 (s, 1H); 6,90 (d, 1H); 4,40 (s, 2H); 3,45 (t, 2H); 1,55 (m, 2H); 0,85 (t, 3H).

Ejemplo 584: 2-Propil-6-[[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino]-2,3-dihidro-isoquinolin-1-ona, ácido trifluoroacético

ESI-MS: 427,15 [M+H]⁺

¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,90 (m, 3H); 7,85 (s, 1H); 7,80 (d, 2H); 7,25 (d, 1H); 6,85 (d, 1H); 6,55 (s, 1H); 6,30 (d, 1H); 4,35 (s, 2H); 3,80 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 0,85 (t, 3H).

Ejemplo 585a: éster de terc-butilo del ácido 4-[1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-bencil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-iloximetil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol-1-carboxílico

ESI-MS: 648,20 [M+H]⁺

Ejemplo 585: 2-(4-Trifluorometoxi-bencil)-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético

ESI-MS: 548,10 [M+H]⁺

¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 8,00 (s, 1H); 7,90 (d, 2H); 7,80 (d, 2H); 7,65 (d, 1H); 7,40 (d, 2H); 7,35 (d, 2H); 7,25 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,75 (s, 2H); 4,35 (s, 2H).

Ejemplo 586: 2-Ciclohexilmetil-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético

ESI-MS: 470,20 [M+H]⁺

¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 8,05 (s, 1H); 7,95 (d, 2H); 7,80 (d, 2H); 7,60 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,40 (m, 1H); 3,30 (d, 2H); 1,65 (m, 3H); 1,60 (m, 3H); 1,15 (m, 3H); 0,90 (m, 2H).

Ejemplo 587: 2-Isobutil-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacéticoESI-MS: 430,20 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm]

5 8,05 (s, 1H); 7,95 (d, 2H); 7,80 (d, 2H); 7,60 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,40 (m, 1H); 3,30 (d, 2H); 2,00 (m, 1H); 0,85 (d, 6H).

Ejemplo 588: 2-Ciclopentil-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-onaESI-MS: 442,10 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 13,25 (s ancho, 1H); 8,10 (s ancho, 1H); 7,95 (m, 2H); 7,80 (m, 2H); 7,55 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,55 (m, 1H); 4,40 (s, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,65 (m, 4H).**Ejemplo 589a: éster de terc-butilo del ácido 4-(1-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-iloximetil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol-1-carboxílico**ESI-MS: 550,20 [M+H]⁺**Ejemplo 589: 2-Fenil-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**ESI-MS: 550,10 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 13,30 (s ancho, 1H); 8,05 (s ancho, 1H); 7,95 (m, 2H); 7,90 (d, 2H); 7,80 (m, 2H); 7,70 (d, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,35 (s, 1H); 7,15 (m, 2H); 5,20 (s, 2H); 4,95 (s, 2H).**Ejemplo 590: 5-[(3-Metil-5-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, ácido trifluoroacético**ESI-MS: 362,20 [M+H]⁺¹H-RMN (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] 7,70 (d, 2H); 7,55 (m, 3H); 7,35 (d, 1H); 6,70 (d, 1H); 6,65 (s, 1H); 4,25 (s, 2H); 4,20 (s, 2H); 3,35 (t, 2H); 2,30 (s, 3H); 1,55 (m, 2H); 0,85 (m, 3H).

EJEMPLOS DE FORMAS DE ADMINISTRACIÓN GALÉNICAS

30 A) Tabletas

Las tabletas de la siguiente composición se prensan con una prensa tableteadora de la manera habitual:

35 40 mg de sustancia del Ejemplo 4
120 mg de almidón de maíz
13,5 mg de gelatina
45 mg de lactosa
2,25 mg de Aerosil® (ácido silícico químicamente puro en una dispersión submicroscópicamente fina)
6,75 mg de almidón de patata (como una pasta al 6 %)

40 B) Tabletas recubiertas con azúcar

45 20 mg de sustancia del Ejemplo 4
60 mg de composición del núcleo
70 mg de composición de sacarificación

50 La composición del núcleo consiste de 9 partes de almidón de maíz, 3 partes de lactosa y 1 parte de copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo 60:40. La composición de sacarificación consiste de 5 partes de azúcar de caña, 2 partes de almidón de maíz, 2 partes de carbonato de calcio y 1 parte de talco. A las tabletas recubiertas con azúcar que fueron preparadas de esta manera se les suministra a continuación un recubrimiento resistente a los jugos gástricos.

PRUEBAS BIOLÓGICAS:

55 I Generación de clones de células HEK293 que expresan receptores mGlu de forma permanente y evaluación funcional de las células

a) receptor mGlu2

60 A los efectos del presente estudio, se generó por transfección una línea celular que expresa de forma permanente al receptor mGlu2 humano, el transportador de glutamato de rata rGLAST y la subunidad alfa de G16. Brevemente, se sembraron células HEK293 en placas de Petri (15 cm de diámetro) a una densidad de 2×10^6 células en DMEM con Glutamax (Invitrogen, GIBCO 21885-025), suero fetal bovino dializado al 10 % (Invitrogen, Gibco N° 26400-044) y se incubaron a 37 °C durante la noche. Al día siguiente las células fueron transfectadas con Lipofectamina (Invitrogen, Gibco N° 18324-012) según las recomendaciones del proveedor, usando pcDNA3.1 receptor (V5/His)-hmGlu2 (Scal) y pcDNA3.1 Zeo-Ga16 IRES rGLAST (Sspl) linealizado. Después de la transfección, las células fueron

seleccionadas en medio DMEM Glutamax (Invitrogen, GIBCO N° 21885-025), que contiene suero fetal bovino dializado al 10 % (FCS; (Invitrogen, Gibco N° 26400-044), antibiótico/antimicótico, geneticina 800 µg/ml (G418) y zeozina 250 µg/ml. Se aislaron manualmente clones individuales y luego se subclonaron por dilución en serie.

5 La función del receptor mGlu2 se determinó por evaluación de las concentraciones de Ca^{2+} intracelular bajo condiciones estándar en un lector de placas para imágenes fluorométricas (FLIPR, Molecular Devices, Union City, CA 94587, EE.UU.) midiendo la respuesta de las células a un compuesto de prueba. El ensayo FLIPR es un ensayo funcional común para monitorear los receptores acoplados a Galphaq nativos o recombinantes, y los receptores nativos o recombinantes que normalmente están ligados a otras cascadas de señalización de la Proteína G, que se acoplan a calcio por co-expresión de una subunidad alfa de una Proteína G promiscua o quimérica. En el ensayo se mide el incremento de calcio intracelular utilizando para ello un colorante fluorescente dependiente de calcio (por ejemplo Fluo-4 AM) en el instrumento FLIPR.

15 Para la selección de un clon de células adecuado y también las subsiguientes mediciones del clon seleccionado, se plaquearon 4×10^4 células/cavidad sobre placas de 96 cavidades Biocoat recubiertas con poli-D-lisina en DMEM Glutamax (GIBCO N° 21885-025) / FCS dializado al 10 % durante la noche. Al día siguiente, se aspiró el medio y se intercambió por DMEM sin glutamato (Gibco N° 21969-035), sin FCS o glutamina, que contiene gentamicina 50 µg/ml (Gibco N° 15750). Las células se incubaron nuevamente durante toda la noche. Antes de la medición, las células se cargaron con Fluo-4 AM 2 µM (Molecular Probes, F14201; solución madre 1 mM en DMSO) y Pluronic F127 al 0,02 % (Molecular Probes, P3000; solución madre al 10 % en DMSO) en medio DMEM (Gibco N° 21969-035) durante 45 minutos a 37 °C en un volumen final de 100 µl por cavidad. Finalmente, las placas se lavaron en un equipo de lavado de células BioTec con HBSS, que contiene HEPES 20 mM. El volumen final en cada cavidad era de 100 µl. Las placas se midieron luego en un lector de placas para imágenes fluorométricas (FLIPR, Molecular Devices, Union City, CA 94587, EE.UU.).

25 Los compuestos de la presente invención fueron evaluados en el ensayo FLIPR descrito previamente usando el clon de células seleccionado. Los niveles incrementados de calcio intracelular fueron cuantificados después de agregar el compuesto de prueba (agonismo), así como después de agregar una concentración submáxima de glutamato de 1 micromolar (1 µM) (potenciación).

30 Para la determinación del efecto del compuesto de prueba por sí mismo (agonismo) o por incremento de la respuesta a una concentración submáxima (por ejemplo 1 µM) de glutamato (potenciación), se determina la señal resultante por sustracción de la fluorescencia basal a partir de la altura del pico fluorescente máximo de la respuesta respectiva. En el instrumento FLIPR el compuesto es introducido en la celda y se cuantifica su respuesta de fluorescencia con dicho instrumento FLIPR (agonismo). La concentración a la cual el compuesto ejerce la mitad de su efecto máximo se conoce como la 'concentración 50 efectiva' o 'CE₅₀'. El efecto máximo inducido por la sustancia de prueba se normaliza con respecto al efecto máximo ejercido por glutamato 100 µM (definido en 100 %).

40 Diez minutos después de la adición del compuesto de prueba a la placa, se añade glutamato 1 µM. Un potenciador aumenta la respuesta del receptor al glutamato. Se cuantifica la respuesta al glutamato en la presencia del compuesto de prueba. La concentración a la cual el compuesto de prueba puede ejercer la mitad de su máximo efecto de potenciación al glutamato se denomina 'CE₅₀'. La respuesta máxima a glutamato 1 micromolar en la presencia del compuesto de prueba se normaliza con respecto al efecto máximo ejercido por glutamato 100 µM (definido en 100 %). Se aplica luego el ajuste a la curva de cuadrados mínimos con una ecuación de cuatro parámetros a la curva dosis-respuesta resultante para determinar los valores de CE₅₀ resultantes (Graph Pad Prism). También se plaqueó una línea celular control, HEK293, de células que expresan de forma permanente rGLAST y Galpha16 a razón de 4×10^4 células/cavidad para efectuar una prueba paralela con el fin de verificar la especificidad del compuesto de prueba por el agonismo o la potenciación del receptor mGlu2. Los valores de CE₅₀ se muestran en la Tabla 1.

50 Los compuestos muy potentes o clave se pueden caracterizar además por medición de su eficacia y potencia para inhibir los niveles de AMPc inducidos por forskolina en estas células por sí mismos (agonismo) o para potenciar el efecto del glutamato (potenciación). Se cuantificaron los niveles de AMP cíclico usando la tecnología Alpha Screen (Perkin Elmer Life y Analytical Sciences, 710 Bridgepot Avenue, Shelton, CT, EE.UU.) según la descripción del proveedor para determinar los efectos de los receptores acoplados a Galphai. La concentración a la cual el compuesto ejerce la mitad de su efecto máximo se conoce como la 'concentración 50 efectiva' o 'CE₅₀'. El efecto máximo inducido por la sustancia de prueba se normaliza con respecto al efecto máximo ejercido por glutamato 100 µM (100 %). Se aplica luego el ajuste a la curva de cuadrados mínimos con una ecuación de cuatro parámetros a la curva dosis-respuesta resultante para determinar los valores de CE₅₀ resultantes (Graph Pad Prism).

60 Los compuestos de los siguientes ejemplos tenían actividad para potenciar el receptor mGlu2 en los ensayos mencionados precedentemente, en general con un valor de CE₅₀ de no más de 10 µM aproximadamente. Los compuestos preferidos de la presente invención tenían actividad para potenciar el receptor mGlu2 en los ensayos mencionados precedentemente con un valor de CE₅₀ de no más de 1 µM aproximadamente. Dicho resultado es indicativo de la actividad intrínseca de los compuestos en el uso como potenciadores de la actividad del receptor mGlu2.

Tabla 1. Valores CE₅₀ de efecto de potenciación a glutamato

Compuesto Ej. N°	CE ₅₀ ¹⁾
531	+++
532	+++
533	+++
534	+++
535	+++
536	+++
537	+++
538	+++
539	+++
540	+++
541	+++
542	+++
543	+++
544	+++
545	+++
546	+++
547	+++
548	+++
549	+++
550	+++
551	+++
552	+++
553	+++
554	+++
558	+++
559	+++
560	+++
562	+++
563	+++
564	+++
565	+++
566	+++
567	+++
568	+++
569	+++
570	+++
571	+++
573	+++
574	+++

Compuesto Ej. N°	CE ₅₀ ¹⁾
576	+++
577	+++
578	+++
579	+++
580	+++
581	+++
582	++
584	+++
585	+++
586	+++
587	+++
588	+++
589	++
590	+++
1) +++: CE ₅₀ < 1 μM ++: 1 μM ≤ CE ₅₀ ≤ 10 μM	

b) receptor mGlu3

5 A los efectos del presente estudio, los autores generaron mediante transfección una línea celular que expresa de forma permanente al receptor mGlu3 humano, al transportador de glutamato de rata rGLAST y la subunidad alfa de G16. Brevemente, se sembraron células HEK293 en placas de Petri (15 cm de diámetro) a una densidad de 2×10^6 células en DMEM con Glutamax (Invitrogen, GIBCO N° 21885-025), suero fetal bovino dializado al 10 % (Invitrogen, Gibco N° 26400-044) y se incubaron a 37 °C durante la noche. Al día siguiente las células fueron transfectadas con Lipofectamina (Invitrogen, Gibco N° 18324-012) según las recomendaciones del proveedor, usando pcDNA3.1 linealizado con el receptor (V5/His)-hmGlu3 (Scal) y pcDNA3.1 Zeo-Ga16 IRES rGLAST (Sspl). Después de la transfección, las células fueron seleccionadas en medio DMEM Glutamax (Invitrogen, GIBCO N° 21885-025), que contiene suero fetal bovino dializado al 10 % (FCS; (Invitrogen, Gibco N° 26400-044), antibiótico/antimicótico, Geneticina 800 μg/ml (G418) y Zeozina 250 μg/ml. Se aislaron manualmente clones individuales y luego se subclonaron por dilución en serie. La función se evaluó con FLIPR como se describió previamente.

c) receptor mGlu4

20 A los efectos del presente estudio, los autores generaron mediante transfección una línea celular que expresa de forma permanente al receptor mGlu4 humano, al transportador de glutamato de rata rGLAST y la subunidad alfa de G15. Brevemente, se sembraron células HEK293 en placas de Petri (15 cm de diámetro) a una densidad de 2×10^6 células en DMEM Glutamax, FCS dializado al 10 %, y se incubaron a 37 °C durante la noche. Al día siguiente las células fueron transfectadas con Lipofectamina (Invitrogen, Karlsruhe, Alemania) según las recomendaciones del proveedor, usando pcDNA3 -hmGlu4 (Sspl) linealizado y pcDNA3.1(+) Hygro-rGLAST IRES Ga15 (Sspl). Después de la transfección, las células se cultivaron en medio DMEM Glutamax (Invitrogen), que contiene suero fetal bovino dializado al 10 % (FCS; Invitrogen), antibiótico/antimicótico, geneticina 800 μg/ml (G418) e higromicina 150 μg/ml, y se aislaron manualmente clones individuales, y posteriormente se subclonaron mediante dilución en serie. La función se evaluó con FLIPR como se describió previamente.

d) receptor mGlu7

30 A los efectos del presente estudio, los autores generaron mediante transfección una línea celular que expresa de forma permanente al receptor mGlu7 humano, al transportador de glutamato de rata rGLAST y la subunidad alfa de G15. Brevemente, se sembraron células HEK293 en placas de Petri (15 cm de diámetro) a una densidad de 2×10^6 células en DMEM Glutamax, FCS dializado al 10 %, y se incubaron a 37 °C durante la noche. Al día siguiente células fueron transfectadas con Lipofectamina (Invitrogen, Karlsruhe, Alemania) según las recomendaciones del proveedor, usando pcDNA3(-) - hmGlu7a (Sspl) linealizado. Después de la transfección, las células se cultivaron en medio DMEM Glutamax (Invitrogen), que contiene suero fetal bovino dializado al 10 % (FCS; Invitrogen), antibiótico/antimicótico (Invitrogen) y Geneticina 800 μg/ml (G418). Se aislaron manualmente clones individuales, se evaluaron por la reducción del AMPc celular (Alpha Screen) y se subclonaron por FACS. Los clones de células

individuales se volvieron a evaluar por la reducción de AMPc, y se transfectaron con pcDNA3.1 (+) Hygro rGLAST IRES Ga15 (Sspl). La transfección se efectuó de manera idéntica a como se describió previamente. Las células se seleccionaron en DMEM Glutamax, FCS dializado al 10 %, antibiótico/antimicótico, G418 800 µg/ml e higromicina 150 µg/ml. Los clones individuales se aislaron por dilución en serie y se evaluaron por FLIPR como se describió previamente.

e) receptores mGlu1 y 5

A los efectos del presente estudio, los autores generaron mediante transfección una línea celular que expresa de forma permanente mGlu5a humano y el transportador de glutamato de rata rGLAST. Brevemente, las células se transfectaron con Lipofectamina (Invitrogen, Karlsruhe, Alemania), usando pcDNA3-hmGlu5a (Seal) y pIRES-rGlast (Sspl) linealizado. Después de la transfección, las células se cultivaron en medio DMEM Glutamax (Invitrogen), que contiene suero fetal bovino dializado al 10 % (FCS; Invitrogen), antibiótico/antimicótico, Geneticina 800 µg/ml (G418) e Higromicina 150 µg/ml, y se aislaron manualmente clones individuales. De forma idéntica, se generó una línea celular que expresa mGlu1a. Se seleccionaron clones funcionales usando mediciones de Ca^{2+} intracelular con un lector de placas para imágenes de fluorescencia (FLIPR) bajo condiciones estándar como se describió previamente.

f) Estudios de unión con el receptor 5HT_{2A}

f.1 Unión del radioligando al 5-HT_{2A} humano clonado

Se cultivaron células CHO-K1 que expresan de forma estable al receptor 5-HT_{2A} humano (Euroscreen-ES-313-C, ID de la proteína NP 036679) en medio UltraCHO™ con glutamina (Cambrex Bio Science, Walkersville, Inc., EE.UU.) suplementado con suero fetal bovino al 1 %. Se prepararon fantasmas celulares. Para los estudios de inhibición, se incubaron [³H]-ketanserina 0,4 nM y fantasmas celulares (6,5-8,5 µg de proteína/ensayo) en la presencia de diversas concentraciones de compuestos de prueba en un volumen total de 200 µl. La unión no específica se determinó usando mianserina 1 µM. La reacción de unión se llevó a cabo durante 1 hora a temperatura ambiente y se terminó por filtración sobre placas Packard Unifilter GF/C (PEI al 0,3 %), con un cosechador de placa de 96 cavidades Tomtec MachIII U. Después de secar las placas durante 2 horas a 55 °C en una cámara de secado se agregó el cóctel de centelleo (BetaPlate Scint; Perkin Elmer). Se midió la radioactividad en una Microbeta Trilux dos horas después del agregado de la mezcla de centelleo.

f.2 Determinación de la Actividad Antagonista por movilización del Ca^{2+} Intracelular

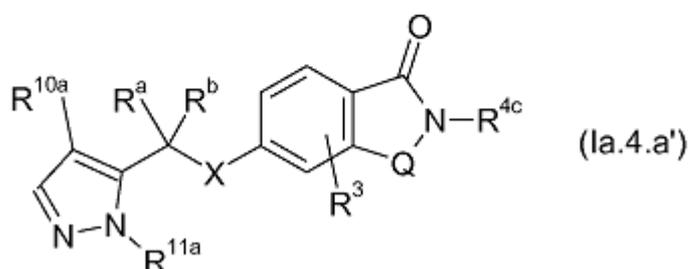
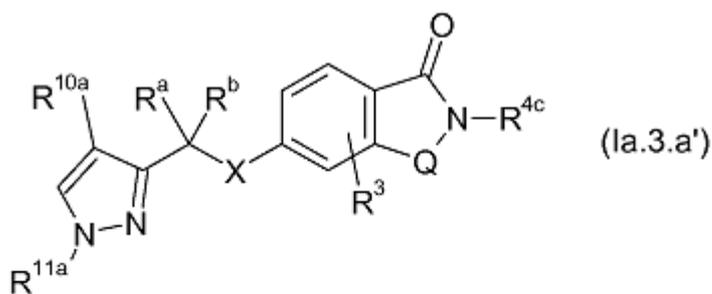
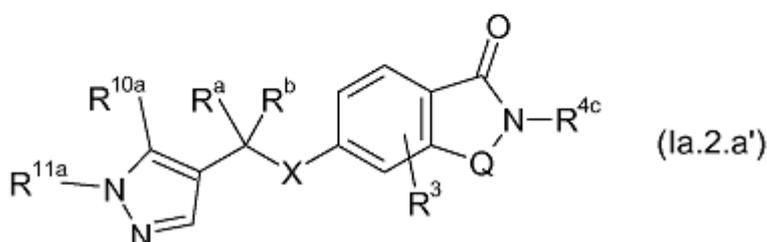
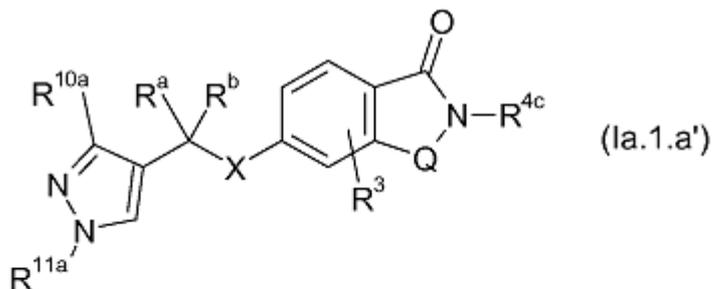
El incremento del Ca^{2+} intracelular se midió con un instrumento FLIPR384 (Molecular Devices). Se sembraron células sobre placas para cultivo celular negras de 96 cavidades y se cultivaron en 100 µl de medio de crecimiento durante la noche a 37 °C, 5 % de CO₂. Al día siguiente las células se incubaron durante la noche en medio libre de suero. El día del experimento, las células se cargaron con 100 µl de reactivo del conjunto de elementos para ensayo Ca3 (según la indicación del proveedor, Molecular Devices, Ismaning/München, Alemania), se incubaron por 1-2 h a 37 °C y 5 % de CO₂ en oscuridad, seguido por 30-60 min de incubación a temperatura ambiente antes de transferir las placas al instrumento.

Se usaron las curvas de respuesta a la concentración después de la adición de sustancias para calcular los valores de CE₅₀ usando Graph Pad Prism. Para los antagonistas, se calcularon los valores de CI₅₀ usando las curvas de respuesta a la concentración después de la adición de 5-HT 50 nM. Los valores de CI₅₀ se convirtieron en un valor de K_b aparente usando el equivalente funcional de la ecuación de Cheng-Prusoff.

Los compuestos de los ejemplos de trabajo tienen con frecuencia constantes de unión Ki(5HT_{2A}) inferiores a 1 µM, en particular de a lo sumo 0,5 µM, más preferentemente a lo sumo 250 nM o en especial de a lo sumo 100 nM. Los compuestos muestran un comportamiento antagónico.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a'



5

donde

10 -Q- es $-C(R^{Q1}R^{Q2})-$, $-C(R^{Q1}R^{Q2})-C(R^{Q3}R^{Q4})-$ o $-C(R^{Q1})=C(R^{Q2})-$, donde cada R^{Q1} , R^{Q2} , R^{Q3} , R^{Q4} se selecciona independientemente de los otros entre hidrógeno, halógeno, CN, OH, NH_2 , alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, di-(alquil C₁-C₄)amino, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;

15 R^a y R^b se seleccionan, independientemente entre sí, entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄, R^b también puede ser OH, si R^a es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄,

X es O, NH, o N-R^x;

R^{4a} se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;

R^{4c} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₈, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre alcoxi C₁-C₄, alquilitio C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, haloalquilitio C₁-C₄, cicloalquilo

C₃-C₆, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno y alquilo C₁-C₄, y fenilo o bencilo, donde el anillo de fenilo en los últimos dos radicales en sí mismo no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;

R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre OH y alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄;

R^{10a} es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₈, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre OH, alcoxi C₁-C₄ y fenilo donde a su vez el anillo fenilo no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes R^{4a}, alcoxi C₁-C₈, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre OH, alcoxi C₁-C₄ y fenilo donde a su vez el anillo fenilo no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes R^{4a}, haloalquilo C₁-C₈, haloalcoxi C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, cicloalcoxi C₃-C₈, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, C(=O)-R¹³, C(=O)-OR¹⁴, NR¹⁵R¹⁶, C(=O)NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷, fenilo, O-fenilo, CH₂-fenilo, CH(CH₃)-fenilo, CH(OH)fenilo, S-fenilo, y O-CH₂-fenilo, donde el anillo fenilo en los últimos siete radicales mencionados puede no estar sustituido o puede llevar 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄, heteroarilo de 5 o 6 miembros, con 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, donde los heteroátomos se seleccionan entre O, S y N, que no está sustituido o que puede llevar 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;

R^{11a} es hidrógeno CN, OH, halógeno, alquilo C₁-C₈, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre OH y alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, haloalcoxi C₁-C₈, o fenilo, que puede no estar sustituido o puede llevar 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;

R¹³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre OH, alcoxi C₁-C₄ y fenilo donde a su vez el anillo fenilo no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes R^{13a}, haloalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, fenilo y hetarilo de 5 o 6 miembros con 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, donde los heteroátomos se seleccionan entre O, S y N, donde fenilo y hetarilo no están sustituidos o llevan 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes R^{13b};

R^{13a} se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;

R^{13b} se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;

R¹⁴ se selecciona entre alquilo C₁-C₈, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre OH, alcoxi C₁-C₄ y fenilo donde a su vez el anillo fenilo no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes R^{13a}, haloalquilo C₁-C₈, y cicloalquilo C₃-C₈, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄;

R¹⁵ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre OH, alcoxi C₁-C₄ y fenilo donde a su vez el anillo fenilo no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes R^{13a}, y cicloalquilo C₃-C₈, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄;

R¹⁶ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁-C₈, o R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical heterocíclico, seleccionado entre pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-alquilpiperazinilo, N-fenilpiperazinilo y morfolinilo;

R¹⁷ alquilo C₁-C₈, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre OH, alcoxi C₁-C₄ y fenilo donde a su vez el anillo fenilo no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes R^{17a}, haloalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, fenilo y hetarilo de 5 o 6 miembros con 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, donde los heteroátomos se seleccionan entre O, S y N, donde fenilo y hetarilo no están sustituidos o llevan 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes R^{17b}, donde R^{17a} es como se define para R^{13a} y R^{17b} es como se define para R^{13b};

R^x es alquilo C₁-C₆, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre OH, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo donde a su vez el anillo fenilo no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes R^{xa}, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, fenilo, hetarilo de 5 o 6 miembros con 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, donde los heteroátomos se seleccionan entre O, S y N, donde hetarilo y fenilo no están sustituidos o llevan 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes R^{xb};

C(=O)-R^{x1}, C(=O)-OR^{x2}, C(=O)NR^{x3}R^{x4}, S(O)₂R^{x5} o S(O)₂NR^{x3}R^{x4}, donde R^{x1} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre

- OH, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈ y fenilo donde a su vez el anillo fenilo no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes R^{xa}, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
- 5 fenilo y hetarilo de 5 o 6 miembros con 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, donde los heteroátomos se seleccionan entre O, S y N, donde fenilo y hetarilo no están sustituidos o pueden llevar un anillo de benceno fusionado y/o pueden llevar 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes R^{xb};
- 10 R^{xa} se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;
- R^{xb} se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;
- 15 R^{x2} se selecciona entre alquilo C₁-C₈, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre OH, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, y fenilo donde a su vez el anillo fenilo no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes R^{xa},
- haloalquilo C₁-C₈, y cicloalquilo C₃-C₈, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄;
- 20 R^{x3} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre OH, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈ y fenilo donde a su vez el anillo fenilo no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 radicales idénticos o diferentes R^{xa},
- haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₈ y haloalcoxi C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄;
- 25 R^{x4} se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁-C₈, o R^{x3} y R^{x4} junto con el átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un radical heterocíclico, seleccionado entre pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-alquilpiperazinilo, N-fenilpiperazinilo y morfolinilo; y R^{x5} tiene uno de los significados dados para R^{xt};

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^a y R^b son hidrógeno.
- 30 3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde R^{11a} es hidrógeno.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde Q es CH₂.
- 35 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es O o NH.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^{4c} se selecciona entre alquilo C₁-C₆, que no está sustituido o lleva un radical alcoxi o haloalcoxi, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilmetilo C₃-C₆ y bencilo, donde el anillo de fenilo no está sustituido o puede llevar un sustituyente seleccionado entre halógeno, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi.
- 40 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^{10a} es haloalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
- 45 alquilo C₁-C₈, que no está sustituido o lleva un radical seleccionado entre OH, alcoxi C₁-C₄, y fenilo donde a su vez el anillo fenilo no está sustituido o lleva 1, 2, 3, o 4 radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CN, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi, o
- 50 fenilo, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, que se seleccionan entre halógeno, CN, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R^{10a} es fenilo, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄.
- 55 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de las fórmulas la.1.a', la.2.a', la.3.a' o la.4.a' que se selecciona entre
- 60 2-Propil-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
2-Propil-5-[3-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
5-[3-(4-Fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
5-[3-(4-Cloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
5-[3-(3-Cloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
65 5-[3-(3-Fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
5-(3-Fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,

- 5-[3-(3-Trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 5-[3-(4-Cloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 5-[3-(4-Fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 5-[3-(3-Fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 5-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 5-(3-Fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-Butil-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-Butil-5-[3-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-Butil-5-[3-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-Butil-5-[3-(3,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-Butil-5-[3-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-Butil-5-[3-(3-cloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-Butil-5-[3-(3-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-Butil-5-(3-fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-(4,4,4-Trifluoro-butil)-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 5-(3-Fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-2-(4,4,4-trifluoro-butil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 5-[3-(3,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-(4,4,4-trifluoro-butil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-(3-Metil-butil)-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-(3-Metil-butil)-5-(3-fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 5-(3-Fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-2-(2-trifluorometoxi-etil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-Etil-5-[3-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-Etil-5-[3-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-Etil-5-[3-(3-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 5-[3-(3-Cloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 5-[3-(4-Cloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-Etil-5-(3-fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-(2-Bromo-etil)-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-(2-Bromo-etil)-5-[3-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-(2,2-Difluoro-etil)-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-(2,2-Difluoroetil)-5-(3-fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-(2,2,2-Trifluoroetil)-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-(2,2,2-Trifluoroetil)-5-[3-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 5-[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 5-[3-(3-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 5-[3-(4-Trifluorometilfenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-Metil-5-[3-(4-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-Propil-6-[3-(4-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona,
 2-Propil-5-[[3-(4-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 5-[[3-(4-Clorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 5-[[3-(3-Clorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-Propil-5-[[3-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 5-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 5-[[3-(3-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 5-[[3-Fenil-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino]-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-Propil-5-[[4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetil]-amino]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-Propil-5-[[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino]-isoindol-1,3-diona,
 2-Propil-6-[[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino]-2,3-dihidro-isoquinolin-1-ona,
 2-(4-Trifluorometoxi-bencil)-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-Ciclohexilmetil-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-Isobutil-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-Ciclopentil-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
 2-Fenil-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 que es 2-propil-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 que es 2-butil-5-[3-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 que es 2-butil-5-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 que es 2-butil-5-(3-fenil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, opcionalmente junto con por lo menos un vehículo o sustancia auxiliar fisiológicamente aceptable.
- 5 15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en el tratamiento de un trastorno médico, seleccionado entre trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con una disfunción del glutamato.
- 10 16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en el tratamiento, control, mejora o reducción de al menos uno de los siguientes riesgos:
- 15 el riesgo de ansiedad en un mamífero;
el riesgo de depresión en un mamífero;
el riesgo de migraña en un mamífero;
el riesgo de esquizofrenia en un mamífero; y
el riesgo de epilepsia en un mamífero.
17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para el uso en el tratamiento o mejora de los síntomas asociados con trastornos relacionados con sustancias en un mamífero.