

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 433**

51 Int. Cl.:

C07D 471/02 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/542 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2011 E 11781524 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2643320**

54 Título: **Derivados de 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y su uso como moduladores alostéricos positivos de receptores mGluR2**

30 Prioridad:

08.11.2010 EP 10190327

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

25.05.2015

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1125 Trenton-Harbourton Road
Titusville, NJ 08560, US**

72 Inventor/es:

**CID-NÚÑEZ, JOSÉ, MARIA;
TRABANCO-SUÁREZ, ANDRÉS, AVELINO;
VEGA RAMIRO, JUAN, ANTONIO;
OEHLRICH, DANIEL;
TRESADERN, GARY, JOHN y
MACDONALD, GREGOR, JAMES**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 536 433 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y su uso como moduladores alostéricos positivos de receptores mGluR2

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de triazolo[4,3-a]piridina que son moduladores alostéricos positivos del subtipo 2 del receptor metabotrópico de glutamato ("mGluR2") y que son útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de glutamato y enfermedades en las que está implicado el subtipo mGluR2 de receptores metabotrópicos. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, a procesos para preparar tales compuestos y composiciones, y al uso de tales compuestos para la prevención o el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos y enfermedades en las que está implicado mGluR2.

15 Antecedentes de la invención

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

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

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

El glutamato activa los mGluR a través de la unión al dominio amino terminal extracelular grande del receptor, denominado en el presente documento sitio de unión ortostérico. Esta unión induce un cambio conformacional en el receptor que da como resultado la activación de la proteína G y rutas de señalización intracelulares.

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

Se ha mostrado en ensayos clínicos que la activación de mGluR2 es eficaz para tratar trastornos de ansiedad. Además, se ha mostrado que la activación de mGluR2 en diversos modelos animales es eficaz, representando de ese modo un nuevo enfoque terapéutico potencial para el tratamiento de esquizofrenia, epilepsia, adicción/dependencia a fármacos, enfermedad de Parkinson, dolor, trastornos del sueño y enfermedad de Huntington.

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

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

Los moduladores alostéricos positivos de los mGluR han surgido recientemente como nuevas entidades farmacológicas que ofrecen esta atractiva alternativa. Se han descrito diversos compuestos como moduladores alostéricos positivos de mGluR2. El documento de Patente WO2009/062676 (Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc. y Addex Pharma S.A.) publicado el 22 de mayo de 2009 desvela derivados de imidazo[1,2-a]piridina como moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Los documentos de Patente WO2010/130424, WO2010/130423 y WO2010/130422, publicados el 18 de noviembre de 2010, desvelan derivados de 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina como moduladores alostéricos positivos de mGluR2.

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

65

Los datos en animales sugieren que los moduladores alostéricos positivos de mGluR2 tienen efectos en modelos de ansiedad y psicosis similares a los obtenidos con los agonistas ortostéricos. Los moduladores alostéricos de mGluR2 han demostrado ser activos en modelos de sobresalto potenciado por miedo, y de hipertermia inducida por estrés de ansiedad. Además, tales compuestos han mostrado ser activos en la inversión de hiperlocomoción inducida por ketamina o anfetamina, y en la inversión de la interrupción inducida por anfetamina del prepulso de inhibición de modelos de efecto de sobresalto acústico de esquizofrenia.

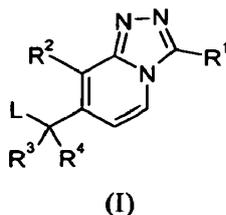
Estudios recientes en animales revelan además que el modulador alostérico positivo selectivo del subtipo 2 del receptor metabotrópico de glutamato bifenil-indanona (BINA) bloquea un modelo de fármaco alucinógeno de psicosis, apoyando la estrategia de la dirección a los receptores mGluR2 para tratar la disfunción glutamatérgica en la esquizofrenia.

Los moduladores alostéricos positivos permiten la potenciación de la respuesta del glutamato, pero también han demostrado potenciar la respuesta a los agonistas de mGluR2 ortostéricos tales como LY379268 o DCG-IV. Estos datos proporcionan evidencias para aún otros nuevos enfoques terapéuticos para tratar las enfermedades neurológicas y psiquiátricas mencionadas anteriormente que implican mGluR2, que podrían usar una combinación de un modulador alostérico positivo de mGluR2 junto con un agonista ortostérico de mGluR2.

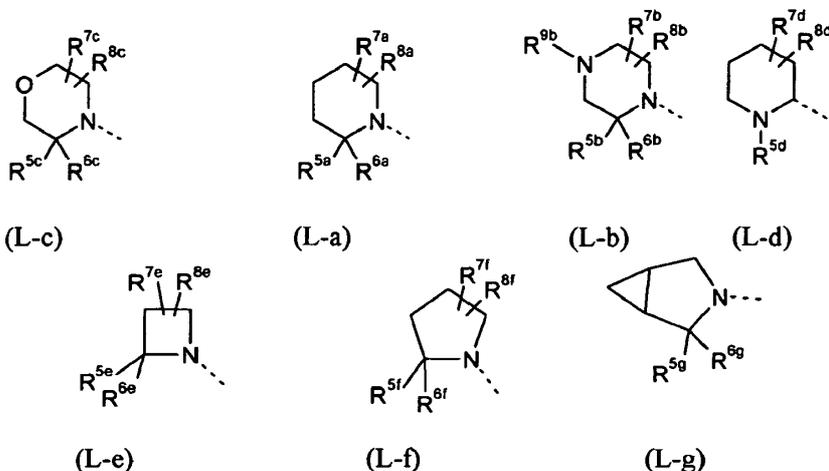
Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que son potentes PAM de mGluR2 con un equilibrio ventajoso de propiedades.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad moduladora del receptor 2 metabotrópico de glutamato, teniendo dichos compuestos la Fórmula (I)



y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en la que
 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, (cicloalquil C₃₋₈)alquilo C₁₋₃, (alquiloxi C₁₋₃)alquilo C₁₋₃ y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes fluoro;
 R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en Cl, CF₃, -CN y ciclopropilo;
 R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y CF₃;
 R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo;
 o R^3 y R^4 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo o un grupo carbonilo;
 L se selecciona entre el grupo que consiste en (L-c), (L-a), (L-b), (L-d), (L-e), (L-f) y (L-g):



en las que R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} y R^{5d} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en fenilo; fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₃ y halo; piridinilo; piridinilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno

independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃ y halo; pirimidinilo y pirimidinilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃ y halo;

- 5 R^{5e} y R^{5f} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en fenilo y fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₃ y halo; R^{5g} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, fenilo y fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₃ y halo; R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6e}, R^{6f} y R^{6g} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; fluoro; alquilo C₁₋₃; alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes fluoro; alquiloxi C₁₋₃; alquiloxi C₁₋₃ sustituido con
 10 1, 2 o 3 sustituyentes fluoro; y cicloalquilo C₃₋₆;
 R^{7a}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7d}, R^{7e}, R^{7e}, R^{7f} y R^{7f} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y metilo;
 R^{9b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₃ y cicloalquilo C₃₋₆;
 en la que
 15 cada halo se selecciona entre el grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo y yodo;
 y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

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

- 20 Además, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) para su uso como medicamento y a un compuesto de Fórmula (I) para su uso como medicamento para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos y psiquiátricos en los que está implicado en mGluR2.

- 25 La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos y psiquiátricos en los que está implicado en mGluR2.

- 30 Además, la invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) en combinación con un agente farmacéutico adicional para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos y psiquiátricos en los que está implicado en mGluR2.

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

- 40 La invención también se refiere a un producto que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un agente farmacéutico adicional, en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de trastornos y enfermedades neurológicos y psiquiátricos.

Descripción detallada de la invención

- 45 La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) como se ha definido anteriormente en el presente documento, a formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos y a sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos. Los compuestos de fórmula (I) tienen actividad moduladora de mGluR2, y son útiles en el tratamiento o la profilaxis de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

- 50 En una realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha definido previamente, en la que R¹ es (cicloalquil C₃₋₈)alquilo C₁₋₃.

En una realización adicional, R¹ es (ciclopropil)metilo.

En una realización adicional, R² es CF₃.

- 55 En una realización adicional, R³ y R⁴ son ambos hidrógeno.

En una realización adicional L es (L-c), en el que R^{5c} se selecciona entre fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes fluoro; R^{6c} se selecciona entre hidrógeno o metilo y R^{7c} y R^{8c} son ambos hidrógeno.

- 60 Todas las posibles combinaciones de las realizaciones interesantes indicadas anteriormente se consideran incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos particulares se pueden seleccionar entre el grupo de

- 65 3-(ciclopropilmetil)-7-[[[(3R)-3-fenil-4-morfolinil]metil]-8-(trifluorometil)-[1,2,4]-triazolo[4,3-*a*]piridina,
 3-(ciclopropilmetil)-7-[[[(3S)-3-fenil-4-morfolinil]metil]-8-(trifluorometil)-[1,2,4]-triazolo[4,3-*a*]piridina,
 3-(ciclopropilmetil)-7-[[[(3*R)-3-(2-fluorofenil)-3-metilmorfolin-4-il]metil]-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina,

3-(ciclopropilmetil)-7-[(3*S)-3-(2-fluorofenil)-3-metilmorfolin-4-il]metil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina,
 3-(ciclopropilmetil)-7-[(3*R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-metilmorfolin-4-il]metil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina
 y
 3-(ciclopropilmetil)-7-[(3*S)-3-(2,4-difluorofenil)-3-metilmorfolin-4-il]metil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina.

5 Se incluyen dentro del alcance de esta lista las formas estereoisoméricas, las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos

10 Los nombres de los compuestos de la presente invención se generaron de acuerdo con las reglas de nomenclatura convenidas por el servicio Chemical Abstracts Service (CAS) usando software de Advanced Chemical Development, Inc. (ACD/Name, versión de producto 10.01; Build 15494, 1 de diciembre de 2006) o de acuerdo con las reglas de nomenclatura convenidas por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) usando software de Advanced Chemical Development, Inc. (ACD/Name, versión de producto 10.01.0.14105, octubre de 2006). En el caso de formas tautoméricas, se generó el nombre de la forma tautomérica representada de la estructura. Sin embargo, debería quedar claro que las demás formas tautoméricas no representadas también están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Definiciones

20 La notación "alquilo C₁₋₃" o "alquilo C₁₋₆", como se usa en el presente documento, sola o como parte de otro grupo, define un radical hidrocarburo saturado, lineal o ramificado que tiene, a menos que se indique otra cosa, de 1 a 3 o de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, 1-propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metil-propilo, 2-metil-1-propilo, 1,1-dimetiletilo, 3-metil-1-butilo, 1-pentilo, 1-hexilo y similares.

25 La notación "cicloalquilo C₃₋₆" y "cicloalquilo C₃₋₈", como se usa en el presente documento, sola o como parte de otro grupo, define un radical hidrocarburo cíclico saturado que tiene de 3 a 6 o de 3 a 8 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

30 La notación "halógeno" o "halo", como se usa en el presente documento, sola o como parte de otro grupo, se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo, siendo preferentes fluoro o cloro.

35 La notación "alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes fluoro", como se usa en el presente documento, sola o como parte de otro grupo, define un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor, tal como fluorometilo; difluorometilo; trifluorometilo; 2,2,2-trifluoroetilo; 1,1-difluoroetilo; 3,3,3-trifluoropropilo. Algunos ejemplos particulares de estos grupos son trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y 1,1-difluoroetilo.

40 Siempre que se usa el término "sustituido" en la presente invención, pretende indicar, a menos que se indique otra cosa o sea claro a partir del contexto, que uno o más hidrógenos, preferentemente de 1 a 3 hidrógenos, más preferentemente de 1 a 2 hidrógenos, más preferentemente 1 hidrógeno, en el átomo o radical indicado en la expresión que usa "sustituido", está reemplazado con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal, y que la sustitución dé como resultado un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico.

45 Se entenderá que algunos de los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoisoméricas.

50 Anteriormente y en lo sucesivo en el presente documento, la expresión "compuesto de fórmula (I)" pretende incluir los estereoisómeros del mismo. El término "estereoisómeros" o la expresión "formas estereoquímicamente isoméricas" se usan de forma intercambiable anteriormente o en lo sucesivo en presente documento.

55 La invención incluye todos los estereoisómeros del compuesto de Fórmula (I) en forma de un estereoisómero puro o en forma de una mezcla de dos o más estereoisómeros. Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica. Los diastereómeros (o diaestereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, que no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración E o Z. Si un compuesto contiene un grupo cíclico no aromático al menos disustituido, los sustituyentes pueden estar en la configuración cis o trans. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y las mezclas de los mismos.

65 La configuración absoluta está especificada de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico está especificada por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta no se conoce se pueden denominar mediante (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que rotan la luz plana polarizada.

5 Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que dicho estereoisómero está básicamente exento, es decir, asociado con menos de un 50 %, preferentemente menos de un 20 %, más preferentemente menos de un 10 %, incluso más preferentemente menos de un 5 %, en particular menos de un 2 % y lo más preferentemente menos de un 1 %, de los temas isómeros. Por lo tanto, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica por ejemplo como (R), esto significa que el compuesto está básicamente exento del isómero (S); cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica por ejemplo como E, esto significa que el compuesto está básicamente exento del isómero Z; cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica por ejemplo como cis, esto significa que el compuesto está básicamente exento del isómero trans.

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

15 Las sales de adición de ácido y de base farmacéuticamente aceptables que se han mencionado anteriormente el presente documento o se mencionan en lo sucesivo en el presente documento pretenden comprender las formas de sales terapéuticamente activas de adición de ácido y base no tóxicos que los compuestos de Fórmula (I) son capaces de formar. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente por tratamiento de la forma básica con tal ácido apropiado. Algunos ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos, tales como ácidos halohídricos, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, y los ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, los ácidos acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir etanodioico), malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares. A la inversa, dichas formas de sal se puede convertir por tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

20 Los compuestos de Fórmula (I) que contienen un protón ácido también se pueden convertir en sus formas de sal de adición de metal o amina no tóxicos por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Algunas formas de sal básica apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de la butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. A la inversa, la forma de sal se puede convertir por tratamiento con ácido en la forma ácida libre.

30 El término solvato comprende las formas de adición de disolvente así como las sales de las mismas, que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Algunos ejemplos de tales formas de adición de disolvente son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

35 Algunos de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Se pretende que tales formas, aunque no se indiquen explícitamente en la fórmula anterior, queden incluidas dentro del alcance de la presente invención.

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

55 Preparación

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar generalmente mediante una sucesión de etapas, cada una de las cuales conoce un experto en la materia. En particular, los compuestos se pueden preparar de acuerdo con los siguientes métodos de síntesis.

60 Los compuestos de Fórmula (I) se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de Fórmula (I) se pueden convertir en la correspondiente forma de sal diastereomérica por reacción con un ácido quirral adecuado. Dichas formas de sal diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de la misma mediante una base. Una forma alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de Fórmula (I) implica cromatografía líquida

usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden obtener a partir de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción se produzca estereoespecíficamente.

5 A. Preparación de los compuestos finales

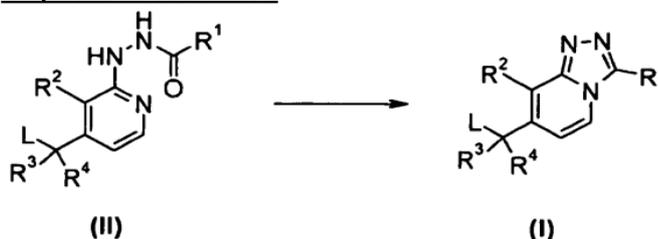
Procedimiento experimental 1

10 Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) se pueden preparar siguiendo procedimientos conocidos en la técnica por ciclación del compuesto intermedio de Fórmula (II) en presencia de un agente de halogenación tal como, por ejemplo, oxiclورو de fósforo (V) (POCl_3) o mezcla de tricloroacetnitrilo-trifenilfosfina en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DCE o CH_3CN con agitación en irradiación de microondas, durante un periodo de tiempo adecuado que permita la conclusión de la reacción, tal como, por ejemplo, 50 min a una temperatura entre 140-200 °C.

15 Como alternativa, los compuestos finales de Fórmula (I) se pueden preparar por calentamiento del compuesto intermedio de Fórmula (II) durante un periodo de tiempo adecuado que permita la conclusión de la reacción, tal como, por ejemplo, 1 h a una temperatura entre 140-200 °C. En el esquema de reacción (1), todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

20

Esquema de reacción 1



Procedimiento experimental 2

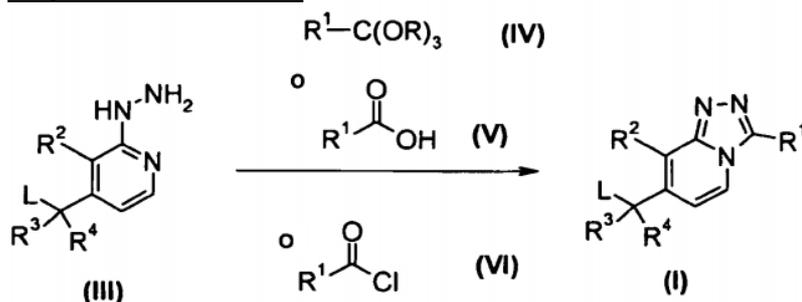
25 Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica de forma análoga a las síntesis que se describen en J. Org. Chem., 1966, 31, 251, o J. Heterocicl. Chem., 1970, 7, 1019, por ciclación de los compuestos intermedios de Fórmula (III) en condiciones adecuadas en presencia de un orto-éster adecuado de Fórmula (IV), en la que R^1 es un sustituyente adecuado como se define para los compuestos de fórmula (I), tal como, por ejemplo, un grupo metilo, de acuerdo con el esquema de reacción (2). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, xileno. Por lo general, la mezcla se puede agitar durante 1 a 48 h a una temperatura entre 100-200 °C. En el esquema de reacción (2), todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

30

35 Como alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica de forma análoga a la síntesis que se describe en Tetrahedron Lett., 2007, 48, 2237-2240 por reacción del compuesto intermedio de Fórmula (III) con ácidos carboxílicos de Fórmula (V) o equivalentes de ácido tales como haluros de ácido de Fórmula (VI) para proporcionar los compuestos finales de Fórmula (I). La reacción se puede llevar a cabo usando un agente de halogenación tal como, por ejemplo, mezcla de tricloroacetnitrilo-trifenilfosfina en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dicloroetano con agitación a una temperatura entre 100-200 °C durante 1 a 48 h o con irradiación de microondas durante 20 min. En el esquema de reacción (2), todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

40

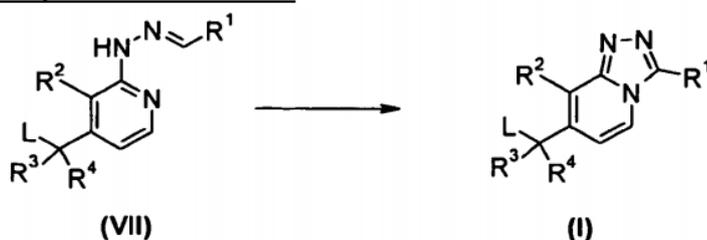
Esquema de reacción 2



45

Procedimiento experimental 3

Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ciclación de los compuestos intermedios de Fórmula (VII) en condiciones adecuadas en presencia de un agente oxidante adecuado tal como cloruro de cobre (II) en un disolvente adecuado tal como DMF, con agitación durante 1 a 48 h a una temperatura entre t.a. y 200 °C. En el esquema de reacción (3), todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

Esquema de reacción 3

10

Procedimiento experimental 4

Como alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (VIII) con un compuesto intermedio de Fórmula (IX) en condiciones de alquilación que conocen los expertos en la materia. Esto se ilustra en el esquema de reacción (4) en el que todas las variables se definen como se ha mencionado anteriormente en el presente documento y X es un grupo adecuado para reacciones de alquilación tal como, por ejemplo, halo, metilsulfonato o p-tolilsulfonato. La reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, diisopropiltilamina en un disolvente de reacción adecuado tal como, por ejemplo, DMF durante un periodo de tiempo adecuado que permita la conclusión de la reacción a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 120 °C.

15

20

Esquema de reacción 4Procedimiento experimental 5

Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) en la que el carbono entre L y el núcleo de triazolopirimidina está monosustituido con R₃ o R₄, representado por la presente como (I-a), se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (X) con un compuesto intermedio de Fórmula (IX) en condiciones de aminación reductora que conocen los expertos en la materia. Esto se ilustra en el esquema de reacción (5) en el que todas las variables se definen como en la Fórmula (I). La reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, en presencia de triacetoxiborohidruro sódico en un disolvente adecuado inerte para la reacción tal como, por ejemplo, 1,2-dicloroetano, a una temperatura adecuada, por ejemplo a una temperatura entre t.a. y 150 °C, con calentamiento clásico o irradiación de microondas, durante un periodo de tiempo adecuado que permita la conclusión de la reacción.

25

30

35

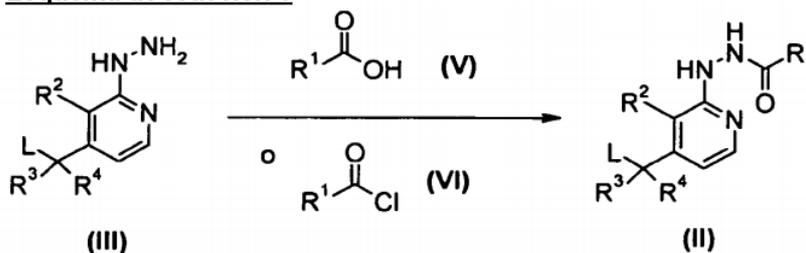
Esquema de reacción 5

B. Preparación de los compuestos intermediosProcedimiento experimental 6

5 Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (II) se pueden preparar siguiendo condiciones que conocen los expertos en la materia por reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (III) con un ácido carboxílico de Fórmula (V) mediante una reacción de formación de enlace amida en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado. Esto se ilustra en el esquema de reacción (6) en el que todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

10 Como alternativa, los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (II) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica por reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (III) con un ácido carboxílico de Fórmula (V). La reacción se puede llevar a cabo usando un agente de halogenación tal como, por ejemplo, una mezcla de tricloroacetoniitrilo-trifenilfosfina en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dicloroetano con agitación a una temperatura entre 100-200 °C durante 1 a 48 h o con irradiación de microondas durante 20 min. En el esquema de reacción (6), todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

20 Como alternativa, los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (II) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica por reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (III) con un haluro de ácido de fórmula (VI). La reacción se puede llevar a cabo usando un disolvente inerte tal como, por ejemplo, DCM en presencia de una base tal como, por ejemplo, TEA, por ejemplo a t.a. durante un periodo de tiempo adecuado que permita la conclusión de la reacción. En el esquema de reacción (6), todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

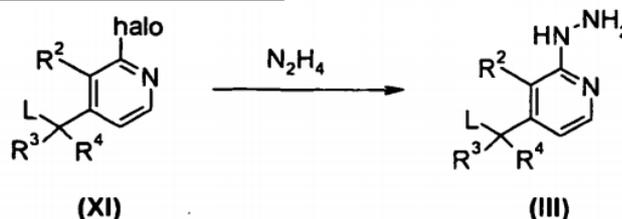
Esquema de reacción 6

25

Procedimiento experimental 7

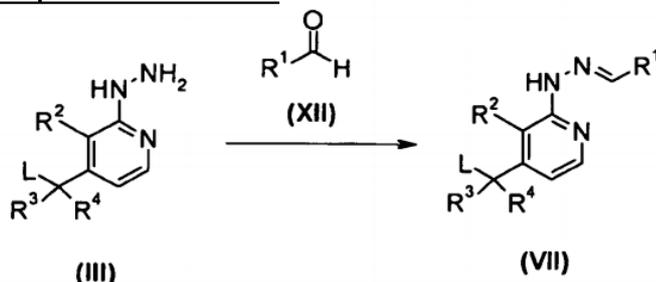
30 Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (III) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (XI) con hidrazina de acuerdo con el esquema de reacción (7), una reacción que se lleva a cabo de un disolvente inerte para la reacción adecuado, tal como, por ejemplo, etanol o THF en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción por ejemplo a 160 °C con irradiación de microondas durante 20 min o calentamiento térmico clásico a 90 °C durante 16 h. En el esquema de reacción (7), todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y halo es cloro, bromo o yodo.

35

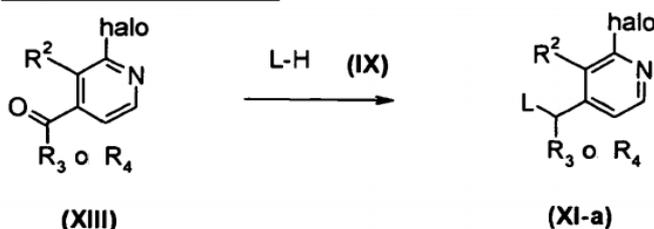
Esquema de reacción 7Procedimiento experimental 8

40 Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (VII) se pueden preparar siguiendo condiciones que conocen los expertos en la materia por reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (III) con un aldehído de Fórmula (XII) mediante una reacción de formación de enlace imina. La reacción se puede llevar a cabo usando un disolvente prático tal como, por ejemplo, EtOH, por ejemplo a una temperatura entre t.a. y 150 °C durante un periodo de tiempo adecuado que permita la conclusión de la reacción. En el esquema de reacción (8), todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

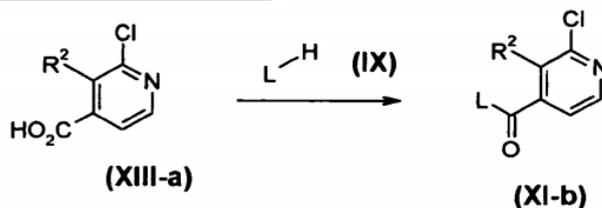
45

Esquema de reacción 8**Procedimiento experimental 9**

- 5 Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (XI) en la que el carbono entre L y el núcleo de triazolopirimidina está monosustituido con R³ o R⁴, representados por la presente como (XI-a), se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (XIII) con un compuesto intermedio de Fórmula (IX) en condiciones de aminación reductora que conocen los expertos en la materia. Esto se ilustra en el esquema de
- 10 reacción (9) en el que todas las variables se definen como en la Fórmula (I). La reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, en presencia de triacetoxiborohidruro en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, DCE, a una temperatura adecuada, por lo general a t.a., durante un periodo de tiempo adecuado que permita la conclusión de la reacción.

Esquema de reacción 9

- 15 **Procedimiento experimental 10**
- Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (XI) en la que CR³R⁴ forma un grupo carbonilo, representados por la presente como (XI-b) se pueden preparar siguiendo condiciones que conocen los expertos en la materia por reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (XIII-a) con una amina de fórmula (IX) mediante una
- 20 reacción de formación de enlace amida en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado.

Esquema de reacción 10

R² = CF₃; C.A.S. 1227587-24-7
 R² = Cl; C.A.S.184416-84-0

- 25 El seguimiento de las etapas hasta los compuestos finales puede ser como se define secuencialmente en los procedimientos experimentales 7, 6 y 1.

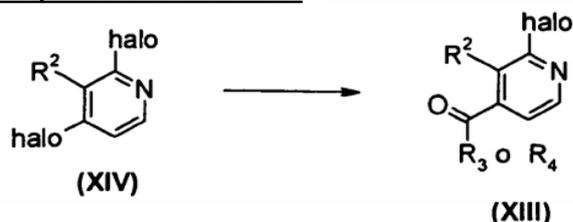
Procedimiento experimental 11

- 30 Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (XIII) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (XIV) en condiciones que conocen los expertos en la materia. Esto se ilustra en el esquema de reacción (11) en el que todas las variables se definen como se ha mencionado anteriormente en el presente documento. La reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, convirtiendo en primer lugar el haluro de arilo en un derivado de arilo metálico donde el metal puede ser litio, magnesio, boro o cinc seguido de reacción con el
- 35 compuesto carbonílico apropiado. Los expertos en la materia conocen bien los métodos para conseguir estas

transformaciones e incluyen intercambio metal-halógeno con un reactivo de Grignard tal como cloruro de isopropilmagnesio o una base fuerte tal como, por ejemplo, BuLi en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como THF, éter dietílico o tolueno, preferentemente THF a una temperatura entre -78 °C y 40 °C, seguido de reacción con el compuesto carbonílico tal como, por ejemplo, en DMF a una temperatura entre -78 °C y 100 °C.

5

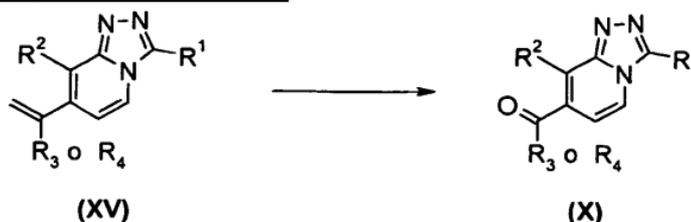
Esquema de reacción 11



Procedimiento experimental 12

- 10 Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (X) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (XV) en condiciones de dihidroxilación y escisión oxidativa que conocen los expertos en la materia y se puede realizar, por ejemplo, con oxone, tetraóxido de osmio. El proceso se puede llevar a cabo opcionalmente en un disolvente tal como 1,4-dioxano, agua y generalmente a temperaturas entre aproximadamente -100 °C y aproximadamente 100 °C. Se encuentra un resumen de tales métodos en "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, (1989), R.C. Larock, pp.595-596. Esto se ilustra en el esquema de reacción (12) en el que todas las variables se definen como se ha mencionado anteriormente en el presente documento.

Esquema de reacción 12



Procedimiento experimental 13

- 20 Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (XV) se pueden preparar por reacciones de acoplamiento, tales como reacciones de Stille o Suzuki, de un compuesto intermedio de Fórmula (XVI) con un compuesto de Fórmula (XVII) en condiciones que conocen los expertos en la materia. Esto se ilustra en el esquema de reacción (13) en el que todas las variables se definen como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, en el que M es trialquilestaño, ácido borónico o éster de boronato, y un catalizador de paladio. El proceso se puede llevar a cabo opcionalmente en un disolvente tal como 1,4-dioxano, agua y generalmente a temperaturas entre aproximadamente t.a. y aproximadamente 200 °C en presencia de una base.

Esquema de reacción 13

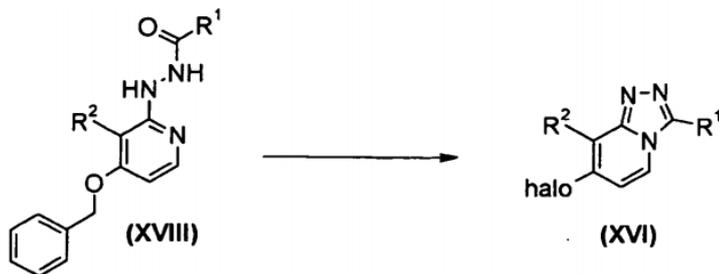


30

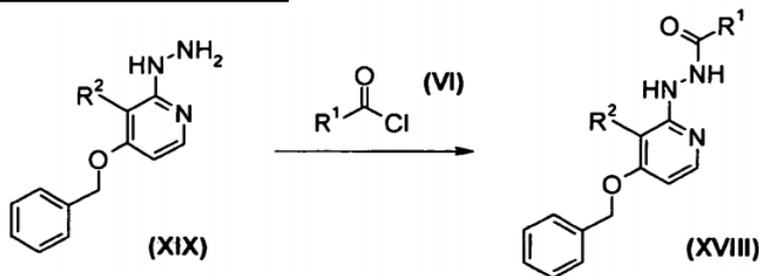
Procedimiento experimental 14

- 35 Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (XVI) se pueden preparar siguiendo procedimientos conocidos en la técnica por ciclación de un compuesto intermedio de Fórmula (XVIII) en presencia de un agente de halogenación tal como, por ejemplo, oxiclórico de fósforo (V) (POCl₃) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dicloroetano, con agitación e irradiación de microondas, durante un periodo de tiempo adecuado que permita la conclusión de la reacción, como por ejemplo 5 min a una temperatura entre 140-200 °C. En el esquema de reacción (14), todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y halo es cloro, bromo o yodo.

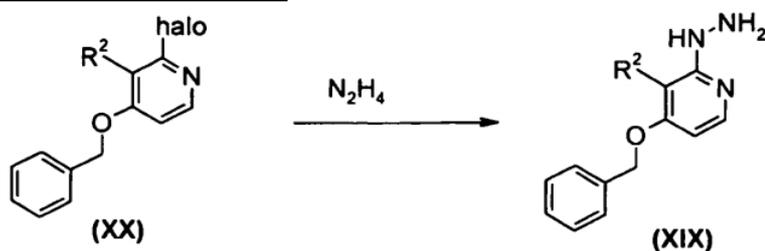
40

Esquema de reacción 14**Procedimiento experimental 15**

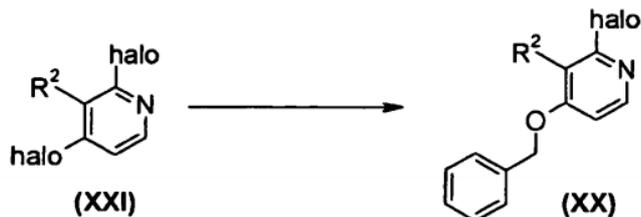
- 5 Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (XVIII) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica por reacción de un compuesto intermedio de hidrazina de Fórmula (XIX) con haluros de ácido de Fórmula (VI). La reacción se puede llevar a cabo usando un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, DCM, en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina, por ejemplo a t.a. durante un periodo de tiempo adecuado que permita la conclusión de la reacción, por ejemplo 20 min. En el esquema de reacción (15), todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

Esquema de reacción 15**Procedimiento experimental 16**

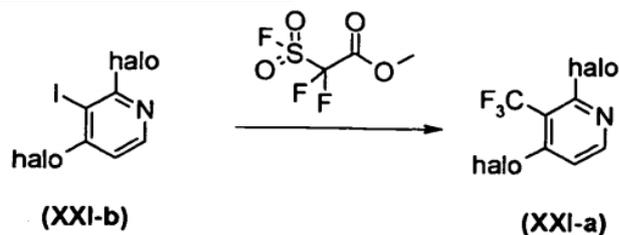
- 15 Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (XIX) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (XX) con hidrazina de acuerdo con el esquema de reacción (16), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente inerte para la reacción adecuado, tal como, por ejemplo, etanol, THF o 1,4-dioxano en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción por ejemplo a 160 °C con irradiación de microondas durante 30 min o calentamiento térmico clásico a 70 °C durante 16 h. En el esquema de reacción (16), R² se define como en la Fórmula (I) y halo es cloro, bromo o yodo.

Esquema de reacción 16**Procedimiento experimental 17**

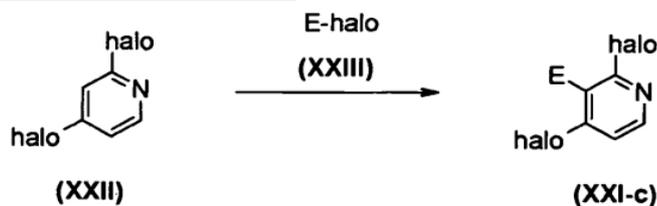
- 25 Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (XX) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (XXI) con alcohol bencílico de acuerdo con el esquema de reacción (17), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente inerte para la reacción adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidruro sódico a t.a. durante un periodo de tiempo adecuado que permita la conclusión de la reacción, tal como, por ejemplo, 1 h. En el esquema de reacción (17), R² se define como en la Fórmula (I) y halo es cloro, bromo o yodo.

Esquema de reacción 17**Procedimiento experimental 18**

- 5 Los compuestos intermedios de Fórmula (XXI) en la que R² es trifluorometilo, denominados por la presente (XXI-a), se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (XXI) en la que R² es yodo, denominados por la presente (XXI-b), con un agente de trifluorometilación adecuado, tal como, por ejemplo, éster de metilo del ácido fluorosulfonyl(difluoro)acético, de acuerdo con el esquema de reacción (18). Esta reacción se realiza en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como, por ejemplo, yoduro de cobre (I), en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción por ejemplo a 160 °C con irradiación de microondas durante 45 min. En el esquema de reacción (18), halo es cloro, bromo o yodo.

Esquema de reacción 18

- 15 **Procedimiento experimental 19**
- 20 Los compuestos intermedios de Fórmula (XXI) en la que R² es ciclopropilo, denominados por la presente (XXI-c), se pueden preparar mediante una estrategia de metalación en orto por reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (XXII) con un haluro de alquilo o de alqueniilo sustituido o sin sustituir (XXIII) en presencia de una base adecuada tal como diisopropilamida de litio o butillitio, de acuerdo con el esquema de reacción (19) y siguiendo las referencias: a) Tetrahedron 2001, 57(19), 4059-4090 o b) Tetrahedron 2001, 57(21), 4489-4505. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, THF a baja temperatura tal como, por ejemplo -78 °C durante un periodo de tiempo que permite la conclusión de la reacción, tal como, por ejemplo 2-5 h. En el esquema de reacción (19), halo puede ser cloro, bromo o yodo y E representa un radical ciclopropilo. Si fuera necesario, los compuestos intermedios (XXI-c) se pueden someter a etapas sencillas adicionales de interconversión de grupo funcional siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para conducir al grupo R² final deseable.

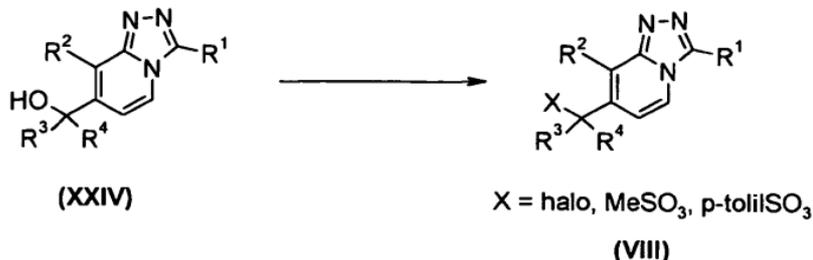
Esquema de reacción 19

- 30 **Procedimiento experimental 20**

- 35 Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (VIII) se pueden preparar a partir de la conversión del grupo hidroxilo presente en el compuesto intermedio de Fórmula (XXIV) en un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, halógeno o mesilato en condiciones adecuadas que conocen los expertos en la materia. La reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, por reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (XXIV) con cloruro de ácido metilsulfónico en presencia de una base tal como trietilamina, piridina o reactivos de halogenación tales como, por ejemplo, P(O)Br₃ en un disolvente inerte para la reacción adecuado tal como, por ejemplo, DCM o DMF o las

mezclas de ambos, a una temperatura adecuada, por lo general a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo adecuado que permita la conclusión de la reacción.

Esquema de reacción 20



5

Procedimiento experimental 21

Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (XXIV) en la que el carbono entre el OH y el núcleo de triazolopirimidina está monosustituido con R³ o R⁴, representados por la presente como (XXIV-a) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (X) en condiciones que conocen los expertos en la materia. Esto se ilustra en el esquema de reacción (21) en el que todas las variables se definen como se ha mencionado anteriormente en el presente documento. La reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, por reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (XVII) con un agente reductor tal como, por ejemplo, borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura adecuada, por lo general a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo adecuado que permita la conclusión de la reacción. Esto se ilustra en el esquema de reacción (21) en el que todas las variables se definen como se ha mencionado anteriormente en el presente documento.

10

15

Esquema de reacción 21



20

Procedimiento experimental 22

Como alternativa, los compuestos intermedios de Fórmula (XVI) se pueden preparar siguiendo procedimientos conocidos en la técnica por ciclación del compuesto intermedio de Fórmula (XXV) con calentamiento durante un periodo de tiempo adecuado que permita la conclusión de la reacción, como por ejemplo 1 h a una temperatura entre 140-200 °C. En el esquema de reacción (22), todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y halo es cloro, bromo o yodo.

25

Esquema de reacción 22



30

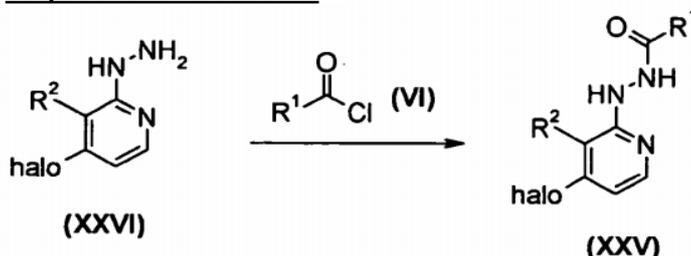
Procedimiento experimental 23

Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (XXV) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica por reacción de los compuestos intermedios de Fórmula (XXVI) con haluros de ácido de Fórmula (VI). La reacción se puede llevar a cabo usando un disolvente inerte tal como, por ejemplo, DCM en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina, por ejemplo a t.a. durante un periodo de tiempo adecuado

35

que permita la conclusión de la reacción, por ejemplo 20 min. En el esquema de reacción (23), todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y halo es cloro, bromo o yodo.

Esquema de reacción 23



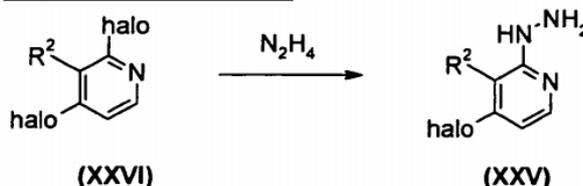
5

Procedimiento experimental 24

Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (XXVI) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (XXVII) con hidrazina de acuerdo con el esquema de reacción (24), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente inerte para la reacción adecuado, tal como, por ejemplo, etanol, THF o 1,4-dioxano en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción por ejemplo a 160 °C con irradiación de microondas durante 30 min o calentamiento térmico clásico a 70 °C durante 16 h. En el esquema de reacción (24), R² se define como en la Fórmula (I) y halo es cloro, bromo o yodo.

10

Esquema de reacción 24



15

Procedimiento experimental 25

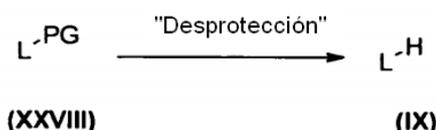
Los compuestos intermedios de Fórmula (IX) se pueden preparar por desprotección del átomo de nitrógeno en un compuesto intermedio de fórmula (XXVIII), en la que PG representa un grupo protector adecuado para el átomo de nitrógeno, tal como, por ejemplo, terc-butoxicarbonilo, etoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo y metilo, de acuerdo con el esquema de reacción (25) aplicando procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, cuando PG representa bencilo, entonces la reacción de desprotección se puede llevar a cabo en un disolvente inerte para la reacción adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, es decir metanol, y 1,4-ciclohexadieno, en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón, a una temperatura moderadamente alta tal como, por ejemplo, 100 °C en un recipiente cerrado herméticamente. Como alternativa, cuando PG representa un grupo alquilocarbonilo, la reacción de desprotección se puede llevar a cabo por reacción con un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, en un disolvente inerte para la reacción adecuado, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano a una temperatura moderadamente alta, tal como, por ejemplo, a temperatura de reflujo. En el esquema de reacción (25), todas las variables se definen como en la fórmula (I).

20

25

30

Esquema de reacción 25



Los materiales de partida de acuerdo con las Fórmulas (IV), (V), (VI), (IX), (XII), (XVII) o (XXVIII) son compuestos que están disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos de reacción convencionales conocidos generalmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (IX), tales como los compuestos con los números CAS: CAS 1132928-65-4 y CAS 198015-96-2, se conocen en la técnica.

35

Con el fin de obtener las formas de sal de HCl de los compuestos, se pueden usar varios procedimientos conocidos por los expertos en la materia, a menos que se indique otra cosa. En un procedimiento habitual, por ejemplo, la base libre se puede disolver en DIPE o Et₂O y, posteriormente, se puede añadir gota a gota una solución 6 N de HCl en 2-

40

propanol o una solución 1 N de HCl en Et₂O. Por lo general, la mezcla se agita durante 10 min después de lo cual el producto se puede retirar por filtración. La sal de HCl se seca habitualmente al vacío.

Los expertos en la materia entenderán que en los procesos que se han descrito anteriormente, los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden necesitar bloquearse con grupos protectores. En el caso de que los grupos funcionales de los compuestos intermedios se bloqueen con grupos protectores, se pueden desproteger después de una etapa de reacción.

Farmacología

Los compuestos proporcionados en la presente invención son moduladores alostéricos positivos (PAM) de los receptores metabotrópicos de glutamato, en particular son moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Los compuestos de la presente invención no parecen unirse al sitio de reconocimiento del glutamato, el sitio de ligando ortostérico, sino en su lugar a un sitio alostérico en la región de transmembrana siete del receptor. En presencia de glutamato o un agonista de mGluR2, los compuestos de la presente invención aumentan la respuesta de mGluR2. Se espera que los compuestos proporcionados en la presente invención tengan su efecto en mGluR2 en virtud de su capacidad para aumentar la respuesta de tales receptores al glutamato o a los agonistas de mGluR2, potenciando la respuesta del receptor.

Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" pretende referirse a todos los procesos en los que existe una ralentización, interrupción, detención o parada del desarrollo de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para su uso como medicamento.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, o a una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento.

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, o a una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de, en particular el tratamiento de, una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, el tratamiento o la prevención de la cual se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR2, en particular los moduladores alostéricos positivos del mismo.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, o a una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de, en particular el tratamiento de, una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, el tratamiento con la prevención de la cual se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR2, en particular los moduladores alostéricos positivos del mismo.

La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, o a una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción del riesgo de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de glutamato en un mamífero, incluyendo un ser humano, el tratamiento o la prevención de los cuales se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos positivos de mGluR2.

Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, o a una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir del riesgo de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de glutamato en un mamífero, incluyendo un ser humano, el tratamiento o la prevención de los cuales se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos positivos de mGluR2.

En particular, los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de glutamato incluyen una o más de las siguientes afecciones y enfermedades: trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como, por ejemplo, déficits cerebrales posteriores a cirugía e injerto de derivación cardiaca, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo en la cabeza, hipoxia perinatal, paro cardiaco, lesión neuronal hipoglucémica, demencia (incluyendo demencia inducida por SIDA), enfermedad de Alzheimer, Corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos, espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad muscular incluyendo temblores,

- 5 epilepsia, convulsiones, migraña (incluyendo cefalea con migraña), incontinencia urinaria, dependencia/abuso de sustancias, abstinencia de sustancias (incluyendo sustancias tales como, por ejemplo, opiáceos, nicotina, productos de tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (incluyendo trastorno generalizado de ansiedad, trastornos de pánico, y trastorno obsesivo compulsivo), trastornos anímicos (incluyendo depresión, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, manía, trastornos bipolares, tales como manía bipolar), trastorno por estrés postraumático, neuralgia del trigémino, pérdida de audición, acúfenos, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, dolor (incluyendo estados agudos y crónicos, dolor grave, dolor intratable, dolor neuropático, y dolor postraumático), disquinesia tardía, trastornos del sueño (incluyendo narcolepsia), trastorno por déficit de atención/hiperactividad, y trastornos de conducta.
- 10 En particular, la afección o enfermedad es un trastorno del sistema nervioso central seleccionado entre el grupo de trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, trastornos de personalidad, trastornos relacionados con sustancias, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos anímicos, migraña, epilepsia o trastornos compulsivos, trastornos de la infancia, trastornos cognitivos, neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia.
- 15 Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de ansiedad, seleccionado entre el grupo de agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (GAD), ansiedad y depresión mixta, trastorno obsesivo compulsivo (OCD), trastorno de pánico, trastorno por estrés postraumático (PTSD), fobia social y otras fobias.
- 20 Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno psicótico seleccionado entre el grupo de esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico inducido por sustancias.
- 25 Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de personalidad seleccionado entre el grupo de trastorno de personalidad obsesivo compulsivo y trastorno esquizoide, esquizotípico.
- 30 Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de abuso de sustancias o relacionado con sustancias seleccionado entre el grupo de abuso de alcohol, dependencia de alcohol, abstinencia de alcohol, delirio por abstinencia de alcohol, trastorno psicótico inducido por alcohol, dependencia de amfetamina, abstinencia de amfetamina, dependencia de cocaína, abstinencia de cocaína, dependencia de nicotina, abstinencia de nicotina, dependencia de opioides y abstinencia de opioides.
- 35 Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la conducta alimentaria seleccionado entre el grupo de anorexia nerviosa y bulimia nerviosa.
- 40 Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno anímico seleccionado entre el grupo de trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, depresión bipolar, y trastorno anímico inducido por sustancias.
- 45 Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es migraña.
- 50 Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central se selecciona entre el grupo de esquizofrenia, síntomas de comportamiento y psicológicos de demencia, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, depresión bipolar, ansiedad, depresión, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés postraumático, manía bipolar, epilepsia, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, abuso de sustancias y ansiedad y depresión mixta.
- 55 Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es epilepsia o un trastorno convulsivo seleccionado entre el grupo de epilepsia no convulsiva generalizada, epilepsia convulsiva generalizada, *status epilepticus* con crisis de ausencia, *status epilepticus* con crisis convulsivas, epilepsia parcial con o sin deterioro de consciencia, espasmos infantiles, *epilepsia partialis continua*, y otras formas de epilepsia.
- 60 Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es trastorno por déficit de atención/hiperactividad.
- 65 Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo seleccionado entre el grupo de delirio, delirio persistente inducido por sustancias, demencia, demencia debida a enfermedad por VIH, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Parkinson, demencia de tipo Alzheimer, síntomas de comportamiento y psicológicos de demencia, demencia persistente inducida por sustancias y deterioro cognitivo leve.
- De los trastornos mencionados anteriormente, es de particular importancia el tratamiento de psicosis, esquizofrenia, síntomas de comportamiento y psicológicos de demencia, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, depresión bipolar, ansiedad, depresión, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés postraumático, manía bipolar, abuso de sustancias y depresión y ansiedad mixta.

De los trastornos mencionados anteriormente, es de especial importancia el tratamiento de ansiedad, esquizofrenia, migraña, depresión, y epilepsia.

En la actualidad, la cuarta edición del Manual de Diagnóstico y Estadística de Trastornos Mentales (DSM-IV) de la Asociación Psiquiátrica Americana proporciona una herramienta de diagnóstico para la identificación de los trastornos que se describen en el presente documento. El experto en la materia reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías, y sistemas de clasificación alternativas para los trastornos neurológicos y psiquiátricos que se describen en el presente documento, y que estas evolucionan con los adelantos médicos y científicos.

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

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

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

La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una cualquiera de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente en el presente documento.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente en el presente documento.

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

En vista de la utilidad de los compuestos de Fórmula (I), se proporciona un método para tratar animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento, y un método para prevenir en animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento. Dichos métodos comprenden la administración, es decir la administración sistémica o tópica, preferentemente la administración oral, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), una forma estereoisomérica del mismo y una sal de adición farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

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

El experto en la materia reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de los PAM de la presente invención es una cantidad suficiente para modular la actividad de mGluR2 y que esta cantidad varía dependiendo, entre otras cosas, del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica, y la afección del paciente. Generalmente, la cantidad de PAM a administrar como agente terapéutico para tratar enfermedades entre las que la modulación de mGluR2 es beneficiosa, tales como los trastornos que se describen en el presente documento, se determinará por el médico responsable del tratamiento dependiendo de cada caso.

Generalmente, una dosis adecuada es la que da como resultado una concentración del PAM en el sitio de tratamiento en el intervalo de 0,5 nM a 200 μ M, y más habitualmente de 5 nM a 50 μ M. Para obtener estas concentraciones de tratamiento, se administrará a un paciente con necesidad del tratamiento probablemente una cantidad diaria terapéuticamente eficaz de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 2,5 mg/kg de peso corporal, incluso más preferentemente de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal. La cantidad de

compuesto de acuerdo con la presente invención, también denominado ingrediente activo, que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará, por supuesto, dependiendo de cada caso, y variará con el compuesto en particular, la vía de administración, la edad y condición general del receptor, y el trastorno o enfermedad particular que se va a tratar. Un método de tratamiento también puede incluir administrar el ingrediente activo en un régimen

5 entre una y cuatro tomas por día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan preferentemente antes de la admisión. Como se describe posteriormente en el presente documento, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procedimientos conocidos usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles.

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

15 Debido a los moduladores alostéricos positivos de mGluR2, incluyendo los compuestos de Fórmula (I), potencian la respuesta del mGluR2 a los agonistas, se entiende que la presente invención se amplía al tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de glutamato por administración de una cantidad eficaz de un modulador alostérico positivo de mGluR2, incluyendo los compuestos de Fórmula (I), junto con un agonista de mGluR2. Algunos ejemplos de agonistas de mGluR2 incluyen, por ejemplo, LY-379268; DCG-IV; LY-354740; LY-404039; LY-544344; LY-2140023; LY-181837; LY-389795; LY-446433; LY-450477; talaglutetad; MGS0028; MGS0039; (-)-2-oxa-4-aminobiciclo[3.1.0]hexano-4,6-dicarboxilato; ácido (+)-4-amino-2-sulfonilbiciclo[3.1.0]hexano-4,6-dicarboxílico; ácido (+)-2-amino-4-fluorobiciclo-[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 1S,2R,5S,6S-2-amino-6-fluoro-4-oxobiciclo-[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 1S,2R,4S,5S,6S-2-amino-6-fluoro-4-hidroxi-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 1S,2R,3R,5S,6S-2-amino-3-fluoro-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 1S,2R,3S,5S,6S-2-amino-6-fluoro-3-hidroxi-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido (+)-4-amino-2-sulfonil-biciclo[3.1.0]hexano-4,6-dicarboxílico; ácido (+)-2-amino-4-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 1S,2R,5S,6S-2-amino-6-fluoro-4-oxobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 1S,2R,4S,5S,6S-2-amino-6-fluoro-4-hidroxi-biciclo-[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 1S,2R,3R,5S,6S-2-amino-3-fluorobiciclo-[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; o ácido 1S,2R,3S,5S,6S-2-amino-6-fluoro-3-hidroxi-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico. Más preferentemente, los agonistas de mGluR2 incluyen LY-379268; DCG-IV; LY-354740; LY-404039; LY-544344; o LY-2140023.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar junto con uno o más de otros fármacos en el tratamiento, prevención, control, mejorar, o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de Fórmula (I) o los otros fármacos pueden tener utilidad, donde la combinación de los fármacos en conjunto es más segura o más eficaz que cada fármaco individualmente.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar enfermedades en las que la modulación del receptor mGluR2 es beneficiosa, tales como los trastornos que se describen en el presente documento. Aunque es posible que el ingrediente activo se administre solo, es preferente presentarlo en forma de una composición farmacéutica. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, en particular un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo. El vehículo o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la composición y no perjudicial para los receptores del mismo.

Los compuestos de acuerdo con la invención, en particular los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los solvatos y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos, se puede formular en diversas formas farmacéuticas con fines de administración. Como composiciones apropiadas, se pueden citar todas las composiciones que se emplea habitualmente para la administración sistémica de fármacos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar mediante métodos bien conocidos en la técnica de farmacia usando, por ejemplo, métodos tales como los que se describen en Gennaro *et al.* Remington's Pharmaceutical Sciences (18^a ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente la Parte 8: Preparaciones farmacéuticas y su fabricación). Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se combina una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto en particular, opcionalmente en forma de sal, como ingrediente activo, en una mezcla íntima con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, pudiendo tener el vehículo o diluyente una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en una forma de dosificación unitaria adecuada, en particular para la administración oral, tópica, rectal o percutánea, mediante inyección parenteral o mediante inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, suspensiones,

jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como, por ejemplo, almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad de administración, la administración oral es preferente, y los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, tensioactivos, para ayudar en la solubilidad. Se pueden preparar, por ejemplo, soluciones inyectables en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente de potenciación de penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, no produciendo los aditivos ningún efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas formas, por ejemplo, en forma de un parche transdérmico, en forma de una unción dorsal puntual, o en forma de una pomada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en una forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria, como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado junto con el vehículo farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o revestidos), cápsulas, píldoras, sobres de polvos, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, cucharaditas, cucharadas, y múltiplos divididos de las mismas.

Dado que los compuestos de acuerdo con la invención son compuestos administrables por vía oral, las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos adyuvantes para la administración oral son especialmente ventajosas.

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

La dosificación exacta y la frecuencia de administración depende del compuesto de fórmula (I) particular usado, la afección particular que se va a tratar, la gravedad de la afección que se va a tratar, la edad, peso, sexo, grado de trastorno y condición física general del paciente particular así como de otras medicaciones que esté tomando el individuo, como conocen bien los expertos en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede disminuir o aumentar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

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

La cantidad de un compuesto de Fórmula (I) que se puede combinar con un material de vehículo para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero, y la vía de administración particular. Sin embargo, como regla general, las dosis unitarias adecuadas para los compuestos de la presente invención pueden contener, por ejemplo, preferentemente entre 0,1 mg y aproximadamente 1000 mg del compuesto activo. Una dosis unitaria preferente está entre 1 mg y aproximadamente 500 mg. Una dosis unitaria más preferente está entre 1 mg y aproximadamente 300 mg. Una dosis unitaria incluso más preferente está entre 1 mg y aproximadamente 100 mg. Tales dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día, pero preferentemente 1 o 2 veces al día, de modo que la dosificación total para un adulto de 70 kg esté en el intervalo de 0,001 a aproximadamente 15 mg por kg de peso de sujeto por administración. Una dosificación preferente es de 0,01 a aproximadamente 1,5 mg por kg de peso de sujeto por administración, y tal terapia se puede prolongar durante diversas semanas o meses y, en algunos casos, años. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo y dieta del individuo que se va a tratar; el tiempo y la vía de administración; la tasa de excreción; otros fármacos que se hayan administrado previamente; y la gravedad de la enfermedad particular que recibe la terapia, como conocen bien los expertos en la materia.

Una dosificación habitual puede ser un comprimido de 1 mg a aproximadamente 100 mg o de 1 mg a aproximadamente 300 mg tomado una vez al día o múltiples veces al día, o una cápsula o comprimido de liberación temporal tomado una vez al día y que contiene un contenido proporcionalmente mayor de ingrediente activo. Este efecto de liberación temporal se puede obtener mediante materiales de cápsula que se disuelven a diferentes valores de pH, mediante cápsulas que se liberan lentamente por la presión osmótica, o mediante cualquier otro medio conocido de liberación controlada.

En algunos casos, puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos, como será evidente para los expertos en la materia. Además, se ha de indicar que el médico clínico o responsable del tratamiento conocerá cómo y cuándo comenzar, interrumpir, ajustar, o terminar la terapia teniendo en cuenta la respuesta individual del paciente.

Como ya se ha mencionado, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos de acuerdo con la invención y uno o más de otros fármacos para su uso como un medicamento o para su uso en el tratamiento, prevención, control, mejora, o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de Fórmula (I) o los otros fármacos pueden tener utilidad. También se contempla el uso de tal composición para la preparación de un medicamento así como el uso de tal composición para la preparación de un medicamento en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades o afecciones para las que los compuestos de Fórmula (I) o los otros fármacos pueden tener utilidad. La presente invención también se refiere a una combinación de un compuesto de acuerdo con la presente invención y un agonista ortostérico de mGluR2. La presente invención también se refiere a tal combinación para su uso como una medicina. La presente invención también se refiere a un producto que comprende (a) un compuesto de acuerdo con la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y (b) un agonista ortostérico de mGluR2, en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, el tratamiento o la prevención de la cual se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR2, en particular los moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Los diferentes fármacos de tal combinación o producto se pueden combinar en una preparación individual junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, o puede estar presente cada uno en una preparación separada junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

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

Química

En los siguientes Ejemplos se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de la presente invención. A menos que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron a partir de proveedores comerciales y se usan sin purificación adicional.

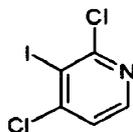
En lo sucesivo el presente documento, "Cl" significa ionización química; "DAD" significa detector de conjunto de diodos; "THF" significa tetrahidrofurano; "DIPE" significa diisopropiléter; "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida; "EtOAc" significa acetato de etilo; "DCM" significa diclorometano; "DCE" significa dicloroetano; "DIPEA" significa *N,N*-diisopropiletilamina; "l" o "L" significa litro; "LRMS" significa espectrometría/espectro de masas de baja resolución; "HPLC" significa cromatografía líquida de alto rendimiento; "HRMS" significa espectrometría/espectro de masas de alta resolución; "NH₄Ac" significa acetato de amonio; "NH₄OH" significa hidróxido de amonio; "NaHCO₃" significa hidrogenocarbonato sódico; "Et₂O" significa éter dietílico; "MgSO₄" significa sulfato de magnesio; "EtOH" significa etanol; "ES" significa electronebulización; "Na₂SO₄" significa sulfato sódico; "CH₃CN" significa acetonitrilo; "NaH" significa hidruro sódico; "MeOH" significa metanol; "NH₃" significa amoniaco; "Na₂S₂O₃" significa tiosulfato sódico; "AcOH" significa ácido acético; "Et₃N" o "TEA" significa trietilamina; "NH₄Cl" significa cloruro de amonio; "K₂CO₃" significa carbonato potásico; "Pd(PPh₃)₄" significa tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0); "eq" significa equivalente; "RP" significa fase inversa; "t.a." significa temperatura ambiente; "p.f." significa punto de fusión; "min" significa minutos; "h" significa horas; "s" significa segundo(s); "sat." significa saturado.

Las reacciones asistidas por microondas se llevaron a cabo en un reactor de modo individual: reactor de microondas Initiator™ Sixty EXP (Biotage AB), o en un reactor multimodo: MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.).

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

Compuesto intermedio 1 (1-1)

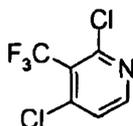
2,4-Dicloro-3-yodo-piridina (I-1)



5 A una solución de 2,4-dicloropiridina (5,2 g, 35,14 mmol) y diisopropilamina (3,91 g, 38,65 mmol) en THF seco (40 ml) enfriada a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno, se añadió n-butilitio (24,16 ml, 38,65 mmol, 1,6 M en hexanos) gota a gota. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 45 min. y a continuación se añadió gota a gota una solución de yodo (9,81 g, 38,651 mmol) en THF seco (20 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 1 h., se dejó calentar a t.a., se diluyó con EtOAc y se inactivó con NH₄Cl (solución acuosa sat.) y Na₂S₂O₃ (solución acuosa sat.). La fase orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ (solución acuosa sat.), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM en heptano 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir el compuesto intermedio I-1 (7,8 g, 81 %).

15 Compuesto intermedio 2 (I-2)

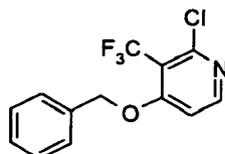
2,4-Dicloro-3-trifluorometil-piridina (I-2)



20 A una mezcla del compuesto I-1 (2 g, 7,30 mmol) en DMF (50 ml) se añadieron éster de metilo del ácido fluorosulfonil-difluoro-acético [C.A.S. 680-15-9] (1,86 ml, 14,60 mmol) y yoduro de cobre (I) (2,79 g, 14,60 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 5 h. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir el compuesto intermedio I-2 (1,5 g, 95 %).

Compuesto intermedio 3 (I-3)

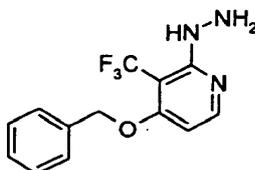
30 4-Benciloxi-2-cloro-3-trifluorometil-piridina (I-3)



35 A una suspensión de NaH (0,49 g, 12,73 mmol, 60 % en aceite mineral) en DMF (50 ml) enfriada a 0 °C, se añadió alcohol bencilico (1,26 ml, 12,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 min. y a continuación se añadió el compuesto intermedio I-2 (2,5 g, 11,57 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó gradualmente a t.a. y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM en Heptano 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir el compuesto intermedio I-3 (1,1 g, 33 %).

Compuesto intermedio 4 (I-4)

45 4-(Benciloxi)-2-hidrazino-3-(trifluorometil)piridina (I-4)



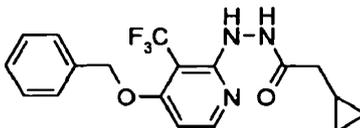
A una suspensión del compuesto I-3 (1,09 g, 3,79 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml), se añadió monohidrato de hidrazina (3,67 ml, 75,78 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 160 °C con irradiación de microondas durante 30 min.

Después de un periodo de refrigeración, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo obtenido de ese modo se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO₃ (solución acuosa sat.). La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para producir el compuesto intermedio I-4 (0,89 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanco.

5

Compuesto intermedio 5 (I-5)

N'-[4-(Benciloxi)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-ciclopropilacetohidrazida (I-5)



10

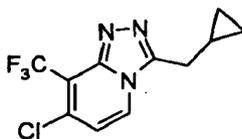
A una solución de I-4 (0,89 g, 3,14 mmol) en DCM seco (3 ml) se añadió trietilamina (0,65 ml, 4,71 mmol) y cloruro de ciclopropil-acetilo [C.A.S. 543222-65-5] (0,37 g, 3,14 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 20 min. A continuación, la mezcla resultante se concentró al vacío para producir el compuesto intermedio I-5 (1,1 g, 96 %).

15

Compuesto intermedio 6 (I-6)

7-Cloro-3-ciclopropilmetil-8-trifluorometil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (I-6)

20



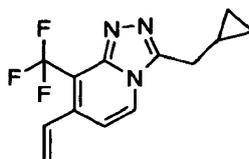
Se calentaron I-5 (1,14 g, 1,87 mmol) y oxiclorigenato de fósforo (V) (0,35 g, 3,74 mmol) en CH₃CN (10 ml) a 150 °C con irradiación de microondas durante 10 min. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción resultante se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ (solución acuosa sat.), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; solución 7 M de NH₃ en MeOH en DCM 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir el compuesto intermedio I-6 (0,261 g, 51 %) en forma de un sólido de color blanco.

25

Compuesto intermedio 7 (I-7)

7-Vinil-3-ciclopropilmetil-8-trifluorometil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (I-7)

35



40

Una suspensión de I-6 (1,65 g, 5,986 mmol), éster de pinacol de ácido vinilborónico (1,218 ml, 7,183 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,346 g, 0,3 mmol) y NaHCO₃ (solución acuosa sat., 12,5 ml) en 1,4-dioxano (64,5 ml) se calentó a 150 °C con irradiación de microondas durante 13 min. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción resultante se diluyó con EtOAc/agua y se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. El filtrado se lavó con agua y NaCl (solución acuosa sat.) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó de nuevo por cromatografía en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 40/60). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir intermedio I-7 (1,34 g, 83,7 %).

Compuesto intermedio 8 (I-8)

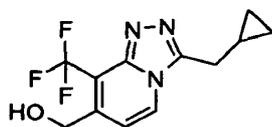
7-Carboxaldehído-3-ciclopropilmetil-8-trifluorometil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (I-8)



5 Una solución de I-7 (6,24 g, 21,014 mmol), peryodato sódico (13,484 g, 63,041 mmol), tetraóxido de osmio (2,5 % en terc-butanol, 10,873 ml, 0,841 mmol) en agua (55 ml) y 1,4-dioxano (221 ml) se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se diluyó con EtOAc/agua y se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. El filtrado se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo sólido se lavó con Et₂O, se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto intermedio I-8 (3,84 g, 67,9 %).

10 Compuesto intermedio 9 (I-9)

7-Hidroximetil-3-ciclopropilmetil-8-trifluorometil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (I-9)



15 A una solución de I-8 (1,73 g, 6,426 mmol) en MeOH (58 ml) agitada a 0 °C, se añadió en porciones borohidruro sódico (0,243, 6,426 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se trató con agua y NaCl (solución acuosa sat.) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; MeOH/NH₃ en DCM 0/100 a 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir el compuesto intermedio I-9 (1,015 g, 58 %) en forma de un jarabe de color pardo.

20

Compuesto intermedio 10 (I-10)

25 7-(Metilsulfoniloxi)metil-3-ciclopropilmetil-8-trifluorometil[1,2,4]triazolo-[4,3-a]piridina (I-10)



30 A una solución de I-9 (1,341 g, 9,678 mmol) y Et₃N (0,778 ml, 5,612 mmol) en DCM (42 ml) agitada a 0 °C, se añadió gota a gota cloruro de metilsulfonilo (0,749 ml, 9,678 mmol) y se agitaron a t.a. durante 2 h. La mezcla resultante se trató con NaHCO₃ (solución acuosa sat.) y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío para producir el compuesto intermedio I-10 (2,6 g, 87 %).

Compuesto intermedio 11 (I-11)

35 2-Amino-2-(5-bromo-2-fluorofenil)propanonitrilo

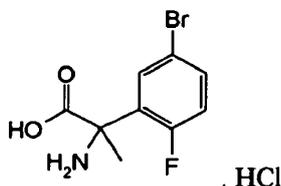


40 Se disolvieron 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-1-etanona ([CAS 198477-89-3], 65 g, 299,5 mmol) y NH₄Cl (32 g, 599 mmol) en NH₃ (en MeOH, 600 ml). Se añadió cianuro de trimetilsililo ([CAS 7677-24-9], 100 g, 1008,6 mmol) a la mezcla anterior en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a 30 °C. La mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 300 ml). La fase orgánica se recogió, se secó y se evaporó para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (elución en gradiente: acetato de etilo/éter de petróleo de 1/20 a 1/2). La fracción del producto se recogió y se evaporó para dar

45 I-11 (60 g, 82 %).

Compuesto intermedio 12 (I-12)

Clorhidrato de ácido 2-amino-2-(5-bromo-2-fluorofenil)propanoico



5

Se disolvió I-11 (60 g, 246,8 mmol) en una mezcla de HCl/EtOH (600 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó para dar I-12 (80 g).

10 Compuesto intermedio 13 (I-13)

2-Amino-2-(5-bromo-2-fluorofenil)propanoato de metilo



15

Se disolvió I-12 (80 g, 268 mmol) en HCl/MeOH (1000 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla se evaporó para retirar el MeOH. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). El pH de la fase acuosa se neutralizó con solución sat. ac. de NaHCO₃ a pH 9. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La fase orgánica se recogió y se evaporó para dar I-13 (31,42 g, 43 %) en forma de un aceite de color pardo.

20

Compuesto intermedio 14 (I-14)

2-Amino-2-(5-bromo-2-fluorofenil)propan-1-ol



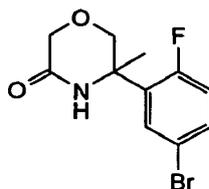
25

Se disolvió I-13 (150 g, 543,26 mmol) en EtOH seco (1500 ml). A continuación se añadió NaBH₄ (62,42 g, 1629,78 mmol) en pequeñas porciones a la mezcla anterior. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación, la reacción se evaporó para retirar la mayor parte del EtOH. A continuación se añadió agua a la mezcla anterior y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). La fase orgánica se recogió y se evaporó para dar I-14 (116,689 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanco.

30

Compuesto intermedio 15

35 5-(5-Bromo-2-fluorofenil)-5-metilmorfolin-3-ona (I-15)



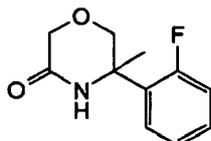
40

Se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo ([CAS 79-04-9], 1,28 ml, 16,12 mmol) a una solución agitada de I-14 (4 g, 16,12 mmol) en THF (77 ml) y DIPEA (3,334 ml, 19,35 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 30 min a -78 °C. A continuación se añadió terc-butóxido potásico (4,523 g, 40,31 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta TA durante 20 min. El producto bruto se agitó y se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con NH₄Cl sat. ac. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. La reacción se repitió hasta agotar el material de partida. Se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo

(0,192 ml, 2,42 mmol) a una solución agitada del producto en bruto en THF (77 ml) y DIPEA (0,500 ml, 2,90 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 30 min a -78 °C. A continuación se añadió terc-butóxido potásico (0,678 g, 6,05 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta TA durante 20 min. El producto bruto se agitó y se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con NH₄Cl sat. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se trató con EtOH/Et₂O para proporcionar I-15 (1,396 g, 30 %) en forma de un sólido de color blanco.

Compuesto intermedio 16

5-*(*2-Fluorofenil)-5-metilmorfolin-3-ona (I-16)

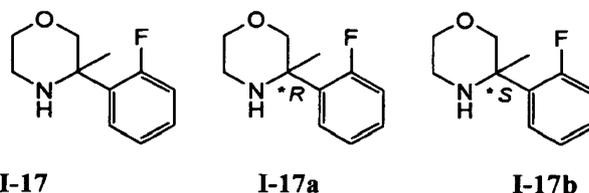


Se añadió paladio sobre carbono (25,53 mg) a una solución de I-15 (0,24 g, 0,83 mmol) en MeOH (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se hidrogenó (presión atmosférica) a TA durante 3 días. Se añadió más Pd/C (5,3 mg) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se hidrogenó (presión atmosférica) a TA durante 20 h. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se evaporó al vacío para producir I-16 (0,213 g, 88 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

Se obtuvo un lote adicional mediante un procedimiento análogo; se añadió paladio sobre carbono (148,5 mg, 1,40 mmol) a una solución de I-15 (1,396 g, 4,85 mmol) en MeOH (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se hidrogenó (presión atmosférica) a TA durante 18 h, a continuación se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó al vacío para producir I-16 (1,47 g, cuant.) en forma de un sólido de color crema. Ambos lotes se combinaron.

Compuestos intermedios 17 (I-17), 17a (I-17a) y 17b (I-17b)

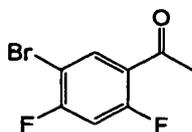
3-*(*2-Fluorofenil)-3-metilmorfolina (I-17), (3^{*R})-3-*(*2-fluorofenil)-3-metilmorfolina (I-17a) y (3^{*S})-3-*(*2-fluorofenil)-3-metilmorfolina (I-17b)



Se añadió solución de complejo de borano y tetrahydrofurano ([CAS 14044-65-6] 1,0 M en THF, 22,71 ml, 22,71 mmol) a una solución agitada de I-16 (combinación de dos lotes, 1,188 g, 5,68 mmol) en THF (147,19 ml) en atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. A continuación, se añadieron MeOH (1,15 ml) y HCl (1M en H₂O, 28,39 ml, 28,39 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. A continuación, la mezcla se basificó con NaOH al 50 %. La mezcla se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; MeOH en CH₂Cl₂ 0/100 a 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío. El producto se disolvió en Et₂O y se convirtió en la sal de ácido clorhídrico con HCl 6 M en 2-propanol. La sal se filtró y a continuación, se trató con NaOH acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para producir I-17 (0,686 g, 62 %) en forma de un aceite incoloro, que se purificó por SFC quiral en CHIRALCEL OD-H de 5 μm, 250 x 20 mm; fase móvil de 0,3 % de isopropilamina, 95 % de CO₂, 5 % de mezcla de heptano/iPrOH 50/50 v/v, para producir I-17a (148 mg, 13 %) e I-17b (154 mg, 14 %) en forma de aceites de color amarillo.

Compuesto intermedio 18 (I-18)

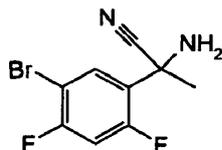
1-*(*5-Bromo-2,4-difluorofenil)etanona



Una mezcla de AlCl_3 (1040 g, 7878,7 mmol) en 1-bromo-2,4-difluorobenceno ([CAS 348-57-2], 600 g, 3108,9 mmol) se agitó durante 10 min a 60 °C. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo [CAS 75-36-5], 366 g, 4662,4 mmol) a la mezcla de reacción durante 4 h a 60 °C. La mezcla se agitó durante un periodo adicional de 6 h a 95 °C. La mezcla de reacción se enfrió a -10 °C. Se añadió hielo (2450 g) durante 1,5 h. Se añadió HCl (12 N, 1500 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió EtOAc (9000 ml) y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. Después de concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc, 50/1) para producir I-18 (300 g, 41 %).

Compuesto intermedio 19 (I-19)

2-Amino-2-(5-bromo-2,4-difluorofenil)propanonitrilo



Una mezcla de I-18 (300 g, 1276,5 mmol), cianuro de trimetilsililo [CAS 7677-24-9], 380 g, 3830,2 mmol) y NH_4Cl (205 g, 3831,7 mmol) en NH_3 (4N en MeOH, 3000 ml) se agitó durante 108 h a 12 °C. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Se añadió DCM (3000 ml) y se filtró. Después de concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc, 50/1) para producir I-19 (212 g, 64 %).

Compuesto intermedio 20 (I-20)

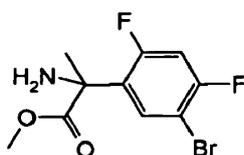
Ácido 2-amino-2-(5-bromo-2,4-difluorofenil)propanoico



Una mezcla de I-19 (212 g, 812,2 mmol) y HCl (12 N, 1000 ml) en $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (1000 ml) se calentó a reflujo durante 72 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Se añadieron EtOAc (1000 ml) y agua (1000 ml) y la fase de agua se lavó con EtOAc (1000 ml). La fase de agua se recogió y se ajustó a pH 7. Se añadió EtOAc (1000 ml) y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para producir I-20 (141 g, 62 %).

Compuesto intermedio 21 (I-21)

2-Amino-2-(5-bromo-2,4-difluorofenil)propanoato de metilo



Una mezcla de I-20 (141 g, 432,1 mmol) en HCl (4 N en MeOH, 1500 ml) se calentó a reflujo durante 108 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Se añadieron EtOAc (1000 ml) y agua (1000 ml) y la fase de agua se lavó con EtOAc (1000 ml).

La fase de agua se recogió y se ajustó a pH 7. Se añadió EtOAc (2000 ml) y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para producir I-21 (92 g, 78 %).

Compuestos intermedios 22 (I-22), I-22a (I-22a) y I-22b (I-22b)

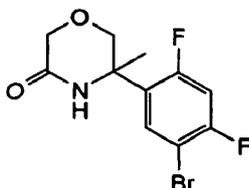
2-Amino-2-(5-bromo-2,4-difluorofenil)propan-1-ol (I-22), (2S)-2-amino-2-(5-bromo-2,4-difluorofenil)propan-1-ol (I-22a) y (2R)-2-amino-2-(5-bromo-2,4-difluoro-fenil)propan-1-ol (I-22b)



Una mezcla de I-21 (160 g, 544,2 mmol) y NaBH₄ (41 g, 1078,9 mmol) en EtOH (1500 ml) se agitó durante 72 h a 14 °C. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Se añadió EtOAc (500 ml) y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para producir I-22 en bruto (132 g, 91 %). A I-22 en bruto (100 g) se añadió heptano (aproximadamente 1,8 l), y la mezcla se calentó a 110 °C. A continuación el producto disuelto se separó por filtración sobre un filtro caliente. Cuando la mezcla se enfrió a 60-70 °C, la solución se decantó y se dejó enfriar adicionalmente, mientras se agitaba, a TA. El producto precipitado de color blanquecino se filtró y se secó al vacío, para producir 72,4 g de I-22, que se purificó por SFC quiral en CHIRALPAK AD-H de 5 µm, 250 x 20 mm; fase móvil: 0,3 % de isopropilamina, 90 % de CO₂, 10 % de MeOH, para producir I-22a (33,5 g) e I-22b (35,6 g).

Compuesto intermedio 23 (I-23)

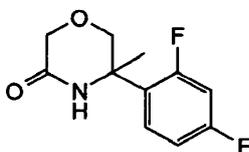
15 5-(5-Bromo-2,4-difluorofenil)-5-metilmorfolin-3-ona



Se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo ([CAS 79-04-9], 0,599 ml, 7,52 mmol) a una solución agitada de I-22 (2 g, 7,52 mmol, recuperado después de la etapa de resolución usando fase estacionaria quiral) en THF (72,0 ml) y DIPEA (1,554 ml, 9,02 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 30 min a -78 °C. A continuación se añadió terc-butóxido potásico (2,109 g, 18,79 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta TA durante 20 min. El producto en bruto se agitó y se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con NH₄Cl sat. ac. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se trató con EtOH/Et₂O para proporcionar I-23 en bruto en forma de un sólido de color blanco que se trituró con diisopropil éter para producir I-23 (0,524 g, 23 %) en forma de un sólido de color crema.

Compuesto intermedio 24 (I-24)

30 5-(2,4-Difluorofenil)-5-metilmorfolin-3-ona



Se añadió Pd/C (7,9 mg, 0,074 mmol) a una solución de I-23 (101,97 mg, 0,33 mmol) en MeOH (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se hidrogenó (presión atmosférica) a TA durante 20 h. Se añadió más Pd/C (2,31 mg, 0,022 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se hidrogenó (presión atmosférica) a TA durante 3 días. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se evaporó al vacío para producir I-24 (75,6 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

40 Compuestos intermedios 25 (I-25), 25a (I-25a) y 25b (I-25b)

3-(2-Fluorofenil)-3-metilmorfolina (I-25), (3^{*R})-3-(2-fluorofenil)-3-metilmorfolina (I-25a) y (3^{*S})-3-(2-fluorofenil)-3-metilmorfolina (I-25b)

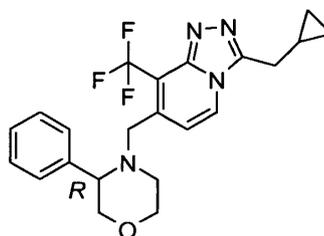


Los compuestos intermedios I-25, I-25a y I-25b se sintetizaron siguiendo un procedimiento análogo al que se ha descrito para I-17/a/b partiendo del compuesto intermedio I-24 (1,413 g, 6,22 mmol). El compuesto intermedio I-25 (0,772 g, 57 %) se obtuvo en forma de un aceite incoloro que se purificó por SFC quiral en CHIRALPAK AD-H de 5 μ m, 250 x 20 mm, fase móvil: 0,3 % de isopropilamina, 95 % de CO₂, 5 % de iPrOH, para producir I-25a (150 mg, 11 %) e I-25b (150 mg, 11 %) en forma de aceites de color amarillo.

Productos finales

Ejemplo 1

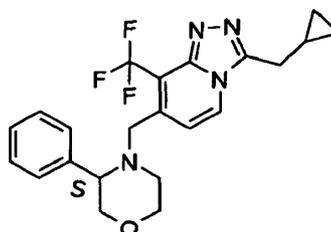
3-(Ciclopropilmetil)-7-[[*(3R)*-3-fenil-4-morfolinil]metil]-8-(trifluorometil)-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridina (E-1).



Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,060 g, 0,30 mmol) a una solución agitada de I-8 (0,28 g, 1,03 mmol) y (*R*)-3-fenilmorfolina [(C.A.S. 74572-03-5), 0,461 g, 1,24 mmol] en 1,2-dicloroetano (15,5 ml). La mezcla se agitó a 120 °C durante 20 minutos con irradiación de microondas, a continuación se añadió más triacetoxiborohidruro sódico (0,294 g, 1,4 mmol) y la reacción se calentó de nuevo en las mismas condiciones que anteriormente. A continuación se añadió de nuevo más triacetoxiborohidruro sódico (0,105 g, 0,5 mmol) y la reacción se calentó como anteriormente. La mezcla se trató a continuación con NaHCO₃ sat. y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en CH₂Cl₂ 0/100 a 40/60). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para dar el compuesto deseado con un 85 % de pureza. A continuación, el producto se purificó adicionalmente mediante HPLC RP en (C18 XBridge™ 30 x 100 5 μ m). Fase móvil (gradiente de 80 % de solución de NH₄CO₃H al 0,1 %/NH₄OH a pH 9 en agua, 20 % de CH₃CN a 0 % de solución de NH₄CO₃H al 0,1 %/NH₄OH a pH 9 en agua, 100 % de CH₃CN), para producir E-1 (0,063 g, 14,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 2

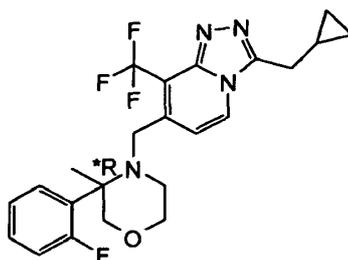
3-(Ciclopropilmetil)-7-[[*(3S)*-3-fenil-4-morfolinil]metil]-8-(trifluorometil)-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridina (E-2).



El Ejemplo E-2 se sintetizó siguiendo el mismo enfoque que se ha descrito para E-1 partiendo del compuesto intermedio I-8 (0,207 g, 0,77 mmol) y (*S*)-3-fenilmorfolina (C.A.S. 914299-79-9). El Ejemplo E-2 (0,025 g, 7,7 %) se obtuvo en forma de un sólido pegajoso incoloro.

Ejemplo 4a

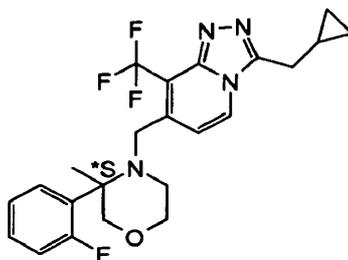
3-(Ciclopropilmetil)-7-[[*(3^{*}R)*-3-(2-fluorofenil)-3-metilmorfolin-4-il]metil]-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina



5 Se añadió una solución de I-10 (60 mg, 0,15 mmol) en CH₃CN (1,5 ml) y a continuación DIPEA (38,63 µl, 0,22 mmol) a una mezcla agitada de I-17a (32,09 mg, 0,16 mmol) y NaI (2,24 mg, 0,015 mmol) en CH₃CN (1 ml) en un tubo cerrado herméticamente y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 días. La mezcla se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; solución 7 M de NH₃ en MeOH en CH₂Cl₂ 0/100 a 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir 27,3 mg de E-4a en bruto que se purificó por HPLC RP en C18 XBridge 19 x 100, 5 µm; fase móvil: gradiente de 80 % de solución de NH₄CO₃H al 0,1 %/NH₄OH a pH 9 en agua, 20 % de CH₃CN a 0 % de solución de NH₄CO₃H al 0,1 %/NH₄OH a pH 9 en agua, 100 % de CH₃CN), para producir E-4a (12 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 4b

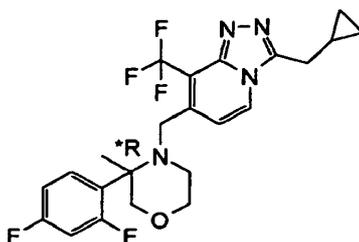
15 3-(Ciclopropilmetil)-7-[(3^S)-3-(2-fluorofenil)-3-metilmorfolin-4-il]metil]-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina



20 El Ejemplo E-4b se sintetizó siguiendo el mismo enfoque que se ha descrito para E-4a partiendo del compuesto intermedio I-10 (60 mg, 0,15 mmol) y el compuesto intermedio I-17b (32,09 mg, 0,16 mmol). El Ejemplo E-4b (19,67 mg, 29 %) se obtuvo en forma de un sólido pegajoso de color blanco.

Ejemplo 5a

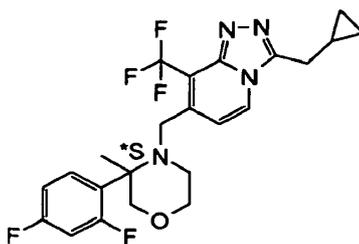
25 3-(Ciclopropilmetil)-7-[(3^R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-metilmorfolin-4-il]metil]-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina



30 El Ejemplo E-5a se sintetizó siguiendo un procedimiento análogo al que se ha descrito para E-4a partiendo del compuesto intermedio I-10 (60 mg, 0,15 mmol) y el compuesto intermedio I-25a (35,05 mg, 0,16 mmol). El Ejemplo E-5a (11,45 mg, 16 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 5b

35 3-(Ciclopropilmetil)-7-[(3^S)-3-(2,4-difluorofenil)-3-metilmorfolin-4-il]metil]-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

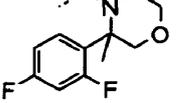


5 El Ejemplo E-5b se sintetizó siguiendo un procedimiento análogo al que se ha descrito para E-4a partiendo del compuesto intermedio I-10 (60 mg, 0,15 mmol) y el compuesto intermedio I-25b (35,05 mg, 0,16 mmol). El Ejemplo E-5a (9,72 mg, 14 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

La siguiente Tabla 1 lista compuestos adicionales de Fórmula (I).

10 **Tabla 1** : compuestos a modo de ejemplo de acuerdo con la Fórmula (I).
 Los compuestos adicionales 3, 4 y 5, se pueden preparar por analogía a los ejemplos anteriores (Ej. N°). La configuración estereoquímica para algunos compuestos se ha designado *R o *S cuando su estereoquímica absoluta está sin determinar aunque el propio compuesto se haya aislado en forma de un estereoisómero individual y sea enantioméricamente puro.

Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	--[CH(R) _m] _n -L	Estereoquímica
1	E1		--CF ₃		R
2	E2		--CF ₃		S
3	E1		--CF ₃		
4	E1		--CF ₃		
4a	E4a		--CF ₃		*R
4b	E4b		--CF ₃		*S
5	E1		--CF ₃		
5a	E5a		--CF ₃		*R

5b	E5b		--CF ₃		*S
----	-----	---	-------------------	--	----

C. Parte analítica

Puntos de fusión

5 Los valores son valores de pico, y se obtienen con las incertidumbres experimentales que están asociadas habitualmente con este método analítico. Para diversos compuestos, los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos en un aparato Mettler FP62 o Mettler FP81HT-FP90. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10 °C/min. La temperatura máxima fue de 300 °C. El punto de fusión se leyó en una

10 pantalla digital.

Rotación óptica

15 Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro Perkin-Elmer 341 con una lámpara de sodio y se informan como sigue a continuación: $[\alpha]^\circ(\lambda, c, \text{g}/100 \text{ ml}, \text{disolvente}, T \text{ } ^\circ\text{C})$.

20 $[\alpha]_\lambda^T = (100\alpha) / (l \times c)$: donde l es el camino óptico en dm y c es la concentración en g/100 ml para la muestra a una temperatura T (°C) y una longitud de onda λ (en nm). Si la longitud de onda de la luz usada es 589 nm (la línea D del sodio), entonces se podría usar en su lugar el símbolo D. El signo de la rotación (+ o -) se debería dar siempre. Cuando se usa esta ecuación, la concentración y el disolvente se proporcionan siempre entre paréntesis después de la rotación. La rotación se informa usando grados y no se da ninguna unidad de concentración (se supone que es g/100 ml).

LCMS

25 Se usaron los siguientes métodos para la caracterización por LCMS de los compuestos de la presente invención.

Procedimiento general A (para instrumentos Waters MS (Acquity SOD))

30 Las medidas de UPLC (cromatografía líquida de ultraalto rendimiento) se llevaron a cabo usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende un organizador muestreador, una bomba binaria con desgasificador, un horno de cuatro columnas, un DAD y una columna según se especifica en los respectivos métodos posteriores. El flujo de columna se usó sin división en el detector de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización doble ESCI (ES combinado con CI a presión atmosférica). Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La fuente de

35 temperatura se mantuvo a 140 °C. La adquisición de datos se llevó a cabo con el software MassLynx-Openlynx.

Método 1

40 Además del procedimiento general A: se llevó a cabo UPLC en fase inversa en una columna BEH-C18 (1,7 μm , 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 50 °C sin división en el detector de MS. Las condiciones de gradiente usadas son: 95 % de A (solución de 0,5 g/l de acetato amónico + 5 % de acetonitrilo), 5 % de B (acetonitrilo), a 40 % de A, 60 % de B en 3,8 minutos, a 5 % de A, 95 % de B en 4,6 minutos, mantenido hasta 5,0 minutos. Volumen de inyección 2 μl . Se adquirieron espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo individual, detector de SQD) por barrido de 100 a 1000 en 0,1 segundos usando un retraso entre canales de 0,08 segundos. La

45 tensión de la aguja capilar fue 3 kV. La tensión de cono fue 25 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

50 Método 2: mismo gradiente que el método 2 ; columna usada: RRHD Eclipse Plus-C18 (1,8 μm , 2,1 x 50 mm) de Agilent.

Los resultados de las medidas analíticas se muestran en la Tabla 2.

55 Tabla 2 : datos fisicoquímicos para algunos compuestos, tiempo de retención (R_t) en min, pico $[\text{M}+\text{H}]^+$ (molécula protonada), método de LCMS y p.f. (punto de fusión en °C). (nd = no determinado).

Comp. N°	P.f. (°C)	$[\text{MH}^+]$	R_t (min)	Método de LCMS	Rotación óptica
1	69,2	417	2,67	1	+62,9 °(589 nm, c 0,54 % p/v, DM F, 20 °C)
2	n.d.	417	2,66	1	-52,7 °(589 nm, c 0,55 % p/v, DM F, 20 °C)

Comp. N°	P.f. (°C)	[MH ⁺]	R _t (min)	Método de LCMS	Rotación óptica
4a	n.d.	449	3,13	2	-169,6 °(589 nm, c 0,85 % p/v, MeOH, 20 °C)
4b	n.d.	449	3,13	2	+81,6 (589 nm, c 0,54 % p/v, MeOH, 20 °C)
5a	n.d.	467	3,21	2	+48,0 (589 nm, c 0,83 % p/v, MeOH, 20 °C)
5b	n.d.	467	3,21	2	-128,2 (589 nm, c 0,67 % p/v, MeOH, 20 °C)

Resonancia magnética nuclear (RMN)

5 Para numerosos compuestos, se registraron los espectros de RMN ¹H en un espectrómetro Bruker DPX-400 o Bruker AV-500 con secuencias de pulso convencionales, operando a 400 MHz y 500 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos (δ) se informaron en partes por millón (ppm) campo abajo del tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

Comp. N° 1

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,28 - 0,42 (m, 2 H), 0,57 - 0,71 (m, 2 H), 1,12 - 1,23 (m, 1 H), 2,46 (td, J = 11,8, 3,0 Hz, 1 H), 2,63 (d a, J = 11,8 Hz, 1 H), 3,09 (d, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,47 - 3,59 (m, 3 H), 3,62 - 3,76 (m, 2 H), 3,77 - 3,86 (m, 1 H), 3,89 (d a, J = 11,3 Hz, 1 H), 7,28 - 7,34 (m, 1 H), 7,34 - 7,39 (m, 2 H), 7,40 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,45 (d a, J = 7,2 Hz, 2 H), 8,06 (d, J = 7,2 Hz, 1 H).

15 Comp. N° 2

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,27 - 0,42 (m, 2 H), 0,56 - 0,71 (m, 2 H), 1,12 - 1,23 (m, 1 H), 2,46 (td, J = 11,6, 2,9 Hz, 1 H), 2,63 (d a, J = 11,8 Hz, 1 H), 3,09 (d, J = 6,7 Hz, 2 H), 3,47 - 3,58 (m, 3 H), 3,62 - 3,76 (m, 2 H), 3,78 - 3,86 (m, 1 H), 3,89 (d a, J = 11,3 Hz, 1 H), 7,28 - 7,34 (m, 1 H), 7,34 - 7,39 (m, 2 H), 7,40 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,45 (d a, J = 7,4 Hz, 2 H), 8,06 (d, J = 7,4 Hz, 1 H).

20

D. Ejemplos farmacológicos

Ensayo de unión de [³⁵S]GTPγS

25 Los compuestos proporcionados en la presente invención son moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Estos compuestos parecen potenciar las respuestas del glutamato por unión a un sitio alostérico distinto del sitio de unión del glutamato. La respuesta de mGluR2 a una concentración de glutamato aumenta cuando están presentes los compuestos de Fórmula (I). Se espera que los compuestos de Fórmula (I) tengan su efecto básicamente en mGluR2 en virtud de su capacidad de potenciar la función del receptor. Los efectos de los moduladores alostéricos positivos sometidos a ensayo en mGluR2 usando el método de ensayo de unión de [³⁵S]GTPγS que se describe a continuación y que es adecuado para la identificación de tales compuestos, y más particularmente los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), se muestran en la Tabla 3.

30

Ensayo de unión de [³⁵S]GTPγS

35

El ensayo de unión de [³⁵S]GTPγS es un ensayo funcional basado en membrana usado para estudiar la función de los receptores acoplados a proteína G (GPCR) mediante el cual se mide la incorporación de una forma no hidrolizable de GTP, [³⁵S]GTPγS (guanosina 5'-trifosfato, marcada con el emisor gama ³⁵S). La subunidad α de la proteína G cataliza el intercambio de guanosina 5'-difosfato (GDP) con guanosina trifosfato (GTP) y tras la activación del GPCR mediante un agonista, [³⁵S]GTPγS, se incorpora y no se puede escindir para continuar el ciclo de intercambio (Harper (1998) Current Protocols in Pharmacology 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.). La cantidad de incorporación de [³⁵S]GTPγS radiactivo es una medida directa de la actividad de la proteína G y por lo tanto se puede determinar la actividad del agonista. Se muestra que los receptores mGluR2 se acoplan preferentemente a proteína Gαi, un acoplamiento preferente para este método, y por lo tanto se usa ampliamente para estudiar la activación de receptor de los receptores mGluR2 tanto en líneas celulares recombinantes como en tejidos. Aquí, los presentes inventores describen el uso del ensayo de unión de [³⁵S]GTPγS usando membranas de células transfectadas con el receptor mGluR2 humano y adaptado de Schafflhauser *et al.* ((2003) Molecular Pharmacology 4:798-810) para la detección de las propiedades de modulación alostérica positiva (PAM) de los compuestos de la presente invención.

45

50

Preparación de membranas

Se cultivaron células CHO hasta preconfluencia y se estimularon con butirato 5 mM durante 24 h. A continuación las células se recogieron por raspado en PBS y se centrifugó la suspensión celular (10 min a 4000 rpm en una centrífuga de sobremesa). El sobrenadante se descartó y el sedimento se suspendió suavemente en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 por mezcla con un agitador vorticial y pipeteando arriba y abajo. La suspensión se centrifugó a

55

16.000 rpm (Sorvall RC-5C más rotor SS-34) durante 10 minutos y se descartó el sobrenadante. El sedimento se homogeneizó en Tris-HCl 5 mM, pH 7,4 usando un homogeneizador ultra-turrax y se centrifugó de nuevo (18.000 rpm, 20 min, 4 °C). El sedimento final se resuspendió en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 y se almacenó a -80 °C en alícuotas apropiadas antes de su uso. La concentración de proteína se determinó mediante el método de Bradford (Bio-Rad, USA) con albúmina en suero bovino como patrón.

Ensayo de unión de [³⁵S]GTPγS

La medida de la actividad moduladora alostérica positiva de mGluR2 de los compuestos de ensayo se llevó a cabo como sigue a continuación. Se diluyeron los compuestos de ensayo y glutamato en tampón de ensayo que contenía HEPES ácido 10 mM, sal de HEPES 10 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 3 mM y GDP 10 μM. Se descongelaron en hielo las membranas que contenían receptor mGluR2 humano y se diluyeron en tampón de ensayo complementado con 14 μg/ml de saponina. Las membranas se preincubaron con compuesto solo o junto con una concentración predefinida (-CE₂₀) de glutamato (ensayo de PAM) durante 30 min a 30 °C. Después de la adición de [³⁵S]GTPγS (f.c. 0,1 nM), las mezclas de ensayo se agitaron brevemente y se incubaron adicionalmente para permitir la incorporación de [³⁵S]GTPγS tras activación (30 minutos, 30 °C). Las mezclas de ensayo finales contenían 7 μg de proteína de membrana en HEPES ácido 10 mM, sal de HEPES 10 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 3 mM, GDP 10 μM y 10 μg/ml de saponina. El volumen total de reacción fue 200 μl. Las reacciones se detuvieron mediante filtración rápida a través de placas Unifilter-96 GF/B (Perkin Elmer, Massachusetts, USA) usando un Cosechador Universal Filtermate de 96 pocillos. Los filtros se lavaron 6 veces con NaH₂PO₄ 10 mM/Na₂HPO₄ 10 mM, pH 7,4, enfriado en hielo. A continuación los filtros se secaron al aire, y se añadieron 40 μl de cóctel de líquido de centelleo (Microscint-O) a cada pocillo. Se contó la radiactividad unida a membrana en un equipo de Centelleo en Microplaca y Contador de Luminiscencia de Perkin Elmer.

Análisis de datos

Se generaron las curvas de concentración-respuesta de los compuestos representativos de la presente invención - obtenidas en presencia de una CE₂₀ de glutamato agonista de mGluR2 para determinar la modulación alostérica positiva (PAM)- usando la interfase de software Lexis (desarrollada en J&J). Los datos se calcularon como % de la respuesta del glutamato control, definida como la respuesta máxima que se genera tras la adición del glutamato solo. Se analizaron las curvas sigmoideas de concentración-respuesta que representan estos porcentajes frente al logaritmo de la concentración del compuesto de ensayo usando un análisis de regresión no lineal. A continuación, se calcula la concentración que produce el efecto semimáximo como CE₅₀.

Los siguientes valores de pCE₅₀ se calcularon como -log CE₅₀, donde el valor de CE₅₀ se expresa en M. E_{max} se define como el efecto máximo relativo (es decir, el % de efecto máximo con respecto a la respuesta del glutamato control).

La siguiente Tabla 3 muestra los datos farmacológicos obtenidos para los compuestos de Fórmula (I).

Tabla 3. Datos farmacológicos para los compuestos de acuerdo con la invención.

Comp. N°	pCE ₅₀ PAM GTPγS - hmGluR2	E _{max} PAM GTPγS - hmGluR2
1	6,77	238
2	6,37	136
4a	6,74	108
4b	6,71	52
5a	6,7	101
5b	6,86	126

Todos los compuestos se sometieron a que ensayo en presencia de glutamato agonista de mGluR2 a una concentración CE₂₀ predeterminada para determinar la modulación alostérica positiva. Los valores de pCE₅₀ se calcularon a partir de un experimento de concentración-respuesta de al menos 8 concentraciones. Si se llevaron a cabo más experimentos, se informa el valor de pCE₅₀ promedio y la desviación del error fue < 0,5.

E. Posibles ejemplos de composición

"Ingrediente activo", como se usa en estos ejemplos, se refiere a un compuesto final de fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, los solvatos y las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo.

Algunos ejemplos habituales de recetas para la formulación de la invención son los que siguen a continuación:

1. Comprimidos

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

5 En este Ejemplo, el ingrediente activo se puede reemplazar con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos mostrados a modo de ejemplo.

2. Suspensión

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

3. Inyectable

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

4. Pomada

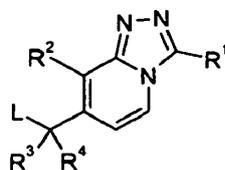
Ingrediente activo	5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Vaselina blanca	15 g
Agua	hasta 100 g

20 En este Ejemplo, el ingrediente activo se puede reemplazar con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos mostrados a modo de ejemplo.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

o una forma estereoisoméricamente isomérica del mismo,
en la que

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, (cicloalquil C₃₋₈)alquilo C₁₋₃, (alquiloxi C₁₋₃)alquilo C₁₋₃ y alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes fluoro;

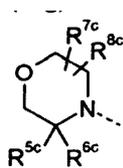
R² se selecciona entre el grupo que consiste en Cl, CF₃, -CN y ciclopropilo;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y CF₃;

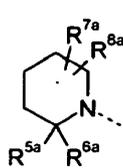
R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

o R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo o un grupo carbonilo;

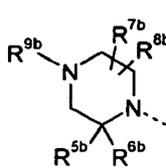
L se selecciona entre el grupo que consiste en (L-c), (L-a), (L-b), (L-d), (L-e), (L-f) y (L-g):



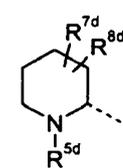
(L-c)



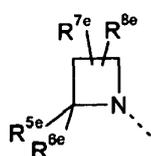
(L-a)



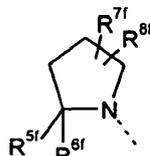
(L-b)



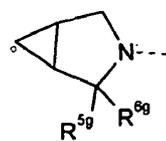
(L-d)



(L-e)



(L-f)



(L-g)

en las que

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} y R^{5d} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en fenilo; fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₃ y halo; piridinilo; piridinilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃ y halo; pirimidinilo y pirimidinilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃ y halo;

R^{5e} y R^{5f} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en fenilo y fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₃ y halo;

R^{5g} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, fenilo y fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₃ y halo;

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6e}, R^{6f} y R^{6g} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; fluoro; alquilo C₁₋₃; alquilo C₁₋₃ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes fluoro; alquiloxi C₁₋₃; alquiloxi C₁₋₃ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes fluoro; y cicloalquilo C₃₋₆;

R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, R^{7f} y R^{7g} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y metilo;

R^{9b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₃ y cicloalquilo C₃₋₆;

en la que

cada halo se selecciona entre el grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo y yodo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una forma estereoisomérica del mismo, en el que R¹ es (ciclopropil)metilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R² es CF₃.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R³ y R⁴ son ambos hidrógeno.
5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que L es (L-c), en la que R^{5c} se selecciona entre fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes fluoro; R^{6c} se selecciona entre hidrógeno o metilo y R^{7c} y R^{8c} son ambos hidrógeno.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en
- 10 3-(ciclopropilmetil)-7-[[3(R)-3-fenil-4-morfolinil]metil]-8-(trifluorometil)-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridina,
3-(ciclopropilmetil)-7-[[3(S)-3-fenil-4-morfolinil]metil]-8-(trifluorometil)-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridina,
3-(ciclopropilmetil)-7-[(3*R)-3-(2-fluorofenil)-3-metilmorfolin-4-il]metil]-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo-[4,3-
a]piridina,
15 3-(ciclopropilmetil)-7-[(3*S)-3-(2-fluorofenil)-3-metilmorfolin-4-il]metil]-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo-[4,3-
a]piridina,
3-(ciclopropilmetil)-7-[(3*R)-3-(2,4-difluorofenil)-3-metilmorfolin-4-il]metil]-8-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-
a]piridina y
3-(ciclopropilmetil)-7-[(3*S)-3-(2,4-difluorofenil)-3-metilmorfolin-4-il]metil]-8-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-
a]piridina,
20 o una forma estereoisomérica, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso como un medicamento.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado entre el grupo de trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, trastornos de personalidad, trastornos relacionados con sustancias, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos anímicos, migraña, epilepsia o trastornos convulsivos, trastornos infantiles, trastornos cognitivos, neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia.
- 30 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que
- 35 los trastornos psicóticos se seleccionan entre el grupo de esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico inducido por sustancias;
los trastornos de ansiedad se seleccionan entre el grupo de agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (GAD), ansiedad y depresión mixta, trastorno obsesivo compulsivo (OCD), trastorno de pánico, trastorno por estrés
40 postraumático (PTSD), fobia social y otras fobias;
los trastornos de personalidad se seleccionan entre el grupo de trastorno de personalidad obsesivo compulsivo y trastorno esquizoide, esquizotípico;
los trastornos por abuso de sustancias o relacionados con sustancias se seleccionan entre el grupo de abuso de alcohol, dependencia de alcohol, abstinencia de alcohol, delirio por abstinencia de alcohol, trastorno psicótico
45 inducido por alcohol, dependencia de amfetamina, abstinencia de amfetamina, dependencia de cocaína, abstinencia de cocaína, dependencia de nicotina, abstinencia de nicotina, dependencia de opioides y abstinencia de opioides;
los trastornos de la conducta alimentaria se seleccionan entre el grupo de anorexia nerviosa y bulimia nerviosa;
los trastornos anímicos se seleccionan entre el grupo de trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, depresión bipolar, y trastorno
50 anímico inducido por sustancias;
la epilepsia o los trastornos convulsivos se seleccionan entre el grupo de epilepsia no convulsiva generalizada, epilepsia convulsiva generalizada, *status epilepticus* con crisis de ausencia, *status epilepticus* con crisis convulsivas, epilepsia parcial con o sin deterioro de consciencia, espasmos infantiles, *epilepsia partialis continua*, y otras formas de epilepsia;
55 el trastorno cognitivo se selecciona entre el grupo de delirio, delirio persistente inducido por sustancias, demencia, demencia debida a enfermedad por VIH, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Parkinson, demencia de tipo Alzheimer, síntomas de comportamiento y psicológicos de demencia, demencia persistente inducida por sustancias y deterioro cognitivo leve.
- 60 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado entre el grupo de esquizofrenia, síntomas de comportamiento y psicológicos de demencia, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, depresión bipolar, ansiedad, depresión, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés postraumático, manía bipolar, epilepsia, trastornos por déficit de atención/hiperactividad, abuso
65 de sustancias y ansiedad y depresión mixta.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 junto con un agonista ortostérico de mGluR2 para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno como los enumerados en una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11.
- 5 13. Un proceso para preparar una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 7, caracterizado por que se mezcla íntimamente un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 10 14. Producto que comprende
- (a) un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; y
- (b) un agonista ortostérico de mGluR2,
- 15 como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado entre el grupo de trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, trastornos de personalidad, trastornos relacionados con sustancias, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos anímicos, migraña, epilepsia o trastornos convulsivos, trastornos infantiles, trastornos cognitivos, neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia.