

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 346**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12	(2006.01)	C07D 405/06	(2006.01)	C07D 495/04	(2006.01)
A61K 31/4545	(2006.01)	C07D 409/04	(2006.01)		
A61P 25/28	(2006.01)	C07D 413/04	(2006.01)		
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 413/10	(2006.01)		
C07D 401/06	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 401/10	(2006.01)	C07D 417/04	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)		
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)		
C07D 213/84	(2006.01)	C07D 471/10	(2006.01)		
C07D 405/04	(2006.01)	C07D 487/08	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2007 E 11181481 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015 EP 2426125**

54 Título: **Derivados de 3-ciano-piridona 1,4-disustituidos y su uso como moduladores alostéricos positivos de receptores mGluR2**

30 Prioridad:

15.03.2006 EP 06111215
07.03.2007 EP 07103654

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.02.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CID-NÚÑEZ, JOSÉ, MARIA;
ANDRÉS-GIL, JOSÉ, IGNACIO;
TRABANCO-SUÁREZ, ANDRÉS, AVELINO;
OYARZABAL SANTAMARINA, JULEN;
DAUTZENBERG, FRANK, MATTHIAS;
MACDONALD, GREGOR, JAMES;
PULLAN, SHIRLEY, ELIZABETH;
LÜTJENS, ROBERT, JOHANNES;
DUVEY, GUILLAUME, ALBERT, JACQUES;
NHEM, VANTHÉA;
FINN, TERRY, PATRICK y
MELIKYAN, GAGIK

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 558 346 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 3-ciano-piridona 1,4-disustituidos y su uso como moduladores alostéricos positivos de receptores mGluR2

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos nuevos, en concreto a derivados de 3-cianopiridona 1,4-disustituidos que son moduladores alostéricos positivos de receptores metabotrópicos del subtipo 2 ("mGluR2") que son útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato y enfermedades en las que está implicado el subtipo mGluR2 de receptores metabotrópicos. La invención también está dirigida a las composiciones farmacéuticas, los procedimientos para preparar dichos compuestos y composiciones y al uso de dichos compuestos para la prevención y el tratamiento de dichas enfermedades en las que está implicado mGluR2.

Antecedentes de la invención

El glutamato es el principal transmisor de aminoácidos del sistema nervioso central (SNC) de mamíferos. El glutamato desempeña un papel principal en numerosas funciones fisiológicas, como el aprendizaje y la memoria, pero también en la percepción sensorial, el desarrollo de plasticidad sinóptica, el control motor, la respiración y la regulación de la función cardiovascular. Además, el glutamato está en el centro de varias enfermedades neurológicas y psiquiátricas, en las que hay un desequilibrio en la neurotransmisión glutamatérgica.

El glutamato media en la neurotransmisión sinóptica a través de la activación de canales de los receptores ionotrópicos de glutamato (iGluR), y los receptores de NMDA, AMPA y kainato que son responsables de una rápida transmisión excitadora (Nakanishi y col., (1998) Brain Res Brain Res Rev., 26:230-235).

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.

Los mGluR son receptores acoplados a proteína G (GPCR) con siete dominios transmembrana que pertenecen a la familia 3 de GPCR junto con los receptores de detección de calcio, GABA y de feromonas.

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

La familia de mGluR está constituida por ocho miembros. Se clasifican en tres grupos (el grupo I comprende mGluR1 y mGluR5; el grupo II comprende mGluR2 y mGluR23; el grupo III comprende mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8) de acuerdo con la homología de secuencia, el perfil farmacológico y la naturaleza de las cascadas de señalización intracelular activadas (Schoepp y col. (1999) Neuropharmacology, 38:1431-76).

Entre los miembros de mGluR, el subtipo mGluR2 está acoplado de forma negativa a la adenilato ciclasa a través de la activación de la Gai-proteína y su activación conduce a la inhibición de la liberación de glutamato en la sinapsis (Cartmell & Schoepp (2000) J Neurochem 75:889-907). En el SNC, los receptores mGluR2 son abundantes, principalmente a lo largo de la corteza, las regiones talámicas, el bulbo olfatorio accesorio, el hipocampo, la hipófisis, el núcleo caudado-putamen y el núcleo accumbens (Ohishi y col. (1998) Neurosci Res 30:65-82).

En ensayos clínicos se ha demostrado que mGluR2 era eficaz para atar trastornos de ansiedad (Levine y col. (2002) Neuropharmacology 43: 294; Holden (2003) Science 300:1866-68; Grillon y col. (2003) Psychopharmacology 168: 446-54; Kellner y col. (2005) Psychopharmacology 179: 310-15). Además, se mostró que la activación de mGluR2 era eficaz en diversos modelos animales, lo que representaba un posible nuevo enfoque terapéutico para el tratamiento de la esquizofrenia (revisado en Schoepp & Marek (2002) Curr Drug Targets. 1:215-25), la epilepsia (revisado en Moldrich y col. (2003) Eur J Pharmacol. 476:3-16), la migraña (Johnson y col. (2002) Neuropharmacology 43:291), la dependencia/adicción a drogas (Helton y col. (1997) J Pharmacol Exp Ther 284: 651-660), la enfermedad de Parkinson (Bradley y col. (2000) J Neurosci. 20(9):3085-94), el dolor (Simmons y col. (2002) Pharmacol Biochem Behav 73:419-27), trastornos del sueño (Feinberg y col. (2002) Pharmacol Biochem Behav 73:467-74) y la enfermedad de Huntington (Schiefer y col. (2004) Brain Res 1019:246-54).

Hasta la fecha, la mayoría de las herramientas farmacológicas dirigidas a los mGluR son ligandos ortostéricos que activan varios miembros de la familia, ya que son análogos estructurales del glutamato (Schoepp y col. (1999) Neuropharmacology, 38:1431-76).

Una nueva senda para desarrollar compuestos selectivos que actúen en mGluR es identificar moléculas que actúen a través de mecanismos alostéricos, modulando el receptor mediante la unión a un sitio diferente del sitio de unión ortostérico muy conservado.

Recientemente han surgido moduladores alostéricos positivos de mGluR como nuevas entidades farmacológicas que ofrecen esta atractiva alternativa. Este tipo de molécula se ha descubierto para varios mGluR (revisado en Mutel (2002) Expert Opin. Ther. Patents 12:1-8). En concreto, se han descrito moléculas como moduladores alostéricos positivos de mGluR2 (Johnson MP y col. (2003) J Med Chem. 46:3189-92; Pinkerton y col. (2004) J Med Chem. 47:4595-9).

En los documentos WO 2004/092135 (NPS & Astra Zeneca), WO 2004/018386, WO 2006/014918 y WO 2006/015158 (Merck) y WO 2001/56990 (Eli Lilly) se describen, respectivamente, derivados de fenilsulfonamida, acetofenona, indanona, piridilmetilsulfonamida y piridinona como moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Sin embargo, ninguno de los compuestos específicamente divulgados está estructuralmente relacionado con los compuestos de la invención.

Se demostró que dichas moléculas no activan el receptor por sí mismas (Johnson MP y col. (2003) J Med Chem. 46:3189-92; Schaffhauser y col. (2003) Mol Pharmacol. 64:798-810). En vez de ello, permiten que el receptor produzca una respuesta máxima a una concentración de glutamato que provoca por sí una respuesta mínima. Un análisis mutacional ha demostrado inequívocamente que la unión de moduladores alostéricos positivos de mGluR2 no tiene lugar en el sitio ortostérico, sino en un sitio alostérico situado dentro de la región de siete dominios transmembranales del receptor (Schaffhauser y col. (2003) Mol Pharmacol. 64:798-810).

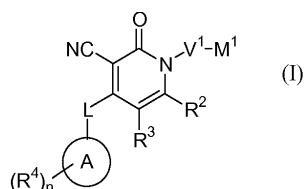
Los datos en animales sugieren que los moduladores alostéricos positivos de mGluR2 ejercen los mismos efectos en modelos de ansiedad y psicosis que los obtenidos con agonistas ortostéricos. Se ha demostrado que los moduladores alostéricos de mGluR2 son activos en el sobresalto potenciado por el miedo (Johnson y col. (2003) J Med Chem. 46:3189-92; Johnson y col. (2005) Psychopharmacology 179:271-83), y en modelos de ansiedad con hipertermia provocada por estrés (Johnson y col. (2005) Psychopharmacology 179:271-83). Además, se demostró que dichos compuestos son activos en la inversión de la hiperlocomoción provocada por ketamina (Govek y col. (2005) Bioorg Med Chem Lett 15(18):4068-72) o anfetamina (Galici y col. (2005) J Pharm Exp Ther 315(3), 1181-1187) y en la inversión de la alteración provocada por anfetamina de la inhibición prepulso de los modelos de esquizofrenia con efecto de sobresalto acústico (Galici y col. (2005) J Pharm Exp Ther 315(3), 1181-1187).

Los moduladores alostéricos positivos permiten la potenciación de la respuesta del glutamato, pero también se ha mostrado que potencian la respuesta a agonistas ortostéricos de mGluR2 tal como LY379268 (Johnson y col. (2004) Biochem Soc Trans 32:881-87) o DCG-IV (Poisik y col. (2005) Neuropharmacology 49:57-69). Estos datos proporcionan pruebas para otro nuevo enfoque terapéutico para tratar las enfermedades neurológicas mencionadas anteriormente en las que está implicado el mGluR2, que usaría una combinación de un modulador alostérico positivo de mGluR2 junto con un agonista ortostérico de mGluR2.

La presente invención se refiere a derivados de piridona. Se han divulgado compuestos de este tipo, pero con rasgos estructurales que difieren de aquellos de la presente invención, en Australian Journal of Chemistry, 1983, 36, 1441-1453, Australian Journal of Chemistry, 1983, 36, 1431-1440, Heterocycles, 1978, 9, 739-744, Pharmazie, 1988, 43, 762-764, Heteroatom Chemistry, 1995, 6, 545-551, Tetrahedron Letters, 1986, 27, 2509-2512, Journal of Organic Chemistry, 1985, 7, 4231-4238, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1970, 7, 495-507, Tetrahedron Letters, 1995, 36, 3307-3310, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1990, 27, 1437-1440, Synthesis, 1977, 12, 841-842, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2000, 36, 1409-1420, y en los documentos EP 0154190 y WO 2006/030032.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad de modulador del receptor 2 metabotrópico de glutamato. En su aspecto de compuesto más general, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I),



una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, una forma N-óxido de los mismos o una sal de amonio cuaternaria de los mismos, en la que:

V¹-M¹ se selecciona del grupo de -CH₂-CH₂-CH₂-CH₃; -CH₂-CH(CH₃)-CH₃; -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₃; -CH₂-CH(CH₃)CH₂-CH₃; -CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₃;
 L se selecciona del grupo de un enlace covalente; -O-; -OCH₂-; -OCH₂CH₂-; -OCH₂CH₂O-; -OCH₂CH₂OCH₂-; -NR⁷-; -NR⁷CH₂-; -NR⁷ ciclo C₃-7 alquilo, -OCH₂CH₂N(R⁷)CH₂-; -CH₂CH₂-; -C=C-; -C=O-; y -CH=CH-; en los que cada uno de R⁷, independientemente uno de otro, se selecciona del grupo de hidrógeno y alquilo C₁-3;

R ² y R ³	son independientemente uno de otro de hidrógeno, halo o alquilo;
A	es Het ² o fenilo, en el que cada radical está opcionalmente sustituido con n radicales R ⁴ , en el que n es un número entero igual a 1, 2 o 3;
R ⁴	se selecciona del grupo de halo; ciano; hidroxilo; oxo; formilo; etanoílo; carboxilo; nitro; tio, alquilo, alquiloxi, alquiloxialquilo; alquiloxycarbonilo; alquiloxycarbonilalquilo; alquilcarbonilo; alquilcarboniloxi; alquilcarbonilalquiloxi; polihaloalquilo C ₁₋₃ ; polihaloalquiloxi C ₁₋₃ ; polihaloalquiltio C ₁₋₃ ; alquiltio; alquilsulfonilo; Het ³ ; Het ³ -alquilo; Het ³ -oxi; Het ³ -oxialquilo; Het ³ -alquiloxi; Het ³ -oxialquiloxi; Het ³ -carbonilo; Het ³ -carbonilalquilo; Het ³ -tio; Het ³ -tioalquilo; Het ³ -sulfonilo; arilo; arilalquilo; ariloxi; ariloxialquilo; arilalquiloxi; arilalquenilo; arilcarbonilalquilo; ariltioalquilo; arilsulfonilo; -NR ^a R ^b ; alquil-NR ^a R ^b ; O-alquil-NR ^a R ^b ; -C(=O)-NR ^a R ^b ; -C(=O)-alquil-NR ^a R ^b y O-alquil-C(=O)-NR ^a R ^b ; en los que R ^a y R ^b se seleccionan del grupo de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilalquilo, alquiloxialquilo, Het ³ , Het ³ alquilo, alquilsulfonilo, alquil-NR ^c R ^d y C(=O)alquil-NR ^c R ^d , en los que R ^c y R ^d se seleccionan del grupo de hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo;
Het ²	se selecciona del grupo de tienilo; furanilo; 1 <i>H</i> -indazolilo; 1 <i>H</i> -benzimidazolilo; 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo; 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptilo; pirrolidinilo; azetidino; 2,7-diazaespiro-[3.5]nonilo; piridinilo; pirazolilo; indolinilo; 1 <i>H</i> -indolilo; 1 <i>H</i> -indazolilo; benzomorfolinilo; tiazolilo; 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo; 3,9-diazaespiro[5.5]undecilo; 1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-benzo[f]quinolinilo; 1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-benzo[5,6][1,4]dioxino[2,3-c]piridinilo; 2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -indeno[2,1-c]piridinilo; 2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -β-carbolinilo; 1,2,3,4-tetrahidro-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridinilo; 1,2,3,4-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridinilo; [1,4]diazepilo; isoxazolilo; indanilo; e indolilo;
Het ³	se selecciona del grupo de piridinilo; pirimidinilo; piridazililo; pirazinilo; piperidinilo; pirrolilo; pirrolidinilo; piperazinilo; triazolilo; tetrazolilo; indolilo; tienilo; furanilo; tetrahidropiranilo; tetrahidrotiopiran-1,1-dióxido, tiazolilo, tiadiazolilo; isotiazolilo; oxazolilo; morfolinilo; oxadiazolilo; isoxazolilo; imidazolilo; pirazolilo; benzoimidazolilo; benzoxazolilo; benzotienilo; benzotiazolilo; benzofuranilo; benzomorfolinilo; 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo; tionaftilo; indolilo; indolinilo; quinolilo; isoquinolilo; quinoxalilo; ftalazilo; benzo[1,3]dioxolilo; y quinazolilo; en el que cada radical está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente de otro, seleccionados del grupo de halo, alquilo C ₁₋₆ , polihaloalquilo C ₁₋₃ , ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio, formilo, etanoílo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piridinilo, morfolinilo, mono y di(alquil)amino y alquiloxi C ₁₋₃ ;
arilo	es naftilo, fenilo o bifenilo; en el que cada radical está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente del otro, seleccionados del grupo de halo, alquilo C ₁₋₃ , polihaloalquilo C ₁₋₃ , polihaloalquiloxi C ₁₋₃ , ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio, formilo, etanoílo, etiloxycarbonilo y alquiloxi C ₁₋₃ ;
alquilo	es un radical hidrocarburo saturado, lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado de 4 a 12 átomos de carbono, que comprende al menos un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y al menos un radical hidrocarburo cíclico saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; en los que cada átomo de carbono puede estar sustituido opcionalmente con uno o más radicales seleccionados del grupo de halo, polihaloalquilo C ₁₋₃ , ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio, formilo, etanoílo, carbamoilo, fenilo y un radical bivalente -OCH ₂ CH ₂ O-; y
alquenilo	es un radical hidrocarburo lineal o ramificado que tiene hasta 6 átomos de carbono que contiene uno o más dobles enlaces; o es un radical hidrocarburo cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono que contiene uno o más dobles enlaces; o es un radical hidrocarburo que tiene de 4 a 12 átomos de carbono que contiene uno o más dobles enlaces, que comprende al menos un radical hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y al menos un radical hidrocarburo cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; en los que opcionalmente cada átomo de carbono puede estar sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo de halo, polihaloalquilo C ₁₋₃ , ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio, formilo, etanoílo, carbamoilo, fenilo y un radical bivalente -OCH ₂ CH ₂ O-.
La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, en particular un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), una sal de adición de ácido o de	

base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, un *N*-óxido o una sal de amonio cuaternario del mismo.

- 5 La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para el uso en la prevención y/o tratamiento de una afección en un mamífero, incluido un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectada o facilitada por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos positivos a mGluR2.

- 10 En concreto, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en tratar o prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con una disfunción por glutamato en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos positivos a mGluR2.

Descripción detallada de la invención

- 15 La invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, un *N*-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternaria del mismo, en la que V^1-M^1 se selecciona del grupo de -
-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃; -CH₂-CH(CH₃)-CH₃; -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₃; -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₃; -CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₃.
20 En una realización concreta, V^1-M^1 es -CH₂-CH₂-CH₂-CH₃.

- En una realización, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, un *N*-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternaria del mismo, en la que R² y R³ son, cada uno de forma independiente, hidrógeno, cloro, flúor o metilo. En una realización concreta, R² y R³ son, cada uno de forma independiente, hidrógeno o metilo. En
25 otra realización concreta, R² y R³ son, cada uno, hidrógeno. En otra realización concreta, R² es metilo y R³ es hidrógeno.

- La invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, un *N*-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternaria del mismo, en la que L se selecciona del grupo de un enlace covalente; O-; -CH₂-; -OCH₂CH₂-;
30 -OCH₂CH₂O-; -OCH₂CH₂OCH₂-; -NR⁷-; -NR⁷CH₂-; -NR⁷ cicloalquilo C₃₋₇; -OCH₂CH₂N(R⁷)CH₂-; -CH₂CH₂-; -C=C-; -C=O-; y -CH=CH-; en la que cada uno de R⁷, independientemente uno de otro, se selecciona del grupo de hidrógeno y alquilo C₁₋₃.

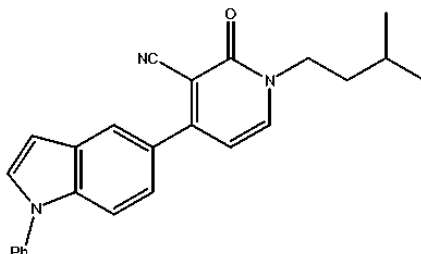
- 35 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, un *N*-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternaria del mismo, en la que A es fenilo; en el que cada uno de dichos radicales fenilo está opcionalmente sustituido con n radicales R⁴, en el que n es un número entero igual a 1, 2 o 3. En otra realización concreta, n es igual a 1.

- 40 En una realización, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una forma *N*-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternaria del mismo, en la que R⁴ se selecciona del grupo de halo; ciano, hidroxilo; etanoilo; alquilo; alquiloxi; alquiloxialquilo; alquiloxicarbonilo; alquiloxicarbonilalquilo; alquilcarbonilo;
45 alquilcarboniloxi; alquilcarbonilalquiloxi; polihaloalquilo C₁₋₃; polihaloalquiloxi C₁₋₃; polihaloalquiltio C₁₋₃; alquiltio; alquilsulfonilo; Het³; Het³-alquilo; Het³-oxi; Het³-oxialquilo; Het³-alquiloxi; Het³-oxialquiloxi; Het³-carboxilo; Het³-tioalquilo; arilo; arilalquilo; ariloxi; ariloxialquilo; arilalquiloxi; arilalquenilo; arilcarbonilalquilo; arilsulfonilo; -NR^aR^b; alquil-NR^aR^b; O-alquil-NR^aR^b; -C(=O)-NR^aR^b; -C(=O)-alquil-NR^aR^b y O-alquil-C(=O)-NR^aR^b; en los que R^a y R^b se seleccionan del grupo de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilalquilo, alquiloxialquilo, Het³, Het³ alquilo,
50 alquilsulfonilo, alquil-NR^cR^d y C(=O)alquil-NR^cR^d, en los que R^c y R^d se seleccionan del grupo de hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo.

- En una realización, la invención se refiere a compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una
55 forma *N*-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternaria del mismo, en la que Het³ se selecciona del grupo de piridinilo; pirimidinilo; piridazililo; pirazinilo; piperidinilo; pirrolidinilo; piperazinilo; triazolilo; tetrahidropirranilo; tetrahidro-tiopiran-1,1-dióxido; tiazolilo; oxazolilo; morfolinilo; oxadiazolilo; imidazolilo; benzoxazolilo, benzotienilo; benzofuranilo; 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo; indolilo; indolinilo; ftalazilo y benzo[1,3]dioxolilo. En una realización, cada radical está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente del otro,
60 seleccionados del grupo de halo, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₃, ciano, hidroxilo, oxo, etanoilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piridinilo, morfolinilo, mono y di(alquil)amino y alquiloxi C₁₋₃.

- En otra realización, la invención se refiere a compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una
65 forma *N*-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, en el compuesto se selecciona del grupo de:
- 4-(4-(*N*-acetilaminometil)fenil)-3-ciano-1-(3-metilbutil)piridina-2(1*H*)-ona (compuesto 1-179);

- 4-(3,4-dimetoxifenil)-3-ciano-1-(3-metilbutil)piridina-2(1H)-ona (compuesto 1-110);
- 3-ciano-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-(3-metilbutil)piridina-2(1H)-ona (compuesto 1-114);
- 3-ciano-4-(4-hidroxipropilfenil)-1-(3-metilbutil)piridina-2(1H)-ona (compuesto 1-095);
- 3-ciano-4-(4-metoximetilfenil)-1-(3-metilbutil)piridina-2(1H)-ona (compuesto 1-103);
- 3-ciano-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-(3-metilbutil)piridina-2(1H)-ona (compuesto 1-113);
- 3-ciano-4-(4-(N-morfolinil)fenil)-1-(3-metilbutil)piridina-2(1H)-ona (compuesto 1-223);
- 3-ciano-1-butyl-4-[4-(2-metil-piridin-4-iloxi)-fenil]-piridina-2(1H)-ona (compuesto 1-064); y



En la estructura de esta solicitud, alquilo es un radical hidrocarburo saturado, lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado de 4 a 12 átomos de carbono, que comprende al menos un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y al menos un radical hidrocarburo cíclico saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; en los que cada átomo de carbono puede estar sustituido opcionalmente con uno o más radicales seleccionados del grupo de halo, polihaloalquilo C₁₋₃, ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio, formilo, etanoílo, carbamoílo, fenilo y un radical bivalente -OCH₂CH₂O-. En una realización, alquilo es metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En una realización, cada átomo de carbono está opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo de ciano, hidroxilo, carboxilo, carbamoílo, fenilo y el radical bivalente -OCH₂CH₂O-.

La notación alquilo C₁₋₆ define un radical hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como alquilo C₆, alquilo C₅, alquilo C₄, alquilo C₃, alquilo C₂ y alquilo C₁. Ejemplos de alquilo C₁₋₆ son metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo y heptilo.

La notación cicloalquilo C₃₋₇ define un radical hidrocarburo cíclico, saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono tal como cicloalquilo C₇, cicloalquilo C₆, cicloalquilo C₅, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₃, y cicloalquilo C₃. Entre los ejemplos de cicloalquilo C₃₋₇ se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, cicloheptilo y ciclohexilo.

La notación alquilo C₁₋₃ define un radical hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 3 átomos tales como metilo, etilo, *n*-propilo e isopropilo.

En una realización preferida, alquilo es alquilo C₁₋₆; en otra realización preferida, alquilo es cicloalquilo C₃₋₇.

En la estructura de esta solicitud, alqueno es un radical hidrocarburo lineal o ramificado que tiene hasta 6 átomos de carbono que contiene uno o más dobles enlaces; o es un radical hidrocarburo cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono que contiene uno o más dobles enlaces; o es un radical hidrocarburo que tiene de 4 a 12 átomos de carbono, que contiene uno o más dobles enlaces, que comprende al menos un radical hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y al menos un radical hidrocarburo cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; en los que cada átomo de carbono puede estar sustituido opcionalmente con uno o más radicales seleccionados del grupo de halo, polihaloalquilo C₁₋₃, ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio, formilo, etanoílo, carbamoílo, fenilo y un radical bivalente -OCH₂CH₂O-.

En la estructura de esta solicitud, arilo es naftilo, fenilo o bifenilo, en el que cada radical está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente del otro, seleccionados del grupo de halo, alquilo C₁₋₃, polihaloalquilo C₁₋₃, polihaloalquilo C₁₋₃, ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio, formilo, etanoílo, etiloxicarbonilo y alquilo C₁₋₃. De forma más preferida, arilo es fenilo o bifenilo. Más preferido, arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente del otro, seleccionados del grupo de halo, alquilo C₁₋₃, polihaloalquilo C₁₋₃, polihaloalquilo C₁₋₃, ciano, nitro, etiloxicarbonilo y alquilo C₁₋₃. Más preferido, arilo es fenilo o bifenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente del otro, seleccionados del grupo de halo, alquilo C₁₋₃, polihaloalquilo C₁₋₃, polihaloalquilo C₁₋₃, ciano, nitro, etiloxicarbonilo y alquilo C₁₋₃.

En la estructura de esta solicitud, halo es un sustituyente seleccionado del grupo flúor, cloro, bromo y yodo. Preferentemente, halo es bromo, flúor o cloro.

En la estructura de esta solicitud, polihaloalquilo C₁₋₃ es un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, en el que uno o más átomos está sustituido con uno o más haloátomos. Preferentemente, polihaloalquilo es trifluorometilo.

En la estructura de esta solicitud, con "compuestos de acuerdo con la invención" se quiere decir un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una forma *N*-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternaria del mismo.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo se definen para comprender las formas de sales de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que son capaces de formar los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I). Dichas sales se pueden obtener tratando la forma de base de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) con ácidos adecuados, por ejemplo, ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos hidrohálicos, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido hidroxiaacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido *p*-aminosalicílico y ácido pámico.

Por el contrario, dichas formas de sal de adición de ácido pueden convertirse en la forma de base libre mediante tratamiento con una base adecuada.

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) que contienen protones ácidos pueden también convertirse en sus formas de sales por adición de metal o amina, atóxicas y terapéuticamente activas (sales de adición de base), mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas adecuadas. Las formas de sales por adición de base adecuada comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, en particular las sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, las sales con bases orgánicas, por ejemplo, las sales de benzatrina, *N*-metil-D-glucamina e hibramina, y las sales con aminoácidos, por ejemplo, con arginina y lisina.

Por el contrario, dichas formas de sal pueden convertirse en las formas libres mediante tratamiento con un ácido adecuado.

Las sales de amonio cuaternarias de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) define dichos compuestos que son capaces de formarse mediante una reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) y un agente cuaternizante adecuado, tal como, por ejemplo, un alquilhaluro, arilhaluro o arilalquilhaluro opcionalmente sustituido, en concreto yoduro de metilo y yoduro de bencilo. También se pueden usar otros reactantes con buenos grupos salientes, tales como, por ejemplo, trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo y *p*-toluenosulfonatos de alquilo. Una sal de amonio cuaternaria tiene un nitrógeno con carga positiva. Contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen iones de cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato.

La expresión sal de adición, como se usa en la estructura de la presente solicitud, también comprende los solvatos que los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) así como sus sales son capaces de formar. Dichos solvatos son, por ejemplo, hidratos y alcoholatos.

Con las formas *N*-óxido de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) se pretende que comprendan los compuestos de Fórmula (I), en los que uno o más átomos de nitrógeno se oxidan en el denominado *N*-óxido particularmente los *N*-óxidos en los que uno o más nitrógenos terciarios (p. ej., del radical piperazinilo o piperidinilo) están *N*-oxidados. Un experto en la técnica puede obtener dichos *N*-óxidos sin ninguna habilidad en la invención y son alternativas obvias para los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), ya que estos compuestos son metabolitos que se forman mediante oxidación en el cuerpo humano tras captación. Como se sabe en general, la oxidación normalmente es la primera etapa implicada en el metabolismo de los fármacos (Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 1977, páginas 70-75). También se sabe en general que la forma de metabolito de un compuesto también se puede administrar a un ser humano en lugar del compuesto *per se*, con gran parte los mismos efectos.

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden convertir en las formas de *N*-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación puede llevarse cabo, en general, haciendo reaccionar el material de partida de Fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico adecuado. Peróxidos inorgánicos adecuados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo, peróxido de sodio, peróxido de potasio; peróxidos orgánicos adecuados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxiperoxoico o ácido bencenocarboxiperoxoico sustituido con halo, por ejemplo, ácido 3-clorobencenocarboxiperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo, ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por ejemplo, hidroperóxido de *tert*-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo, etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo, tolueno, cetonas, por ejemplo, 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano y mezclas de dichos disolventes.

La expresión "formas estereoquímicamente isómeras", como se utilizó anteriormente en el presente documento, define todas las posibles formas isómeras que pueden poseer los compuestos de Fórmula (I). A menos que se mencione o indique otra cosa, la denominación química de compuestos representa la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, en las que dichas mezclas contienen todos los diastereómeros y

enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en concreto, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales cíclicos bivalentes saturados (parcialmente) pueden tener la configuración cis o trans. Los compuestos que albergan dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E o Z en dicho doble enlace. Las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos Fórmula (I) obviamente entran dentro del alcance de la presente invención.

Siguiendo las convenciones de la nomenclatura del CAS, cuando en una molécula están presentes dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida, se asigna un elemento descriptivo R o S (basándose en la regla de secuencias de Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral de numeración más baja, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica usando elementos descriptivos relativos $[R^*, R^*]$ o $[R^*, S^*]$, en los que R^* está siempre especificado como el centro de referencia, y $[R^*, R^*]$ indica centros con la misma quiralidad y $[R^*, S^*]$ indica centros de quiralidad diferente. Por ejemplo, si el centro quiral de numeración más baja en la molécula tiene una configuración S y el segundo centro es R, el elemento estereodescriptivo sería especificado como S- $[R^*, S^*]$. Si se utilizan "α" y "β": la posición del sustituyente de mayor prioridad en el átomo de carbono asimétrico del sistema anular que tiene el menor número de anillo está siempre arbitrariamente en la posición "α" del plano medio determinado por el sistema anular. La posición del sustituyente de mayor prioridad en el otro átomo de carbono asimétrico del sistema anular (un átomo de hidrógeno en los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I)) con respecto a la posición del sustituyente de mayor prioridad en el átomo de referencia se denomina "α", si está en la misma cara del plano medio determinado por el sistema anular, o "β" si está en la otra cara del plano medio determinado por el sistema anular.

En el marco de esta solicitud, un elemento, en concreto cuando se menciona en relación con un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, naturales o sintéticos, con abundancia natural o en forma isotópicamente enriquecida. En concreto, cuando se menciona un hidrógeno, se entiende que hace referencia a ^1H , ^2H , ^3H y mezclas de los mismos; cuando se menciona carbono, se entiende que se hace referencia a ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C y mezclas de los mismos; cuando se menciona el nitrógeno, se entiende que se hace referencia a ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N y mezclas de los mismos; cuando se menciona el oxígeno, se entiende que se hace referencia a ^{14}O , ^{15}O , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O y mezclas de los mismos; y cuando se menciona el flúor, se entiende que se hace referencia a ^{18}F , ^{19}F y mezclas de los mismos.

Por tanto, los compuestos de acuerdo con la invención también comprenden compuestos con uno o más isótopos de uno o más elementos, y mezclas de los mismos, incluidos compuestos radioactivos, también denominados compuestos radiomarcados, en los que uno o más átomos no radioactivos se han sustituido con uno o más de sus isótopos radioactivos. Con el término "compuesto radiomarcado" se quiere decir cualquier compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), una forma N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isomérica, que contiene al menos un átomo radioactivo. Por ejemplo, los compuestos se pueden marcar con isótopos radioactivos emisores de positrones o de gamma. Para las técnicas de unión a radioligando (ensayo de receptor de membrana), el átomo ^3H o el átomo ^{125}I es el átomo de elección que se va a sustituir. Para la obtención de pruebas, los isótopos radioactivos de emisión de positrones (PET) más comúnmente utilizados son ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , todos los cuales se producen en acelerador y tienen semividas de 20, 100, 2 y 100 minutos respectivamente. Dado que las semividas de estos isótopos radioactivos son tan cortas, solo es factible usarlos en centros que tengan un acelerador instalado para su producción, lo que limita su uso. Los más usados de estos son ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{20}Tl y ^{123}I . Un experto en la técnica conoce la manipulación de estos isótopos radioactivos, su producción, aislamiento e incorporación en una molécula.

En concreto, el átomo radioactivo se selecciona del grupo de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno y halógeno. Preferentemente, el átomo radioactivo se selecciona del grupo de hidrógeno, carbono y halógeno.

En concreto, el isótopo radioactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferentemente, el isótopo radioactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C y ^{18}F .

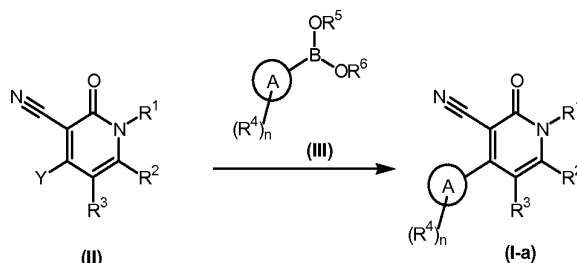
A. Preparación de los compuestos finales

Procedimiento experimental 1 (L es un enlace covalente)

Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-a), en la que L es un enlace covalente, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (III) de acuerdo con el esquema de reacción (1), una reacción que se realiza en un disolvente inerte-de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano o mezclas de disolventes inertes, tales como, por ejemplo, 1,4-dioxano /DMF, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, NaHCO_3 o Na_2CO_3 , un catalizador de complejo-Pd, tal como, por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentar la mezcla de reacción a 150 °C en irradiación con microondas, por ejemplo, durante 10 minutos. En una reacción adecuada para acoplamiento mediado por Pd con ácidos borónicos o ésteres borónicos, tales como, por ejemplo, un halo, triflato o resto piridinio, dichos compuestos intermedios se pueden preparar de acuerdo con los esquemas de reacción (8), (9) y (10) (sec. más adelante). R^5 y R^6

pueden ser hidrógeno o alquilo, o pueden tomarse juntos para formar, por ejemplo, el radical bivalente de fórmula $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, o $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$.

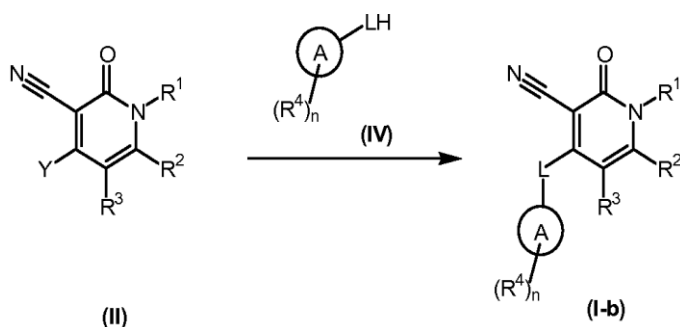
Esquema de reacción 1



Procedimiento experimental 2 (L es un oxígeno)

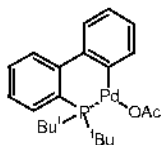
Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-b), en la que L es oxígeno, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (IV) de acuerdo con el esquema de reacción (2), una reacción que se realiza en un disolvente inerte-de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, THF, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, NaH, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentar la mezcla de reacción a, por ejemplo, 80 °C en irradiación con microondas durante 10 minutos. En el esquema de reacción (2), todas las variables se definen como en la Fórmula (I), R^1 es V^1-M^1 e Y es un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, piridinio.

Esquema de reacción 2



Procedimiento experimental 3 (L es un aminoalquilo)

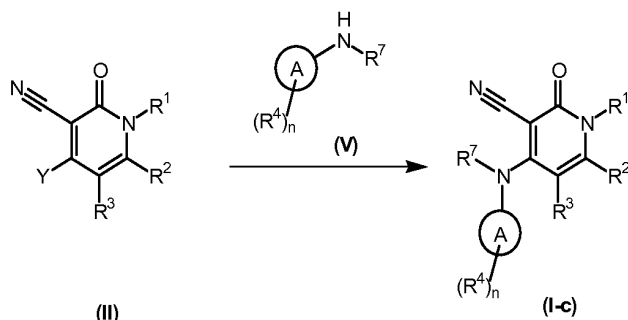
Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-c), en la que L es $-\text{NR}^7-$; $-\text{NR}^7\text{CH}_2-$; o $-\text{NR}^7\text{CH}_2-$, en los que cada R^7 se selecciona de forma independiente uno de otro del grupo de hidrógeno y alquilo, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (V) de acuerdo con el esquema de reacción (3), una reacción que se realiza en un disolvente inerte-de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, K_3PO_4 , un catalizador de complejo-Pd tal como, por ejemplo,



en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentar la mezcla de reacción por ejemplo a 80 °C durante 12 horas. En el esquema de reacción (3), todas las variables se definen como en la Fórmula (I), R^1 es V^1-M^1 e Y es un grupo adecuado para acoplamiento con Pd con aminas, tal como, por ejemplo, halo.

Como alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-c) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (V) de acuerdo con el esquema de reacción (3), una reacción que se realiza en un disolvente inerte-de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, dimetoxietano o acetonitrilo, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, Cs_2CO_3 o *N,N*-diisopropiletilamina, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentar la mezcla de reacción a, por ejemplo, 160 °C en irradiación con microondas durante 30 minutos.

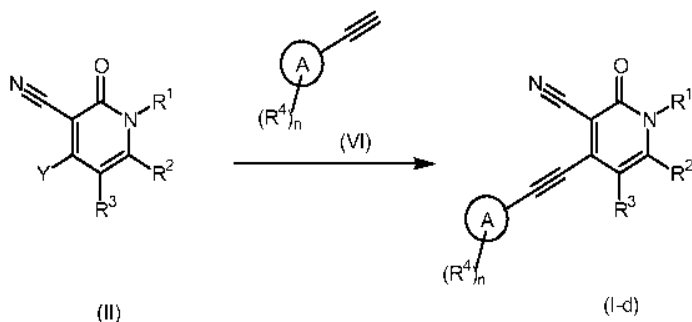
Esquema de reacción 3



5 Procedimiento experimental 4 (L es alquínilo)

Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-d), en la que L es $-C\equiv C-$, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (VI) de acuerdo con el esquema de reacción (4), una reacción que se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, ta como, por ejemplo, THF, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, NEt₃, un catalizador de complejo-Pd tal como, por ejemplo, PdCl₂(PPh₃)₂, una fosfina tal como, por ejemplo, PPh₃, una sal de cobre tal como, por ejemplo, CuI, y condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentar la mezcla de reacción a, por ejemplo, 80 °C durante 12 horas. En el esquema de reacción (4), todas las variables se definen como en la Fórmula (I), R¹ es V¹-M¹ e Y es un grupo adecuado para acoplamiento con Pd con alquínilos, tal como, por ejemplo, halo.

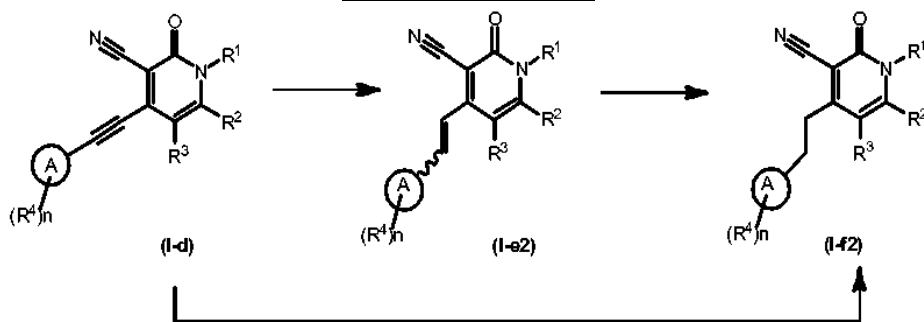
Esquema de reacción 4



20 Procedimiento experimental 6

Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-e2), en la que L es $-CH=CH-$, y con la Fórmula (I-f2), en la que L es $-CH_2CH_2-$, se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, hidrogenación de un compuesto final de Fórmula (I-d) preparado de acuerdo los métodos de hidrogenación conocidos de acuerdo con el esquema de reacción (6). Adicionalmente, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-e2) se pueden preparar mediante reducción parcial de triple enlace de los compuestos finales de Fórmula (I-d) mediante procedimientos conocidos. En el esquema de reacción (6), todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y R¹ es V¹-M¹.

Esquema de reacción 6



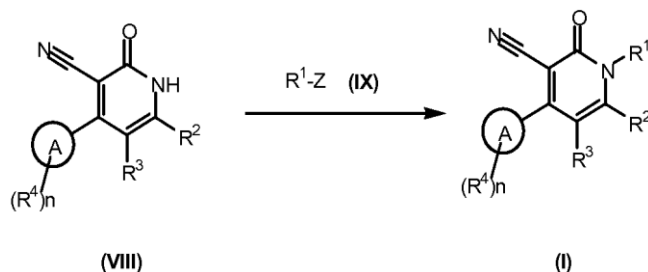
30 Procedimiento experimental 7

Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (VIII) con un agente alquilante de Fórmula (IX) tales como, por ejemplo,

isopentilbromuro, usando una base adecuada, tal como, por ejemplo, K_2CO_3 , y una sal de yodo tal como, por ejemplo, KI, en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, acetonitrilo, a una temperatura moderadamente alta tal como, por ejemplo, 120 °C. En el esquema de reacción (7), todas las variables se definen como en la Fórmula (I), R^1 es V^1-M^1 y Z es un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, halo.

5

Esquema de reacción 7



10 Adicionalmente, un experto en la técnica puede preparar los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) mediante procedimientos conocidos haciendo modificaciones adicionales de los compuestos finales de fórmula (I-a), (I-b), (I-c) y (I-e), tales como, por ejemplo:

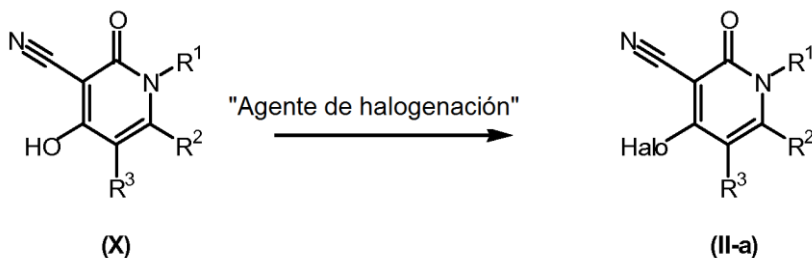
- 15 - Alquilación de los compuestos finales de Fórmula (I-a), (I-b), (I-c) y (I-e) que contienen en su estructura uno o más sustituyentes hidroxilo o amino con un agente alquilante adecuado en condiciones térmicas usando una base adecuada.
- Saponificación de los compuestos finales de Fórmula (I-a), (I-b), (I-c) y (I-e) que contienen en su estructura uno o más funciones de alquilocarbonilo usando un agente de saponificación adecuado tal como, por ejemplo, NaOH o LiOH.
- 20 - Reacción de los compuestos finales de Fórmula (I-a), (I-b), (I-c) y (I-e) que contienen en su estructura uno o más funciones de ácido carboxílico con amoníaco o una amina primaria o secundaria usando un agente de acoplamiento adecuado, tal como, por ejemplo, hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiuronio, para dar los correspondientes compuestos finales de Fórmula (I), portadores de una función carboxamida primaria, secundaria o terciaria en sus estructuras.
- 25 - Reacción de los compuestos finales de Fórmula (I-a), (I-b), (I-c) y (I-e) que contienen en su estructura una función amina primaria o secundaria con un ácido carboxílico usando un agente de acoplamiento adecuado, tal como, por ejemplo, hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiuronio, para dar los correspondientes compuestos finales de Fórmula (I), portadores de una función carboxamida primaria, secundaria o terciaria en sus estructuras.
- 30 - Aminación reductora de los compuestos finales de Fórmula (I-a), (I-b), (I-c) y (I-e) que contienen en su estructura uno o más sustituyentes amino con un aldehído adecuado en condiciones térmicas usando un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, cianoborohidruro sódico.
- Reacción de los compuestos finales de Fórmula (I-a), (I-b), (I-c) y (I-e) que contienen en su estructura uno o más sustituyentes hidroxilo con un derivado de alcohol usando un sistema de acoplamiento adecuado, tal como, por ejemplo ditterc-bitulazodicarboxilato/trifenilfosfina en condiciones térmicas.
- 40 - Cicloadición 1,3-dipolar de los compuestos finales de Fórmula (I-a), (I-b), (I-c) y (I-e) que contienen en su estructura un enlace reactivo doble o triple con un dipolo adecuado, para dar los correspondientes compuestos finales de aducto [3+2].

45 B. Preparación de los compuestos intermedios

Procedimiento experimental 8

50 Los compuestos intermedios de Fórmula (II-a) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (X) con un agente de halogenación adecuado tal como, por ejemplo, $P(=O)Br_3$, una reacción que se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, DMF, a una temperatura moderadamente elevada, tal como, por ejemplo, 110 °C. En el esquema de reacción (8), todas las variables se definen como en la fórmula (I) y R^1 es V^1-M^1 .

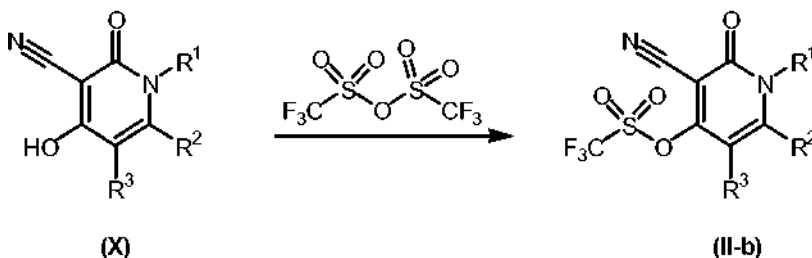
Esquema de reacción 8



Procedimiento experimental 9

Los compuestos intermedios de Fórmula (II-b) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (X) con anhídrido triflico (también denominado anhídrido trifluorometanosulfónico), una reacción que se realiza en un disolvente inerte-de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, piridina, a una temperatura baja, tal como, por ejemplo, -78°C . En el esquema de reacción (9), todas las variables se definen como en la fórmula (I) y R^1 es $\text{V}^1\text{-M}^1$.

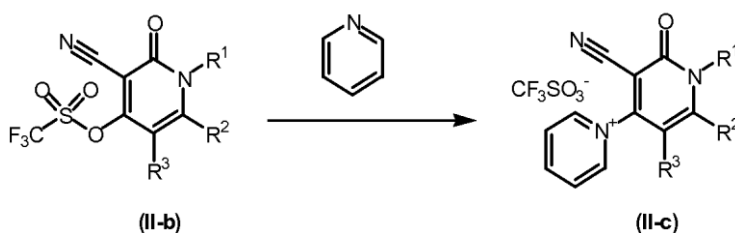
Esquema de reacción 9



Procedimiento experimental 10

Los compuestos intermedios de Fórmula (II-c) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (II-b) con piridina, a una temperatura moderadamente baja, tal como, por ejemplo, 40°C . En el esquema de reacción (10), todas las variables se definen como en la fórmula (I) y R^1 es $\text{V}^1\text{-M}^1$.

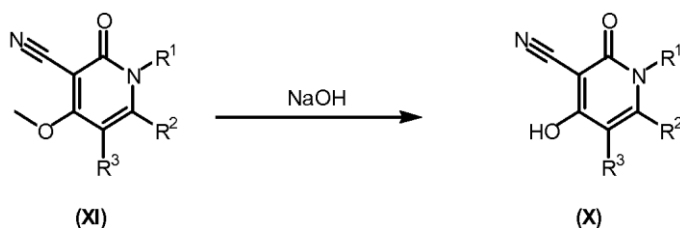
Esquema de reacción 10



Procedimiento experimental 11

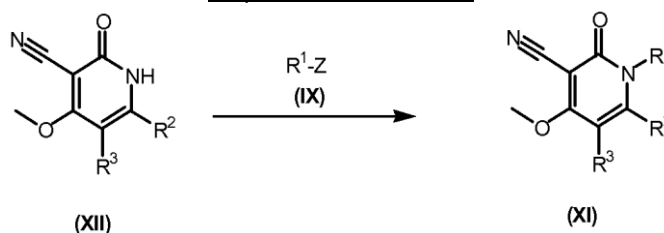
Los compuestos intermedios de Fórmula (X) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (XI) con un reactivo adecuado para escisión de metiléter, tal como, por ejemplo, NaOH , en un disolvente, tal como, por ejemplo, agua, a una temperatura moderadamente elevada, tal como, por ejemplo, 100°C . En el esquema de reacción (11), todas las variables se definen como en la fórmula (I) y R^1 es $\text{V}^1\text{-M}^1$.

Esquema de reacción 11

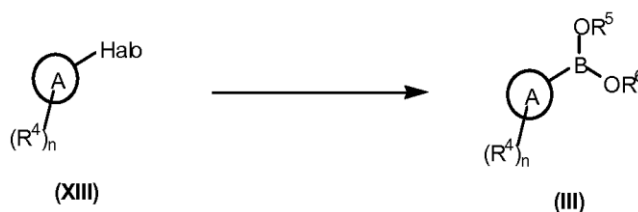


Procedimiento experimental 12

Los compuestos intermedios de Fórmula (XI) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (XII) con un agente alquilante de Fórmula (IX), tales como, por ejemplo, isopentilbromuro, usando una base, tal como, por ejemplo, K_2CO_3 , y, opcionalmente, una sal de yodo, tal como, por ejemplo, KI, en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, acetonitrilo, a una temperatura moderadamente alta, tal como, por ejemplo, 120 °C. En el esquema de reacción (12), todas las variables se definen como en la Fórmula (I), R^1 es V^1-M^1 y Z es un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, halo.

Esquema de reacción 12Procedimiento experimental 13

Los compuestos intermedios de Fórmula (III) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (XIII) con una fuente de boro adecuada, tal como, por ejemplo, bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador de paladio, tal como, por ejemplo, dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio (II) en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, diclorometano, en presencia de una sal adecuada tal como, por ejemplo, acetato potásico a una temperatura moderadamente elevada, tal como, por ejemplo, 110 °C durante, por ejemplo, 16 horas. Adicionalmente, los compuestos de Fórmula (III) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica de intercambio de metales-halógenos y la posterior reacción con una fuente de boro adecuada de los compuestos de Fórmula (XIII). Por tanto, por ejemplo, la reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (XIII) con un compuesto de organolitio tal como, por ejemplo, *n*-butillitio a una temperatura moderadamente baja tal como, por ejemplo, -40 °C, en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, THF, seguida de la consiguiente reacción con una fuente de boro adecuada tal como, por ejemplo, trimetoxiborano. En el esquema de reacción (13), todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y R^5 y R^6 pueden ser hidrógeno o alquilo, o pueden tomarse juntos para formar, por ejemplo, el radical bivalente de fórmula $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, o $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$.

Esquema de reacción 13

Los materiales de partida de Fórmula (X) y los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (III), (IV), (V), (VI), (VII), (IX), (XII) y (XIII) son compuestos que están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de reacción convencionales conocidos generalmente en la técnica.

Es evidente que en las reacciones anteriores y en las siguientes, se pueden aislar los productos de reacción a partir del medio de reacción y, en caso necesario, se pueden purificar además de acuerdo con las metodologías conocidas en general en la técnica, tal como, por ejemplo, extracción, cristalización y cromatografía. Es también evidente que los productos de reacción que existen en más de una forma enantiomérica se pueden aislar de su mezcla mediante técnicas conocidas, en concreto cromatografía preparativa, tal como, por ejemplo, HPLC preparativa.

Farmacología

Los compuestos proporcionados en la presente invención son moduladores alostéricos positivos de receptores metabotrópicos; en particular, son moduladores alostéricos positivos para mGluR2. No parece que los compuestos de la presente invención se unan al sitio de reconocimiento del glutamato, el sitio del ligando ortostérico, sino a un sitio alostérico dentro de la región de siete dominios transmembranales 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 ejerzan su efecto en mGluR2 en virtud de su capacidad para aumentar la respuesta de dichos receptores al glutamato o a agonistas de mGluR2, potenciando la respuesta del receptor. Por lo tanto, la presente invención se refiere a un compuesto para usar como medicamento, así como al uso de un compuesto de acuerdo con la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para tratar

o prevenir una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2, en particular de moduladores alostéricos positivos para mGluR2.

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

Cuando se dice que la invención se refiere al uso de un compuesto o composición de acuerdo con la invención para, por ejemplo, el tratamiento de un mamífero, se entiende que dicho uso va a ser interpretado en ciertas jurisdicciones como un procedimiento de, por ejemplo, tratamiento de un mamífero, que comprende administrar al mamífero que necesita dicho, por ejemplo, tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto o composición de acuerdo con la invención.

En concreto, los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con una disfunción por glutamato incluyen uno o más de las siguientes afecciones o enfermedades: trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como, por ejemplo, déficits cerebrales subsiguientes a cirugía de derivación coronaria e injertos cardíacos, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, trauma en la médula espinal, trauma craneal, hipoxia perinatal, parada cardíaca, daño neuronal hipoglucémico, demencia (incluyendo demencia provocada por el sida), enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, daño ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson idiopática y provocada por fármacos, espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad muscular que incluyen temblores, epilepsia, convulsiones, migraña (incluyendo dolor de cabeza por migraña), incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, abstinencia de sustancias (incluyendo sustancias tales como, por ejemplo, opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiacepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno obsesivo compulsivo), trastornos del estado de ánimo (incluyendo depresión, manía y trastornos bipolares), 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), discinesia tardía, trastornos del sueño (incluyendo narcolepsia), trastorno de déficit de atención/hiperactividad y trastorno de la conducta.

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

Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de ansiedad seleccionado del grupo de agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de pánico, trastorno por estrés postraumático (TEPT), fobia social y otras fobias.

Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno psicótico seleccionado del grupo de esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico provocado por sustancias.

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

Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con sustancias seleccionado del grupo de abuso de alcohol, dependencia de alcohol, abstinencia de alcohol, delirio por abstinencia de alcohol, trastorno psicótico provocado por alcohol, dependencia de anfetamina, abstinencia de anfetamina, dependencia de cocaína, abstinencia de cocaína, dependencia de nicotina, abstinencia de nicotina, dependencia de opioides y abstinencia de opioides.

Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la alimentación seleccionado del grupo de anorexia nerviosa y bulimia nerviosa.

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

Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es migraña.

Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es epilepsia o un trastorno convulsivo seleccionado del grupo de epilepsia no convulsiva generalizada, epilepsia convulsiva generalizada, estado epiléptico de pequeño mal,

estado epiléptico de gran mal, epilepsia parcial con o sin deterioro de la consciencia, espasmos infantiles, epilepsia parcial continua y otras formas de epilepsia.

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

Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo seleccionado del grupo de delirio, delirio persistente provocado por sustancias, demencia, demencia debida a enfermedad por VIH, demencia debida a la enfermedad de Huntington, demencia debida a la enfermedad de Parkinson, demencia del tipo Alzheimer, demencia persistente provocada por sustancias y deterioro cognitivo leve.

De entre los trastornos anteriormente mencionados, son particularmente importantes los tratamientos de la ansiedad, la esquizofrenia, la migraña, la depresión y la epilepsia.

En la actualidad, la cuarta edición del "Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders" (DSM-IV) de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría proporciona una herramienta diagnóstica para la identificación de los trastornos descritos en el presente documento. El experto en la técnica reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en el presente documento y que estos evolucionan con los progresos médicos y científicos.

Puesto que dichos moduladores alostéricos positivos para mGluR2, incluyendo los compuestos de Fórmula (I), potencian la respuesta de mGluR2 al glutamato, es una ventaja que en los métodos presentes se utilice glutamato endógeno.

Puesto que los moduladores alostéricos positivos para mGluR2, incluyendo los compuestos de Fórmula (I), potencian la respuesta de mGluR2 a agonistas, se entiende que la presente invención se extiende al tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con una disfunción por glutamato al administrar una cantidad eficaz de un modulador alostérico positivo para mGluR2, incluyendo los compuestos de Fórmula (I), en combinación con un agonista de mGluR2.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más de otros fármacos en el tratamiento, prevención, control, alivio o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de Fórmula (I) u otros fármacos son útiles, en los que la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos por separado.

Composiciones farmacéuticas

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, en particular un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, un *N*-óxido o una sal de amonio cuaternario del mismo.

Los compuestos de acuerdo con la invención, en concreto los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), la sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, una forma *N*-óxido de los mismos, o una sal de amonio cuaternaria de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos, se pueden formular en varias formas farmacéuticas con fines de administración. Como composiciones adecuadas se pueden citar todas las composiciones que normalmente se emplean para fármacos de administración sistémica.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto concreto, opcionalmente en forma de sal de adición, como ingrediente activo, en mezcla exhaustiva con un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que el vehículo puede adoptar una amplia variedad de formas según la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en una forma de dosificación unitaria, en particular para administración por vía oral, rectal, percutánea, mediante inyección parenteral o mediante inhalación. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se pueden usar cualquiera de los medios farmacéuticos habituales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares, en el caso de las 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. Por su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de monodosis oral más ventajosa en cuyo caso, obviamente, se emplean transportadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo normalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden añadir otros ingredientes para, por ejemplo, incrementar 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 solución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos adecuados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones de formas sólidas que están

destinadas a convertirse, poco antes de usar, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente de potenciación de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, en las que los aditivos no introducen un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración en la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varios modos, por ejemplo, un parche transdérmico, como unción puntual, como pomada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones orales farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de unidad de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. La forma de unidad de dosificación como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente pequeñas adaptadas como dosificaciones unitarias, en las que cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el transportador farmacéutico requerido. Ejemplos de dichas formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluidos comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, sobres de polvos, obleas, supositorios, soluciones inyectables o suspensiones y similares, y múltiples segregadas de las mismas. Dado que los compuestos de acuerdo con la invención son potentes antagonistas dopaminérgicos de administración oral, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para administración oral son especialmente ventajosas.

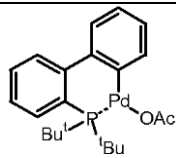
Como ya se ha mencionado, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos de acuerdo con la invención y uno o más fármacos distintos en el tratamiento, prevención, control, alivio o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la Fórmula (I) o los otros fármacos pueden tener utilidad.

Con los ejemplos siguientes se pretende ilustrar, pero no limitar, el alcance de la presente invención.

Parte experimental

En los siguientes ejemplos se ilustran varios procedimientos para preparar los compuestos de la presente invención. A menos que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usan sin purificación adicional. Específicamente, en los ejemplos y a lo largo de toda la memoria se pueden usar las abreviaturas siguientes:

EtOAc (acetato de etilo)	M (molar)
AcOH (ácido acético)	MeOH (metanol)
BBr ₃ (tribromuro de boro)	mg (miligramos)
BINAP (±)-1,1'-Bi(2-naftol)	MgSO ₄ (sulfato de magnesio)
Br ₂ (bromo)	MHz (megahercios)
CDCl ₃ (deutero-cloroformo)	min (minutos)
CCl ₄ (tetracloruro de carbono)	μl (microlitros)
DCM (diclorometano)	ml (mililitros)
MCPBA (ácido 3-cloroperbenzoico)	mmol (milimol)
DEAD (azodicarboxilato de dietilo)	p.f. (punto de fusión)
DIBAL (hidruro de diisobutil aluminio)	NaBH(OAc) ₃ (triacetoxiboro-hidruro de sodio)
DME (dimetoxietano)	Na ₂ CCO ₃ (carbonato sódico)
DMF (dimetilformamida)	NaH (hidruro sódico)
DMSO (dimetilsulfóxido)	NaHCO ₃ (bicarbonato sódico)
Dppf (1,1'-bis(difenilfosfano)ferroceno)	NaHMSD (hexametildisilazano sódico)
EDCI.HCl (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato)	NaI (yoduro sódico)
Et ₃ N (trietilamina)	NaO ^t Bu (terc-butóxido sódico)
Et ₂ O (éter dietílico)	Na ₂ SO ₄ (sulfato sódico)
EtOH (etanol)	NBS (N-bromosuccinimida)
g (gramos)	NH ₄ Cl (cloruro amónico)
¹ H (protón)	NH ₄ OH (hidróxido amónico)
H ₂ (hidrógeno)	RMN (Resonancia Magnética Nuclear)
HCl (ácido clorhídrico)	Pd ₂ (dba) ₃ (dibencilidenacetona de paladio (II))

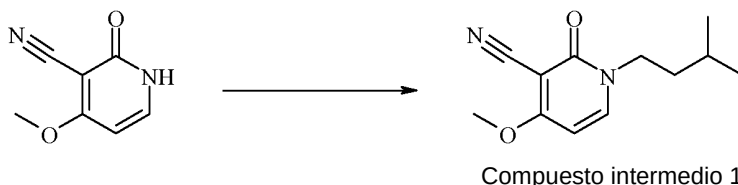
HPLC (cromatografía de líquidos de presión alta)	$\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (dicloruro bis(1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno de paladio (II))
Hz (hertzios)	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ dicloruro de (bis(trifenilfosfina) de paladio (II))
KBr (bromuro potásico)	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (acetato de paladio)
K_2CO_3 (carbonato potásico)	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0))
KOAc (acetato de potasio)	$\text{P}(\text{=O})\text{Br}_3$ (oxibromurofosforoso)
KI (yoduro potásico)	PPh_3 (trifenilfosfina)
KO^tBu (terc-butóxido potásico)	TFA (ácido trifluoroacético)
KOH (hidróxido potásico)	THF (tetrahidrofurano)
K_3PO_4 (fosfato de potasio)	TLC (cromatografía en capa fina)
CLEM (cromatografía de líquidos con espectroscopia de masas)	Tf_2O (anhídrido de trifluorometanosulfónico)
LiAlH_4 (hidruro de litio-aluminio)	Xantfos (4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno)
 ([577971-19-8] CAS)	

Todas las referencias a salmuera son a una solución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se llevan a cabo en una atmósfera inerte a temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario.

5 Las reacciones asistidas por microondas se realizaron en un reactor de modo único: Emrys™ Reactor de microondas Optimizer (Personal Chemistry A.B., actualmente Biotage). La descripción del instrumento se puede encontrar en www.personalchemistry.com. Y en un reactor de multimodos: MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.). La descripción del instrumento se puede encontrar en www.milestonesci.com.

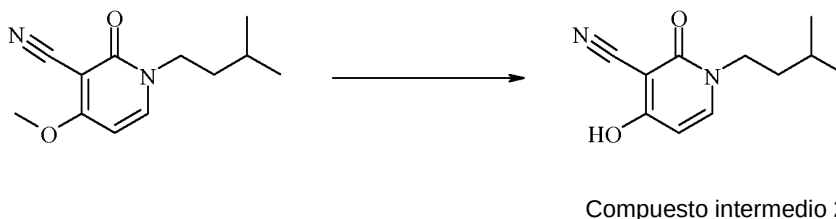
10 A. Preparación de los compuestos intermedios

A1. Compuesto intermedio 1



15 La reacción se llevó a cabo en atmósfera de N_2 . A una solución de 4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carbonitrilo (1,00 g, 6,60 mmol, 1 eq.) en acetonitrilo (45 ml) se añadió K_2CO_3 (2,73 g, 19,8 mmol, 3 eq.) e isopentilbromuro (441 mg, 8,65 mmol, 1,3 eq.). La solución resultante se calentó a 100 °C durante 12 horas. Después, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró al vacío. Después, el residuo bruto obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , eluyendo con una elución por gradiente de entre 0 - 2 % de MeOH en DCM), para dar el compuesto 1 intermedio como un sólido cremoso (82 %, 5,40 mmol).

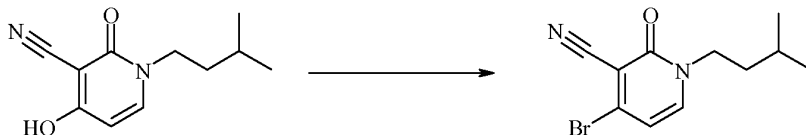
25 A2. Compuestos intermedios 2 y 2'



30 Una solución del compuesto intermedio 1 (1,5 g, 6,81 mmol) en NaOH acuoso (0,1 N, 75 ml) y THF (20 ml) se calentó hasta 100 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se acidificó mediante la adición de HCl 1 M ajustando

el pH hasta aproximadamente 3, punto en el cual precipitó un sólido blanco. El sólido se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto intermedio 2 sustituido con *N*-isopentilo en forma de un sólido blanco (1,3 g, 6,30 mmol). De igual modo se preparó el compuesto intermedio 2' sustituido con *N*-*n*-butilo.

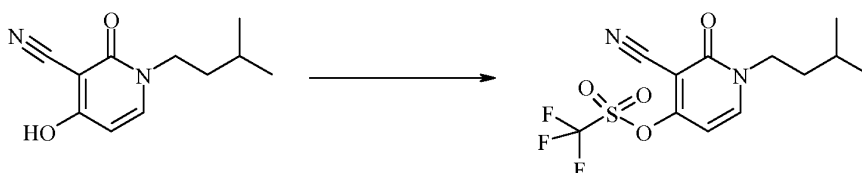
5 A3. Compuestos intermedios 3, 3' y 3''



Compuesto intermedio 3

10 La reacción se llevó a cabo en atmósfera de N_2 . A una solución del compuesto intermedio 2 (2,00 g, 9,66 mmol, 1 eq.) en DMF (10 ml) se añadió con precaución $P(=O)Br_3$ (5,54 g, 19,0 mmol, 2 eq.), la solución resultante se calentó a 100 °C en un tubo sellado durante 2 horas. Después, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con H_2O (30 ml), la solución resultante se extrajo después con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar un aceite. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyendo con DCM) para dar el compuesto intermedio 3 sustituido con *N*-isopentilo como un sólido cremoso (2,13 g, 82 %, 7,92 mmol). De igual modo se preparó el compuesto intermedio 3' sustituido con *N*-*n*-butilo y el compuesto intermedio 3'' sustituido con *N*-metilciclopropilo.

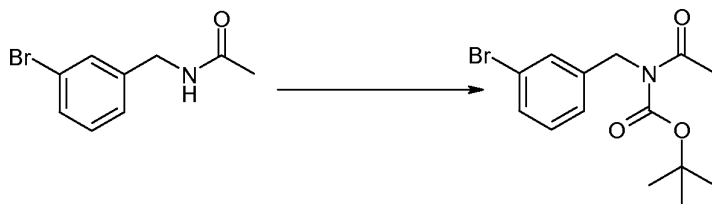
20 A4. Compuesto intermedio 4



Compuesto intermedio 4

25 En un matraz redondo que contiene el compuesto intermedio 2 (100 mg, 0,48 mmol) en DCM (5 ml) se añadieron 3 eq. de piridina (0,118 ml, 1,44 mmol). La mezcla se enfrió hasta -78 °C y lentamente se añadió Tf_2O (0,217 ml, 0,528 mmol). La solución se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1/2 hora. La mezcla se hidrolizó con agua fría, se extrajo con DCM (3 x 10 ml), se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida, para dar el compuesto intermedio 4 (133 mg).

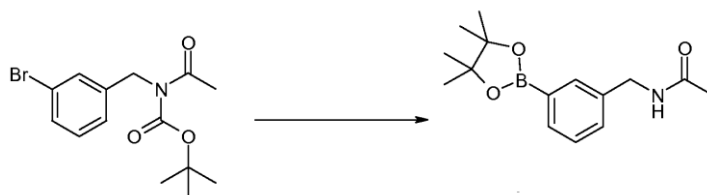
30 A6. Compuesto intermedio 6



Compuesto intermedio 6

35 La reacción se llevó a cabo en atmósfera de N_2 . A una solución de *N*-(2-bromobencil)-acetamida (468 mg, 2,02 mmol) en acetonitrilo (45 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,34 g, 6,15 mmol) y *N,N*-dimetaminopiridina (501 mg, 4,1 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, tras los cuales se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (2 x 40 ml) y una solución saturada de NH_4Cl (3 x 40 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar un sólido bruto. Esto se purificó mediante cromatografía de columna corta abierta (SiO₂, eluyendo con 2 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto intermedio 6 como un aceite amarillo (590,00 mg, 89 %, 1,79 mmol).

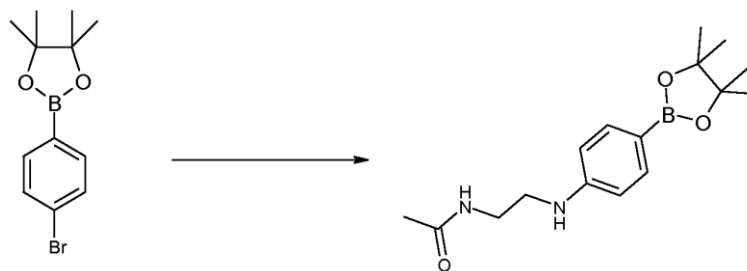
45 A7. Compuesto intermedio 7



Compuesto intermedio 7

A una solución del compuesto intermedio 6 (200 mg, 0,61 mmol) en DMSO (4 ml) se añadió bis(pinacolato) de diboro (232 mg, 0,913 mmol) y KOAc de potasio (180 mg, 1,83 mmol), la solución se desgasificó después usando una corriente de nitrógeno y, después, a la mezcla de reacción se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno de paladio (II), DCM (20,0 mg, 0,0183 mmol). La mezcla de reacción se calentó después a 110 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La reacción se enfrió después hasta la temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (30 ml) y la solución resultante se lavó con agua (3 x 15 ml), después, la fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado. El producto se purificó mediante cromatografía de columna corta abierta (SiO₂, eluyendo con DCM) para dar el compuesto Intermedio 7 como un aceite amarillo (149,0 mg, 89 %, 0,054 mmol).

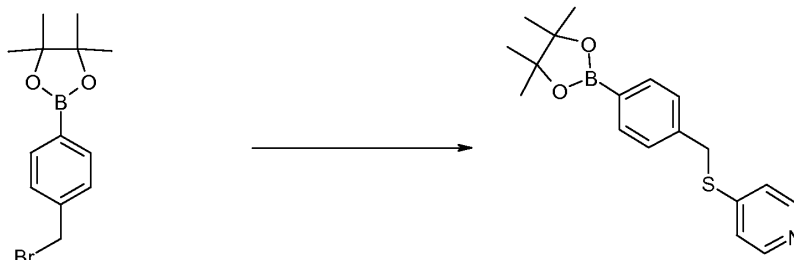
A8. Compuesto intermedio 8



Compuesto intermedio 8

La reacción se llevó a cabo en atmósfera de N₂. A una mezcla de 1,4-dioxano (5,88 ml) y DMF (0,12 ml) a temperatura ambiente se añadieron éster cíclico de pinacol de ácido 4-bromobenzenoborónico (300 mg, 1,06 mmol), *N*-acetiletilendiamina (0,155 ml, 1,59 mmol), xantfos (123 mg, 0,21 mmol) y Cs₂CO₃ (518 mg, 1,59 mmol), y se introdujo un flujo de N₂ a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió Pd(OAc)₂ (24 mg, 0,1 mmol) y la mezcla se irradió en condiciones de microondas a 170 °C durante 10 minutos en un tubo sellado. Después, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. Los volátiles se evaporaron al vacío y los residuos obtenidos de este modo se purificaron mediante cromatografía en columna corta abierta (SiO₂, eluyendo con DCM/MeOH(NH₃) para dar el compuesto intermedio 8 (80 mg).

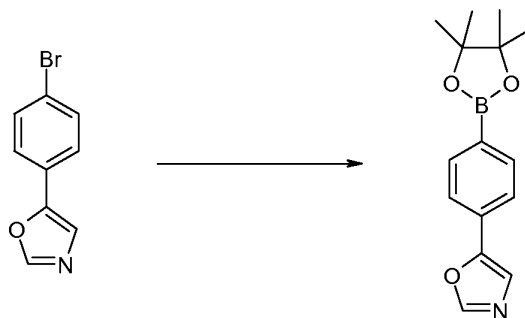
A9. Compuesto intermedio 9



Compuesto intermedio 9

A una solución de 4-piridintiol (149 mg, 1,35 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se añadió K₂CO₃ (186 mg, 1,35 mmol); la solución resultante se agitó durante 12 minutos y, a esta, se añadió después una solución de 2-(4-bromometil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (400 mg, 1,35 mmol) y la solución resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó después mediante la adición de agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml); la capa orgánica se secó después sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar el producto bruto. La mezcla de reacción en bruto se purificó después mediante purificación Biotage (eluyendo con DCM) para dar el compuesto intermedio 9 (406,0 mg, 92 %, 1,24 mmol).

A16. Compuesto intermedio 16



Compuesto intermedio 16

Una mezcla de 5-(4-bromofenil)-1,3-oxazol (220 mg, 0,98 mmol), bis(pinacolato)-diboro (372 mg, 1,47 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), DCM (24 mg, 0,0294 mmol), KOAc (288 mg, 2,93 mmol) en DMSO (7 ml) se calentó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron al vacío y el residuo obtenido de este modo (200 mg) se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

A28. Compuesto intermedio 28



Compuesto intermedio 28

Una mezcla del compuesto intermedio 3 (250 mg, 0,93 mmol), tributil(vinil)estaño (0,325 ml, 1,11 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (22 mg, 0,0186 mmol) en tolueno desgasificado (10 ml) se sometió a microondas a 130 °C durante 25 minutos. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, mezclas de DCM / MeOH(NH₃)) para dar el compuesto intermedio 28 (100 mg, 50 %) como un sólido amarillo claro.

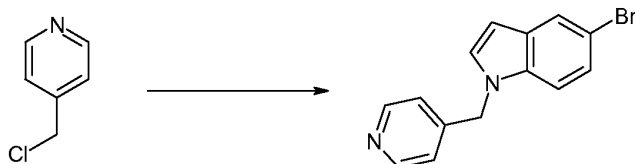
A29. Compuesto intermedio 29



Compuesto intermedio 29

A una solución de 4-piridilcarbinol (15 g, 137,4 mmol) en DCM (200 ml) se añadió cloruro de tionilo (43,6 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con DCM y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar el compuesto intermedio 29 (17,18 g, 99 %).

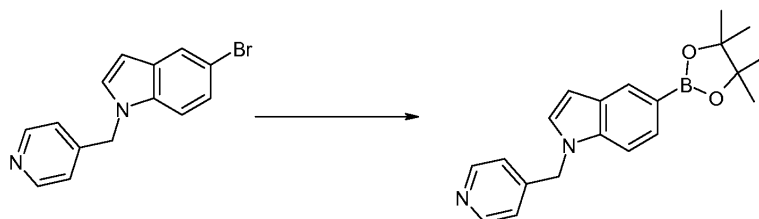
A30. Compuesto intermedio 30



Compuesto intermedio 30

A una mezcla de NaH (60 % en aceite mineral) (0,718 g, 17,96 mmol) en THF (20 ml) se añadió, gota a gota, 5-bromoindol (2,34 g, 11,8 mmol) en THF (17 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió el compuesto intermedio 29 (1,81 g, 14,2 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se lavó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, mezclas de DCM / MeOH) para dar el compuesto intermedio 30 (2,73 g, 80 %).

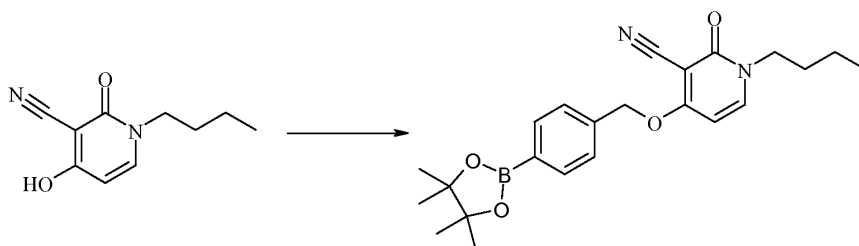
A31. Compuesto intermedio 31



Compuesto intermedio 31

A una solución del compuesto intermedio 30 (2,73 g, 9,5 mmol) en DMSO (27 ml) se añadió bis(pinacolato) diboro (2,414 g, 9,5 mmol) y KOAc (2,8 g, 28,5 mmol). La solución se desgasificó después usando una corriente de nitrógeno y, después, a la mezcla de reacción se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), DCM (0,23 g, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se calentó después a 110 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La reacción se enfrió después hasta la temperatura ambiente y se añadieron cantidades adicionales de bis(pinacolato)diboro (1,63 g, 6,4 mmol), KOAc (1,89 g, 19,2 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), DCM (0,155 g, 0,19 mmol) y la mezcla se calentó a 130 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar el compuesto intermedio 31 (4,5 g, cuant.), que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

A35. Compuesto intermedio 35

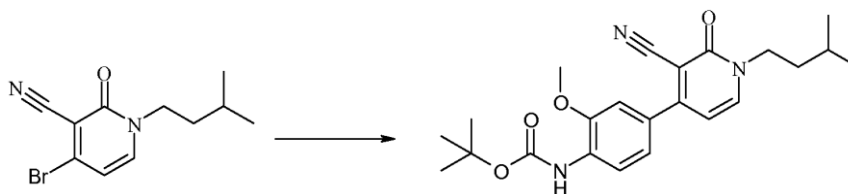


Compuesto intermedio 2'

Compuesto intermedio 35

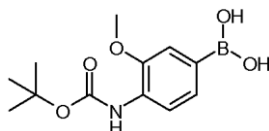
A una solución del compuesto intermedio 2' (1,5 g, 7,8 mmol) en acetonitrilo (13 ml) se añadió éster de pinacol de ácido (4-bromometilfenil)borónico (3,0 g, 9,76 mmol) ([138500-85-3] CAS) y carbonato de cesio (5,92 g, 15,6 mmol). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 160 °C durante 30 minutos. Después, se evaporaron los disolventes al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, mezclas de DCM / MeOH) para dar el compuesto intermedio 35 (2,93 g, 92 %).

A36. Compuesto intermedio 36



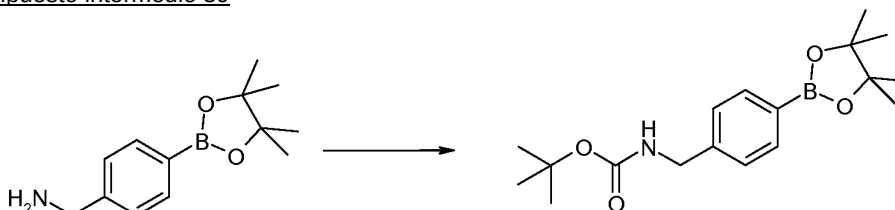
Compuesto intermedio 36

Una mezcla del compuesto intermedio 3 (0,366 g, 1,361 mmol),



(compuesto descrito en el documento US 2005187277 A1) (0,436 g, 1,63 mmol, Pd(PPh₃)₄ (0,157 g, 0,136 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y una solución saturada de Na₂CO₃ (2 ml) se sometió a microondas a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se filtró después a través de un lecho de celite y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó después mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, mezclas de DCM / MeOH(NH₃)) para dar el compuesto intermedio 36 (0,55 g, 98 %).

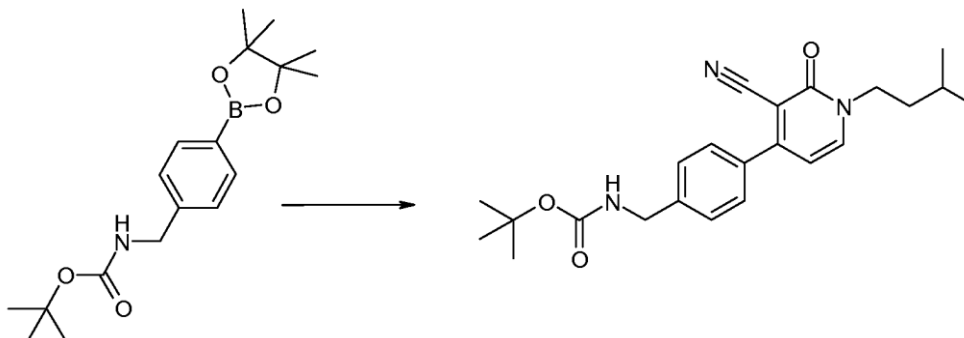
A39. Compuesto intermedio 39



Compuesto intermedio 39

A una solución del éster de pinacol del ácido 4-aminometilfenilborónico (N° CAS 138500-88-6) (1,2 g, 5,14 mmol) y Et₃N (1,42 ml, 10,28 mmol) en DCM (50 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió di-terc-butildicarbonato (1,68 g, 7,72 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó al vacío para dar un residuo que se trató con éter dietílico para dar el compuesto intermedio 39 (1,7 g) como un sólido (99 %), que se usó en la siguiente etapa sin posterior purificación.

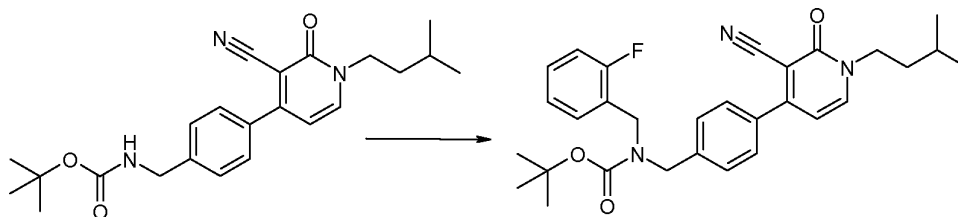
A40. Compuesto intermedio 40



Compuesto intermedio 40

A una solución del compuesto intermedio 39 (1,7 g, 5,14 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y una solución saturada de NaCO₃ (3 ml) se añadió el compuesto intermedio 3 (1,15 g, 4,28 mmol). La solución resultante se desgasificó después usando una corriente de nitrógeno y a esto se añadió Pd(PPh₃)₄ (485,0 mg, 0,42 mmol). Después, la reacción se sometió a microondas en un tubo sellado a 150 °C durante 10 minutos. La reacción resultante se filtró después a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró al vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó después mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, DCM / MeOH(NH₃) 9:1) para dar el compuesto intermedio 40 (1,3 g, 77 %).

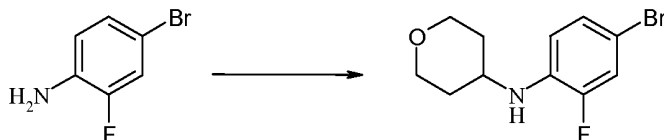
A41. Compuesto intermedio 41



Compuesto intermedio 41

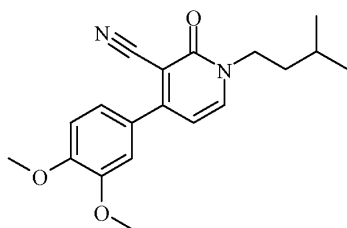
A una solución del compuesto intermedio 40 (0,125 g, 0,316 mmol) en DMF (seco, 5 ml) a 0 °C se añadió NaH (60 %, en aceite mineral; 0,019 mg, 0,474 mmol). La suspensión resultante se agitó a 0 °C (en atmósfera de nitrógeno) durante 30 minutos. Después, se añadió 3-fluorobencilbromuro (0,059 ml, 0,474 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, se añadió agua y la mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución saturada de NaCl. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. La mezcla de reacción bruta se purificó después mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, DCM / MeOH(NH₃) 9:1) para dar el compuesto intermedio 41 (0,082 g, 51 %) como un aceite amarillo.

A42. Compuesto intermedio 42



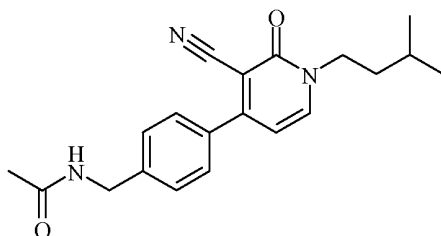
Compuesto intermedio 42

A una mezcla de 4-bromo-2-fluoroanilina (0,6 g, 3,15 mmol), tetrahidro-4H-piran-4-ona (0,68 g, 6,31 mmol) y NaBH(OAc)₃ (0,96 g, 4,72 mmol) en DCE (20 ml) se añadieron tamices moleculares (4A) (1 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se añadieron cantidades adicionales de tetrahidro-4H-piran-4-ona (0,34 g, 3,15 mmol) y NaBH(OAc)₃ (0,66 g, 3,15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con DCM. El filtrado se concentró al



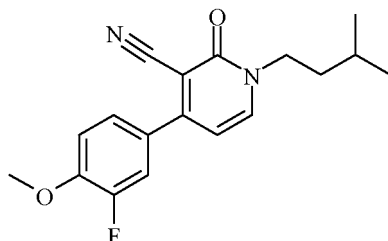
Compuesto final 1-110

A una solución de ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (740,0 mg, 4,08 mmol) en 1,4-dioxano (14 ml) y una solución saturada de NaHCO_3 (14 ml) se añadió el compuesto intermedio 3 (1,00 g, 3,70 mmol). La solución resultante se desgasificó después usando una corriente de nitrógeno y a esto se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (641,0 mg, 0,55 mmol). Después, la reacción se sometió a microondas en un tubo sellado a 150 °C durante 10 minutos. La reacción resultante se filtró después a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró al vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó después mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de disolvente de 0-2 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto deseado. El compuesto se recrystalizó después en éter dietílico para dar el compuesto final 1-110 (940,0 mg, 2,88 mmol, 78 %).

B2. Compuesto final 1-179

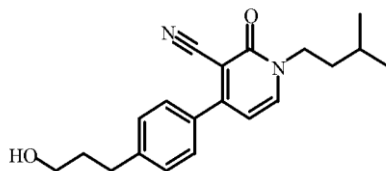
Compuesto final 1-179

El compuesto intermedio 4 (150 mg, 0,44 mmol) y ácido 4-(acetamidometil)fenilborónico (129 mg, 0,67 mmol) se mezclaron en 1,4-dioxano (5 ml) y Et_3N (0,12 ml, 0,89 mmol) a temperatura ambiente y se introdujo N_2 a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (77 mg, 0,067 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y salmuera. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se evaporaron al vacío y el residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , DCM / EtOAc) para dar 16 mg del compuesto final 1-179 como un sólido blanco.

B3. Compuesto final 1-114

Compuesto final 1-114

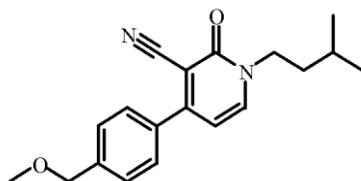
El compuesto intermedio 4 (150 mg, 0,44 mmol), ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico (110 mg, 0,67 mmol) se mezclaron en 1,4-dioxano (5 ml) y Et_3N (0,12 ml, 0,89 mmol) a temperatura ambiente y se introdujo N_2 a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (77 mg, 0,067 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y salmuera. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se evaporaron al vacío y el residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , DCM / EtOAc) para dar 43 mg del compuesto final 1-114 como un sólido amarillo.

B4. Compuesto final 1-095

Compuesto final 1-095

El compuesto intermedio 4 (150 mg, 0,44 mmol) y ácido 4-(3-hidroxipropil)-fenilborónico (120 mg, 0,67 mmol) se mezclaron en 1,4-dioxano (5 ml) y Et₃N (0,12 ml, 0,89 mmol) a temperatura ambiente y se introdujo N₂ a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (77 mg, 0,067 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y salmuera. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron al vacío y el residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, DCM / EtOAc) para dar 40 mg del compuesto final 1-095 como un sólido blanco.

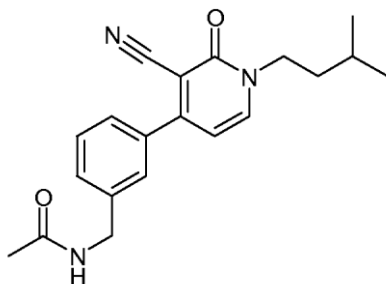
B5. Compuesto final 1-103



Compuesto final 1-103

El compuesto intermedio 4 (150 mg, 0,44 mmol) y ácido 4-(metoximetil)fenilborónico (110 mg, 0,67 mmol) se mezclaron en 1,4-dioxano (5 ml) y Et₃N (0,12 ml, 0,89 mmol) a temperatura ambiente y se introdujo N₂ a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (77 mg, 0,067 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y salmuera. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron al vacío y el residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, DCM / EtOAc) para dar 52 mg del compuesto final 1-103 como un sólido blanco.

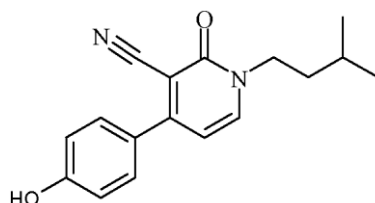
B6. Compuesto final 1-178



Compuesto final 1-178

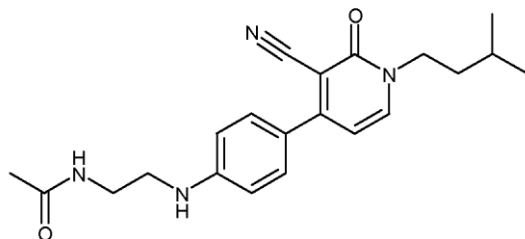
A una solución del compuesto intermedio 7 (220,0 mg, 0,58 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y una solución saturada de Na₂CO₃ (6 ml) se añadió el compuesto intermedio 3 (173 mg, 0,65 mmol). La solución resultante se desgasificó después usando una corriente de nitrógeno y a esto se añadió Pd(PPh₃)₄ (101,0 mg, 0,088 mmol). Después, la reacción se sometió a microondas a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se filtró después a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró al vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó después mediante HPLC preparativa para dar el compuesto final 1-178 (51 mg, 0,15 mmol, 26 %).

B7. Compuesto final 1-097



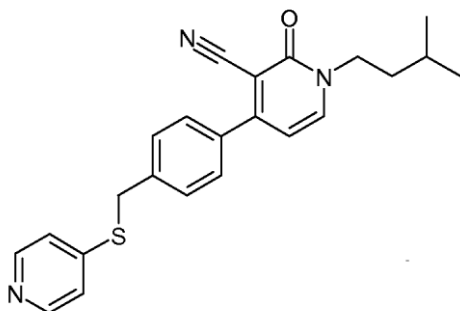
Compuesto final 1-097

A una solución de ácido 4-hidroxifenilborónico (336 mg, 2,44 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y una solución saturada de NEt₃ (0,615 ml, 4,43 mmol) se añadió el compuesto final 5-652 (750 mg, 1,79 mmol). La solución resultante se desgasificó después usando una corriente de nitrógeno y a esto se añadió Pd(PPh₃)₄ (384 mg, 0,33 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y salmuera, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó después mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyendo con mezclas de heptano/EtOAc) para dar el compuesto final 1-097 (230 mg, 45 %).

B12. Compuesto final 1-182

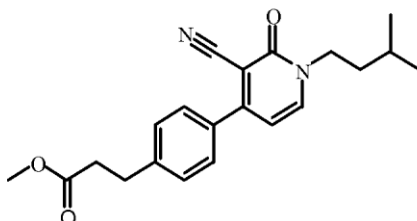
Compuesto final 1-182

A una solución del compuesto intermedio 8 (80 mg, 0,62 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y una solución saturada de Na_2CO_3 (1 ml) se añadió el compuesto intermedio 3 (64,34 mg, 0,239 mmol). La solución resultante se desgasificó después usando una corriente de nitrógeno y a esta solución se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (41,4 mg, 0,035 mmol). Después, la reacción se sometió a microondas a 140 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción resultante se filtró después a través de un lecho de celite y se añadió EtOAc (10 ml). Se añadió H_2O (10 ml) y se separaron las capas. Las capas orgánicas se secaron (Mg_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó después mediante cromatografía en columna (SiO_2 , mezclas de DCM / $\text{MeOH}(\text{NH}_3)$) para dar el compuesto final 1-182 (28 mg) como un sólido amarillo brillante.

B13. Compuesto final 1-258

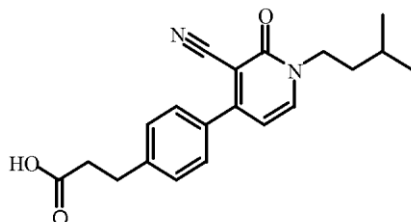
Compuesto final 1-258

A una solución del compuesto intermedio 9 (121 mg, 0,371 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y una solución saturada de NaHCO_3 (3 ml) se añadió el compuesto intermedio 3 (100 g, 3,71 mmol). La solución resultante se desgasificó después usando una corriente de nitrógeno y a esto se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (64,0 mg, 0,056 mmol). Después, la reacción se sometió a microondas a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se filtró después a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró al vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó después mediante purificación con HPLC para dar el compuesto final 1-258 (13,0 mg, 0,034 mmol, 10 %).

B14. Compuesto final 1-239

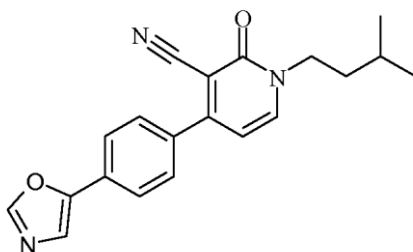
Compuesto final 1-239

El compuesto intermedio 4 (150 mg, 0,44 mmol) y ácido 4-(metil-3-propanoato)-fenilborónico (140 mg, 0,67 mmol) se mezclaron en 1,4-dioxano (5 ml) y Et_3N (0,12 ml, 0,89 mmol) a temperatura ambiente y se introdujo N_2 a través de la mezcla durante 5 minutos. A la mezcla se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (77 mg, 0,06 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y salmuera. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se evaporaron al vacío y el residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , DCM / EtOAc) para dar 63 mg del compuesto final 1-239 como un sólido amarillo.

B15. Compuesto final 1-240

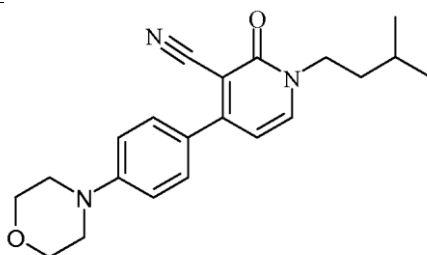
Compuesto final 1-14

5 A una solución del compuesto intermedio 1-239 (20 mg, 0,057 mmol) en THF/H₂O 1:1 (4 ml) a 0 °C se añadió hidróxido de litio (24 mg, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y la solución se concentró. El pH se ajustó hasta un pH = 2 con una solución 1 N de HCl y el precipitado formado de este modo se filtró y se secó para dar 10 mg del compuesto 1-240 como un sólido blanco.

B19. Compuesto final 1-250

Compuesto final 1-250

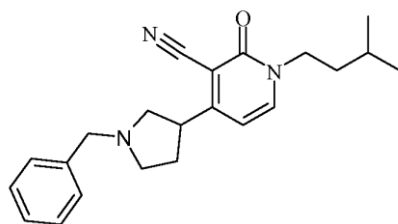
10 El compuesto intermedio 3 (198 mg, 0,74 mmol) y el compuesto intermedio 16 (200 mg, 0,74 mmol) se mezclaron en 1,4-dioxano (5 ml) y una solución saturada de Na₂CO₃ (5 m). La solución resultante se desgasificó después usando una corriente de nitrógeno y a esto se añadió Pd(PPh₃)₄ (128 mg, 0,115 mmol). Después, la reacción se sometió a microondas en un tubo sellado a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se filtró después a 15 través de un lecho de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto final 1-250 (63,9 mg a 26 %, rendimiento basado en dos etapas de reacción posteriores).

B20. Compuesto final 1-223

Compuesto final 1-223

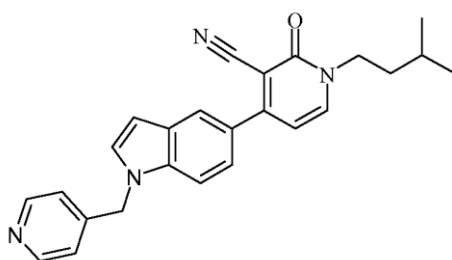
25 El compuesto intermedio 3 (727 mg, 2,70 mmol) y el ácido 4-(morfolino)fenilborónico (560 mg, 2,70 mmol) comercialmente disponible se mezclaron en 1,4-dioxano (10 ml) y una solución saturada de Na₂CO₃ (10 ml). La solución resultante se desgasificó después usando una corriente de nitrógeno y a esto se añadió Pd(PPh₃)₄ (468 mg, 0,405 mmol). Después, la reacción se sometió a microondas en un tubo sellado a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se filtró después a través de un lecho de celite y se lavó con agua (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó después mediante cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto deseado. El compuesto se recrystalizó después en 30 éter dietílico para dar el compuesto final 1-223 (620 mg, 65 %).

B30. Compuesto final 5-007



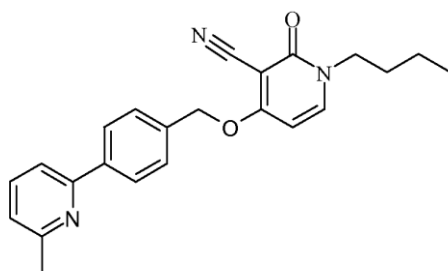
Compuesto final 1-131

A una solución del compuesto intermedio 28 (35 mg, 0,161 mmol) en DCM (6 ml) se añadió una gota de TFA. Después, lentamente se añadió *N*-(metoximetil)-*N*-(trimetilsilmetil)-bencilamina (46 mg, 0,193 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se evaporaron los disolventes al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, mezclas de DCM / MeOH(NH₃)) para dar el compuesto final 1-131 (6 mg, 10 %).

B32. Compuesto final 5-020

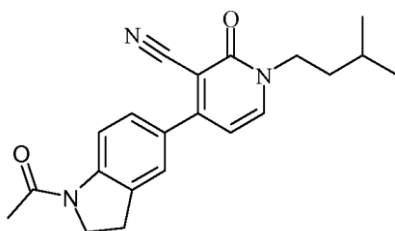
Compuesto final 5-020

El compuesto intermedio 3 (0,6 g, 2,20 mmol) y el compuesto intermedio 31 (3,69 g, 3,79 mmol) se mezclaron en 1,4-dioxano (7 ml) y una solución saturada de Na₂CO₃ (6 ml). La solución resultante se desgasificó después usando una corriente de nitrógeno y a esto se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,39 g, 0,33 mmol). Después, la reacción se sometió a microondas en un tubo sellado a 140 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción resultante se diluyó después con EtOAc, se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se lavó con agua (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó después mediante cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto deseado. El compuesto se recrystalizó después en éter dietílico para dar el compuesto final 5-020 (0,39 g, 44 %).

B35. Compuesto final 1-306

Compuesto final 1-306

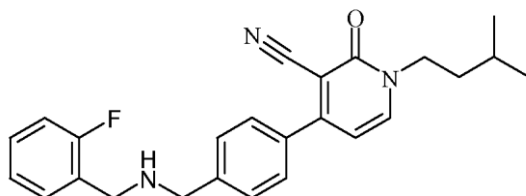
El compuesto intermedio 35 (0,25 g, 0,61 mmol) y 2-bromo-6-metilpiridina (0,158 g, 0,92 mmol) comercialmente disponible se mezclaron en 1,4-dioxano (2 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (2 ml). La solución resultante se desgasificó después usando una corriente de nitrógeno y a esto se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,10 g, 0,09 mmol). Después, la reacción se sometió a microondas en un tubo sellado a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se filtró después a través de un lecho de celite y el filtrado se lavó con agua (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó después mediante cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto final 1-306 (0,078 g, 34 %).

B36. Compuesto final 5-015

Compuesto final 5-015

A una solución del compuesto final 5-014 (0,04 g, 0,130 mmol) preparada mediante la vía de reacción B1 y diisopropiletilamina (0,068 ml, 0,392 mmol) en DCM (2 ml) se añadió cloruro de acetilo (0,014, 0,196 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, se evaporaron los disolventes al vacío y el residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , mezclas de DCM / $\text{MeOH}(\text{NH}_3)$) para dar el compuesto final 5-015 (0,045 g, 99 %).

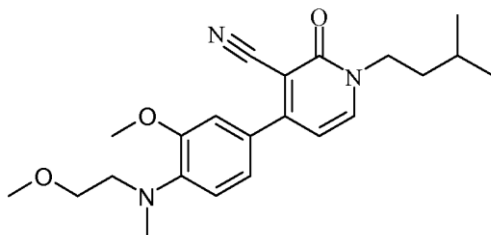
B37. Compuesto final 1-198



Compuesto final 1-198

A una solución del compuesto intermedio 41 (0,082 mg, 0,163 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (5 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 y NaCl . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (mezclas DCM / $\text{MeOH}(\text{NH}_3)$) para dar el compuesto final 1-198 (17 mg, 26 %) como un sólido blanco.

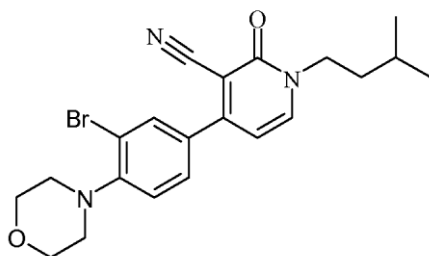
B38. Compuesto final 1-185



Compuesto final 1-185

A una mezcla del compuesto final 1-308 (0,2 g, 0,533 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadieron *N*-metil-2-metoxietilamina (0,0711 mg, 0,8 mmol), diacetato de paladio (0,0118 mg, 0,053 mmol) y xantfos (0,0616 mg, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 120 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción resultante se filtró después a través de un lecho de celite, se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con solución saturada de NaCl . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (mezclas de DCM / MeOH 9:1) para dar el compuesto final 1-185 (24 mg, 12 %) como un sólido amarillo.

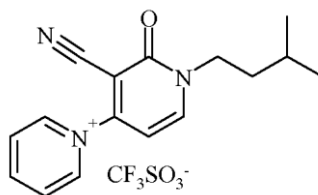
B39. Compuesto final 1-226



Compuesto final 1-226

A una solución del compuesto final 1-224 (0,147 mg, 0,385 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C se añadió BBr_3 (0,182 ml, 1,92 mmol). La solución resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después, se añadió una solución acuosa de NH_4OH . La solución acuosa resultante se extrajo con metilencoloro, se lavó con una solución saturada de NaCl . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (mezclas DCM / $\text{MeOH}(\text{NH}_3)$ 9:1) para dar el compuesto final 1-226 (28 mg, 20 %) como un sólido amarillo.

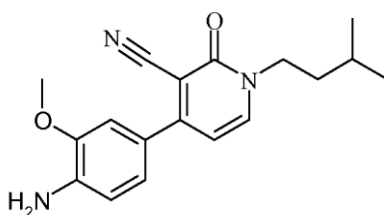
B40. Referencia Compuesto final 5-052 (utilizado como un intermedio para la preparación de compuestos de la invención)



Compuesto final 5-502

- 5 La reacción se llevó a cabo en atmósfera de N₂. El compuesto intermedio 4 (26 mg, 0,077 mmol) se disolvió en piridina (1 ml, 12,26 mmol). La solución resultante se calentó durante 1 hora a 40 °C. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo obtenido de este modo se trató con 1,4-dioxano para dar un sólido blanco que se filtró, se secó al vado y se identificó como el compuesto final 5-052 (25 mg; sólido blanco).

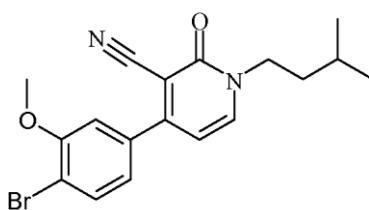
10 B48. Compuesto final 1-307



Compuesto final 1-307

- 15 A una solución del compuesto intermedio 36 (0,55 mg, 1,76 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TFA (10 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y NaCl. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar el compuesto final 1-307 (0,310 g, 74 %), que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

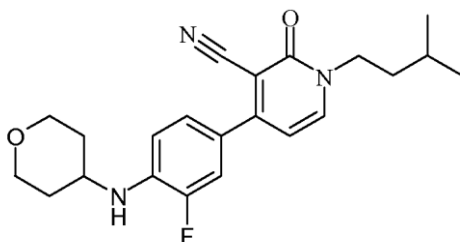
20 B49. Compuesto final 1-308



Compuesto final 1-308

- 25 A una suspensión de bromuro de cobre (II) (0,2 g, 0,89 mmol) y terc-butilnitrilo (0,178 ml, 1,48 mmol) en acetonitrilo (29 ml) a 0 °C se añadió, gota a gota, el compuesto final 1-307 (0,31 g, 0,99 mmol) en 5 minutos a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se calentó hasta la temperatura ambiente y se calentó gradualmente a 65 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se filtró después a través de un lecho de celite, se lavó con acetonitrilo y el filtrado se evaporó al vacío para dar el compuesto final 1-308 (0,464 g) que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

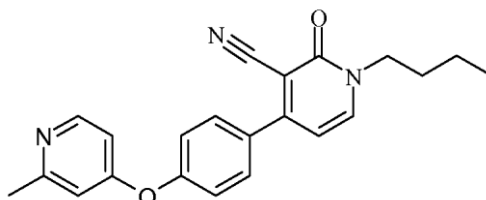
30 B50. Compuesto final 1-190



Compuesto final 1-190

El compuesto intermedio 43 (0,30 g, 1,11 mmol) y el compuesto intermedio 3 (0,43 g, 1,33 mmol) se mezclaron en 1,4-dioxano (3 ml) y una solución saturada de Na_2CO_3 (3 ml). La solución resultante se desgasificó después usando una corriente de nitrógeno y a esto se añadió $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_4$ (0,12 g, 0,1 mmol). Después, la reacción se sometió a microondas en un tubo sellado a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se filtró después a través de un lecho de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. El residuo obtenido de este modo se purificó con HPLC prep. para dar el compuesto final 1-190 (0,04 g, 9 %).

B51. Compuesto final 1-064



Compuesto final 1-064

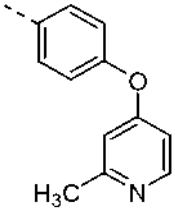
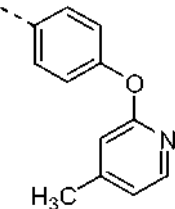
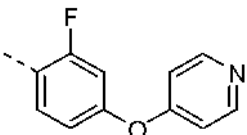
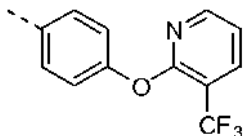
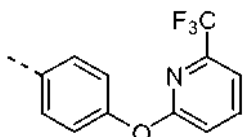
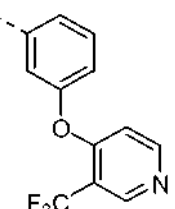
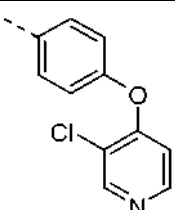
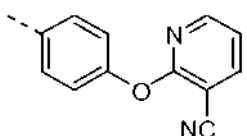
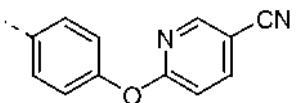
El compuesto intermedio 3 (0,48 g, 1,89 mmol) y el compuesto intermedio 45 (0,59 g, 1,89 mmol) se mezclaron en 1,4-dioxano (4 ml) y una solución saturada de NaHCO_3 (4 ml). La solución resultante se desgasificó después usando una corriente de nitrógeno y a esto se añadió $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_4$ (0,22 g, 0,19 mmol). Después, la reacción se sometió a microondas en un tubo sellado a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se filtró después a través de un lecho de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (mezclas de DCM / MeOH) para dar el compuesto final 1-064 (0,16 g, 25 %).

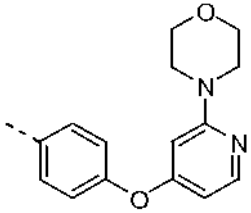
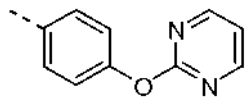
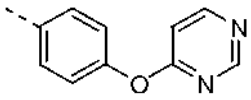
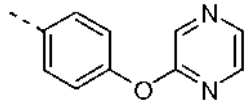
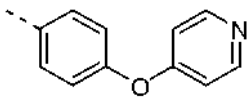
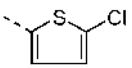
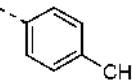
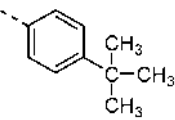
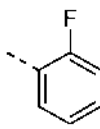
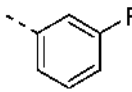
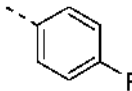
Los compuestos finales en las Tablas siguientes se han sintetizado de acuerdo con los ejemplos anteriores, como se indica en la columna llamada "N.º de Ej.". El compuesto indicado con el asterisco está en los Ejemplos.

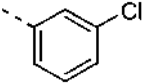
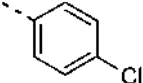
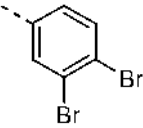
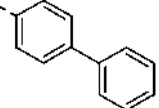
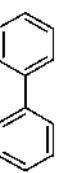
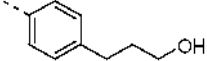
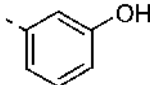
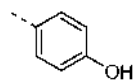
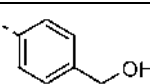
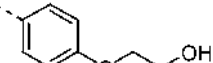
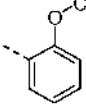
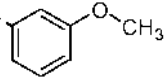
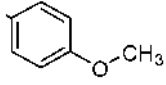
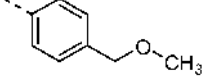
Tabla 1A: Compuestos en los que L es un enlace covalente.

N.º de comp.	N.º de Ej.	V¹	M¹	--L-A

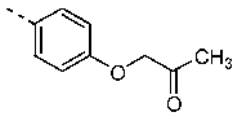
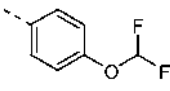
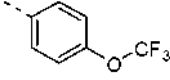
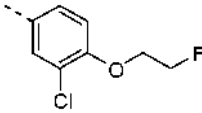
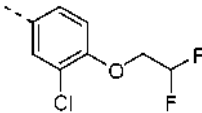
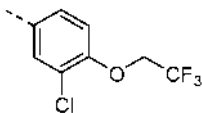
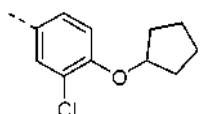
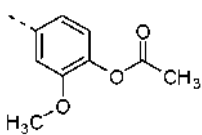
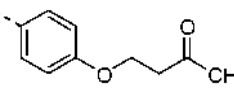
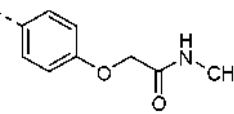
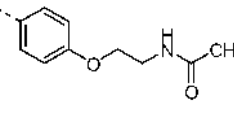
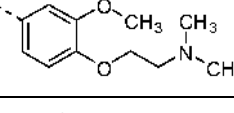
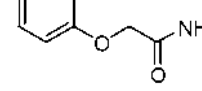
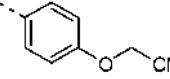
N. ° de comp.	N. ° de Ej.	V ¹	M ¹	--L-A
1-055	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	
1-056	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	
1-057	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	
1-058	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	
1-060	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	
1-061	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	
1-062	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	
1-063	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	

1-064	B51*	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	
1-065	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	
1-066	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	
1-067	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	
1-068	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	
1-069	B29	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	
1-070	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	
1-071	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	
1-072	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	

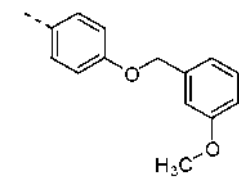
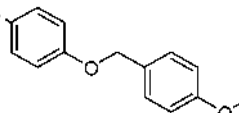
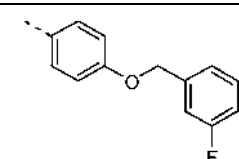
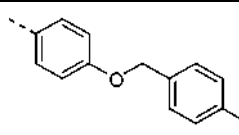
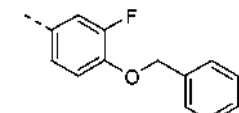
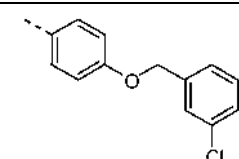
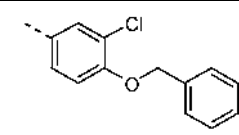
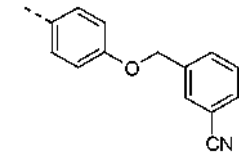
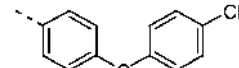
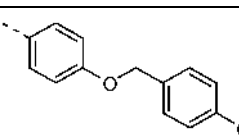
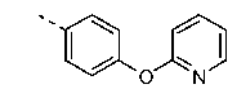
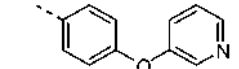
1-073	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	
1-074	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	
1-075	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	
1-076	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	
1-078	B3	--CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-083	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-085	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-086	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-087	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-088	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-089	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	

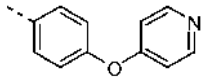
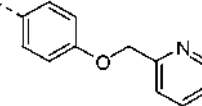
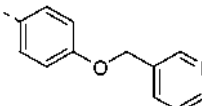
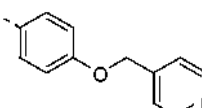
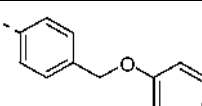
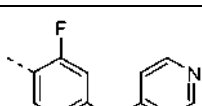
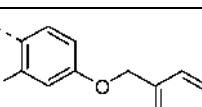
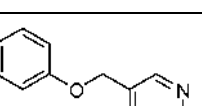
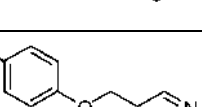
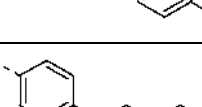
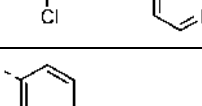
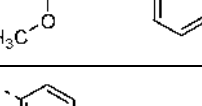
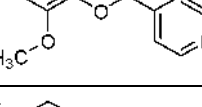
1-090	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-091	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-092	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-093	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-094	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-095	B4*	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-096	B2	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-097	B7*	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-098	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-099	B37	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-100	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-101	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-102	B2	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-103	B5*	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	

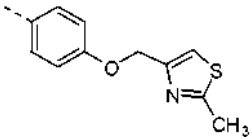
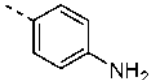
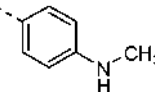
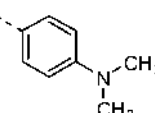
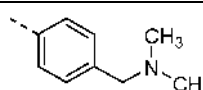
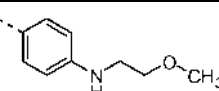
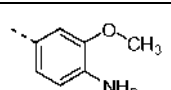
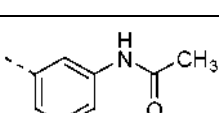
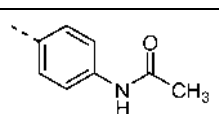
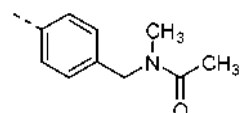
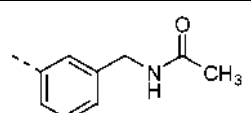
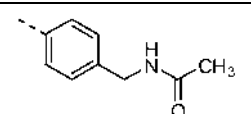
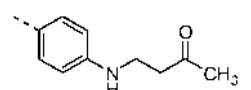
1-104	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-105	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-106	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-107	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-108	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-109	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-110	B1*	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-111	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-112	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-113	B2	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-114	B3*	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-115	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-116	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-308	B49*	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-117	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	

1-118	B2	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-119	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-120	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-121	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-122	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-123	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-124	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-125	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-126	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-127	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-128	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-129	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-130	B2	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-131	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	

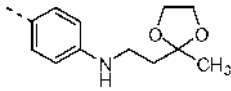
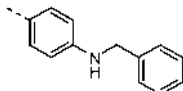
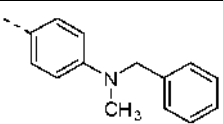
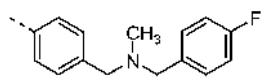
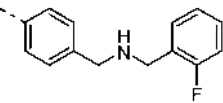
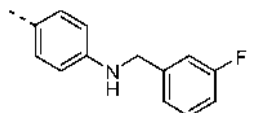
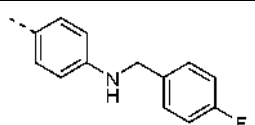
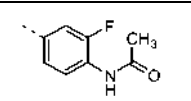
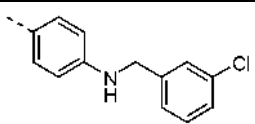
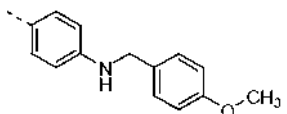
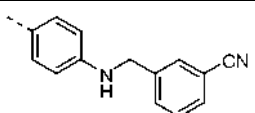
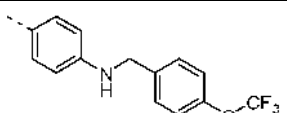
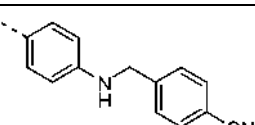
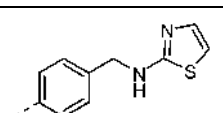
1-132	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-133	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-134	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-135	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-136	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-137	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-138	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-139	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-140	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-141	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-142	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-143	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	

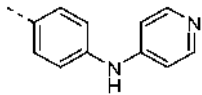
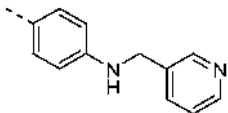
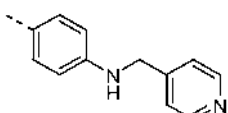
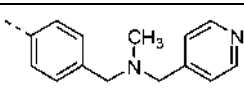
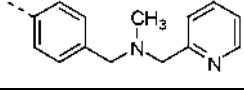
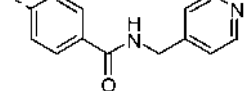
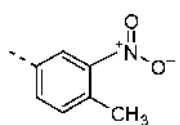
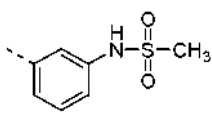
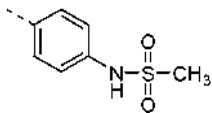
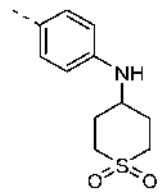
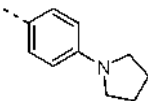
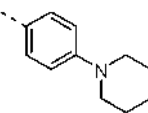
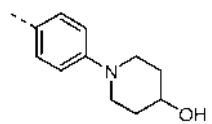
1-144	B29	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-145	B29	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-146	B29	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-147	B29	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-148	B29	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-149	B29	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-150	B29	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-151	B29	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-152	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-153	B29	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-154	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-155	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	

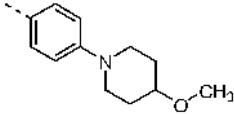
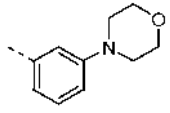
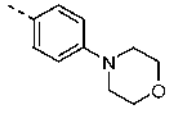
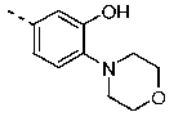
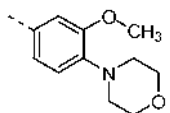
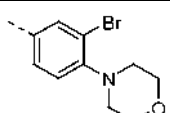
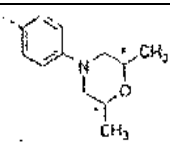
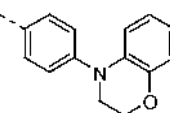
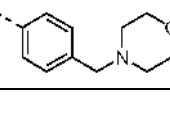
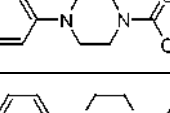
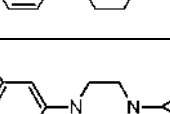
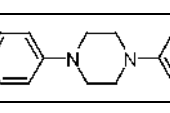
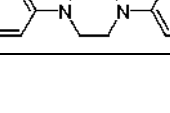
1-156	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-157	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-158	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-159	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-160	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-161	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-162	B29	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-163	B29	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-164	B29	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-165	B29	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-166	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-167	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-168	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	

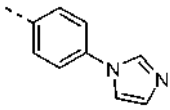
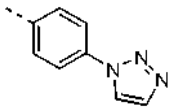
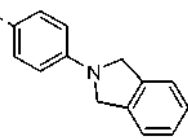
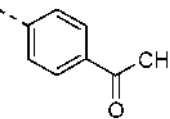
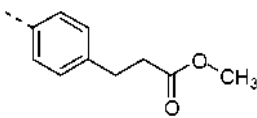
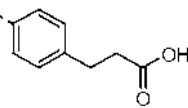
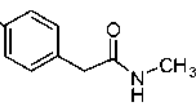
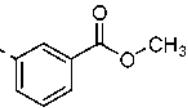
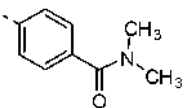
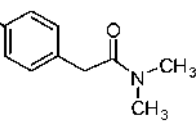
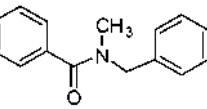
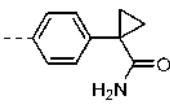
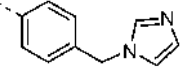
1-169	B29	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-170	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-305	B37	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-171	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-172	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-173	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-174	B37	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-307	B48*	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-175	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-176	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-177	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-178	B6*	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-179	B2*	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-180	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	

1-181	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-182	B12*	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-183	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-184	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-185	B38*	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-186	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-187	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-188	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-189	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-190	B50*	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-191	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	

1-192	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-194	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-196	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-197	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-198	B37*	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-199	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-200	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-201	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-202	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-203	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-204	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-205	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-206	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-207	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	

1-208	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-209	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-210	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-211	B28	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-212	B29	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-213	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-214	B2	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-215	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-216	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-217	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-218	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-219	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-220	B9	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	

1-221	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-222	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-223	B20*	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-224	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-225	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-226	B39*	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-227	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	 Mezcla racémica TRANS 80:20
1-228	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-229	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-230	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-231	B38	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-232	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-233	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-234	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	

1-235	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-236	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-237	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-238	B2	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-239	B14*	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-240	B15*	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-241	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-242	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-243	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-244	B3	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-245	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-246	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-248	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	

1-249	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-250	B19*	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-254	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-255	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-256	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-257	B1	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-258	B13*	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	

Tabla 1B: Compuestos en los que L es una cadena de alquilo saturado o insaturado.

N. ° de comp.	N. ° de Ej.	V ¹	M ¹	--L-A
1-262	B11	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-263	B11	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	

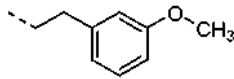
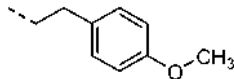
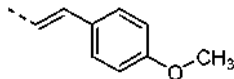
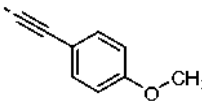
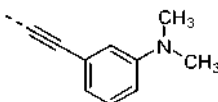
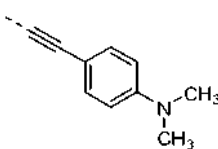
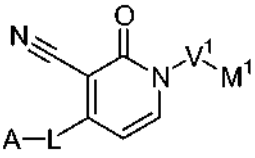
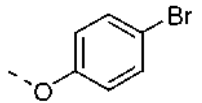
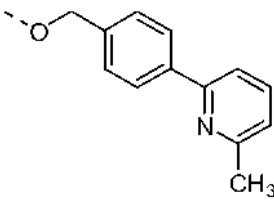
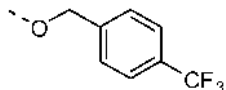
1-264	B11	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-265	B11	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-266	B11	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-268	B10	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-269	B10	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-270	B10	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	

Tabla 1C: Compuestos en los que L contiene un átomo de O.

				
N. ° de comp.	N. ° de Ej.	V ¹	M ¹	--L-A
1-273	B8	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	
1-306	B35*	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	
1-277	B29	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	

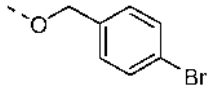
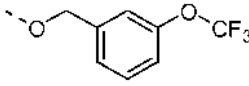
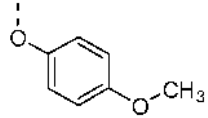
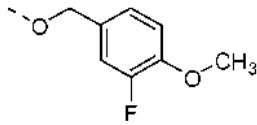
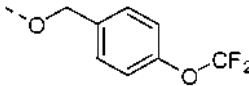
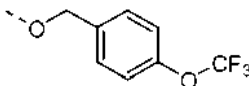
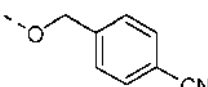
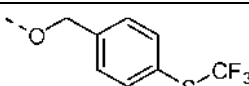
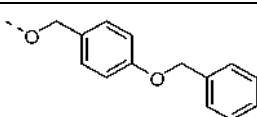
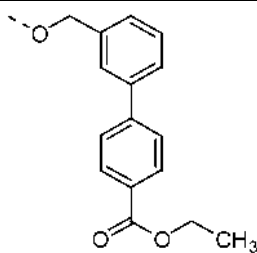
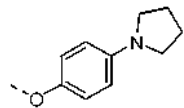
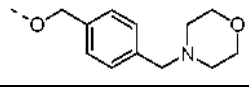
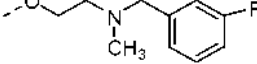
1-278	B29	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-279	B29	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-282	B8	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-283	B29	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-284	B29	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-285	B29	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-286	B29	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-287	B29	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-289	B29	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-290	B29	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-291	B8	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-292	B27	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-293	B29	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
				.HCl

Tabla 1D: Compuestos en los que L contiene un átomo de N.

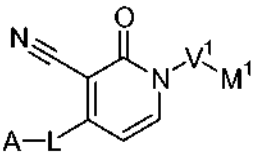
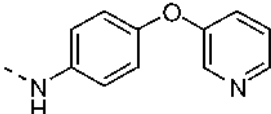
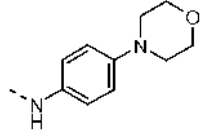
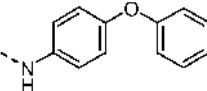
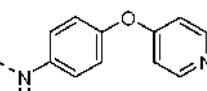
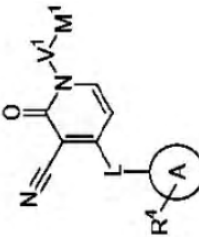
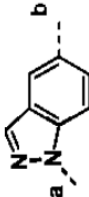
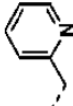
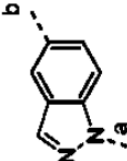
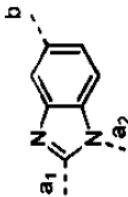
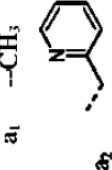
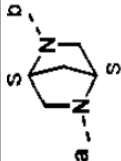
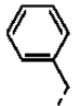
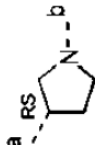
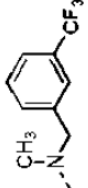
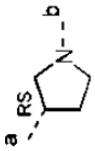
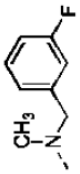
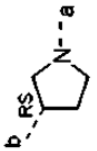
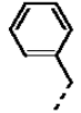
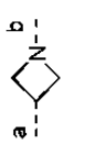
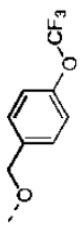
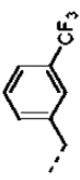
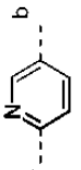
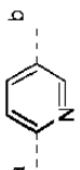
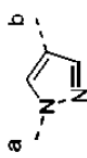
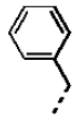
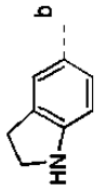
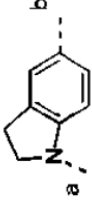
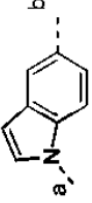
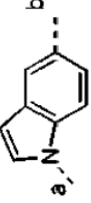
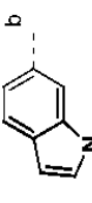
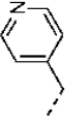
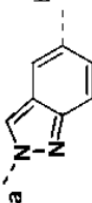
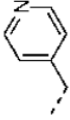
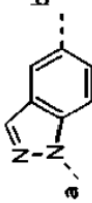
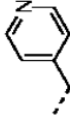
				
N. ° de comp.	N. ° de Ej.	V ¹	M ¹	--L-A
1-296	B29	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ --	--H	 .HCl
1-300	B9	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-301	B9	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	
1-302	B9	--CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ --	--H	

Tabla 5: Otros compuestos de referencia preparados de acuerdo con los ejemplos en los que A es un heterociclo que contiene N

 a-A-b: a es el lateral con el resto R ⁴ ; b es el lateral con el resto L						N de comp.	N de Ej.	--V ¹ -M ¹	--L--	a-A-b	--R ⁴
5-023		B1	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	cb							
5-001		B11	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	cb							
5-002		B1	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	cb							
5-004		B33	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	cb							
5-005		B33	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	cb							

N de comp.	N de Ej.	--V'-M'	--L--	a--A--b	--R ⁴
5-006	B33	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	cb		
5-007*	B30	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	cb		
5-008	B23	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	cb		
N de comp.	N de Ej.	--V'-M'	--L--	a--A--b	--R ⁴
5-009	B33	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	cb		
5-010	B1	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	cb		-O-CH ₃
5-011	B1	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	cb		-(CH ₂) ₃ OH
5-013	B1	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	cb		
5-014 (fuera del ámbito de la invención)	B1	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	cb		-

N de comp.	N de Ej.	--V'-M'	--L--	a--A-b	--R ^d
5-015	B36*	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	cb		
5-018	B1	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	cb		-CH ₃
5-019	B1	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	cb		
5-020	B32	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	cb		
5-024	B1	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	cb		
5-025	B1	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	cb		

N de comp.	N de Ej.	--V ¹ -M ¹	--L--	a--A--b	--R ⁴
5-026	B1	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	cb		-CH ₃
5-027	B1	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	cb		
5-028	B1	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	cb		
5-032	B23	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	cb		
5-034	B33	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	cb		
5-035	B33	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	cb		-OCH ₃

N de comp.	N de Ej.	--V ¹ -M ¹	--L--	a--A--b	--R ⁴
5-038	B33	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	cb		-F
5-040	B33	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	cb		a ₁ -OCH ₃ a ₂ -F
5-042	B33	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	cb		-Cl
5-043	B33	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	cb		
5-044	B33	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	cb		
5-045	B1	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	-OCH ₂ -		a ₁ -CH ₃ a ₂ -
5-046	B29	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	-O(CH ₂) ₂ -		-F

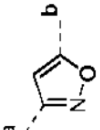
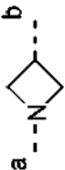
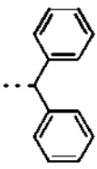
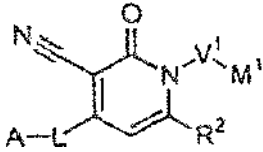
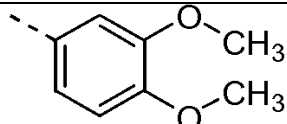
N de comp.	N de Ej.	--V ¹ -M ¹	--L--	a--A--b	--R ⁴
5-047	B1	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	-NH-		
5-048	B33	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	-N(CH ₃)-		

Tabla 6: Compuestos preparados de acuerdo con los Ejemplos en los que R² no es hidrógeno.

					
N° de Comp.	N° de Ej.	V¹	M¹	R²	--L-A
6-001	B1	--CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂--	--H	--CH₃	

C. Datos fisicoquímicos

5 Métodos de CLEM:

CLEM - Procedimiento general A

El gradiente de HPLC fue suministrado por Alliance 2795XE que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador, un horno de columna, un detector de matriz de fotodiodos (PDA 2996) y una columna, como se especifica en los respectivos procedimientos siguientes. El flujo de la columna se dividió en un detector de EM. Los detectores de EM se configuraron con una fuente de ionización por electropulverización. Como gas nebulizador se usó nitrógeno. Los espectros de masas se adquirieron de 50 a 600 en 0,5 segundos. La tensión en aguja capilar fue 3,5 kV y la temperatura fuente se mantuvo a 140 °C. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

CLEM - Procedimiento general B

El gradiente de HPLC fue suministrado por HP 1100 de Agilent Technologies que comprende una bomba (cuaternaria o binaria) con desgasificador, un automuestreador, un horno de columna, un detector de matriz de fotodiodos (DAD) y una columna, como se especifica en los respectivos procedimientos siguientes. El flujo de la columna se dividió en un detector de EM. El detector de EM se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. Como gas nebulizador se usó nitrógeno. La temperatura fuente se mantuvo a 140 °C. La adquisición de datos se realizó con un software MassLynx-Openlynx.

CLEM - Procedimiento general C

El gradiente CL fue suministrado por un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de la columna (fijada a 55 °C) y un detector de matriz de diodos (DAD). El flujo de la columna se dividió en un detector de EM. El detector de EM se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. Los espectros de masas se adquirieron mediante barrido de 100 a 1000 en 0,18 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,02 segundos. La tensión en aguja capilar fue 3,5 kV y la temperatura fuente se mantuvo a 140 °C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Método 1

Además del procedimiento general A: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en un cartucho Zorbax-C18 (3,5 µm, 4,6 x 50 mm) de Agilent Technologies, con un caudal de 1 ml/min. El horno de columna se fijó a 25 °C. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua + 0,5% de ácido fórmico; fase móvil B: acetonitrilo + 0,5 % de ácido fórmico). En primer lugar, se retuvieron el 95 % de A y el 5 % de B durante 0,1 minutos. Después, se aplicó un gradiente hasta al 100 % de B en 5 minutos, se mantuvo durante 6,0 minutos y se equilibró en condiciones iniciales a 6,5 minutos hasta 7,0 minutos. Se usaron volúmenes de inyección habituales de 5-20 µl. Se usó el detector de ES EM, adquiriendo en modos de ionización tanto positivo como negativo. La tensión de cono fue de 30 V para el modo de ionización positivo y 63 V para el negativo.

Método 2

Además del procedimiento general A: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en un cartucho Zorbax-C18 (1,8 µm, 4,6 x 30 mm) de Agilent Technologies, con un caudal de 1,5 ml/min. El horno de columna se fijó a 30 °C. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua + 0,05% de ácido fórmico; fase móvil B: acetonitrilo + 0,05 % de ácido fórmico). Las condiciones del gradiente usadas son: el 90 % de A y el 10 % de B a 3,5 minutos, se mantuvo hasta 3,7 minutos y se equilibró en condiciones iniciales a 3,8 minutos hasta 4,5 minutos. Se usaron los volúmenes de inyección habituales de

5-20 µl. Se usó el detector de ES EM, adquiriendo en modos de ionización tanto positivo como negativo. La tensión de cono fue de 30 V para el modo de ionización positivo y 63 V para el negativo.

Método 3

Además del procedimiento general B: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna ACE-C18 (3,0 µm, 4,6 x 30 mm) de Advanced Chromatography Technologies, con un caudal de 1,5 ml/min a 40 °C. Las condiciones del gradiente usadas son: el 80 % de A (0,5 g/l de solución de acetato amónico), el 10 % de B (acetonitrilo), el 10 % de C (metanol) al 50 % de B y el 50 % de C en 6,5 minutos, al 100 % de B a 7 minutos, y equilibrada en condiciones iniciales a 7,5 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección 5 µl. Los espectros de masas de alta resolución (tiempo de vuelo, TOF) se adquirieron únicamente en modo de ionización positivo mediante barrido de 100 a 750 en 0,5 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. La tensión en la aguja de capilar fue 2,5 kV para el modo de ionización positivo y la tensión de cono fue 20 V. La sustancia patrón usada para la calibración de la masa de bloqueo fue leucina-enkefalina.

Método 4

Además del procedimiento general B: Igual que el procedimiento 3 pero usando un volumen de inyección de 10 µl.

Método 5

Además del procedimiento general B: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna ACE-C18 (3,0 µm, 4,6 x 30 mm) de Advanced Chromatography Technologies, con un caudal de 1,5 ml/min a 40 °C. Las condiciones del gradiente usadas son: el 80 % de A (0,5 g/l de solución de acetato amónico), el 10 % de B (acetonitrilo), el 10 % de C (metanol) al 50 % de B y el 50 % de C en 6,5 minutos, al 100 % de B a 7 minutos, y equilibrada en condiciones iniciales a 7,5 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección 5 µl. Los espectros de masas de baja resolución (detector ZQ; cuadrupolo) se adquirieron mediante barrido de 100 a 1000 en 1,0 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,3 segundos. La tensión de la aguja del capilar fue 3 kV. La tensión de cono fue 20 V y 50 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

Método 6

Además del procedimiento general C: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 en puente de etilsiloxano/sílice (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: el 0,1 % de ácido fórmico en H₂O/metanol 95/5; fase móvil B: metanol) para una condición de gradiente del 95 % de A al 5 % de B en 1,3 minutos y se retuvo durante 0,2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. La tensión de cono fue de 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

Método 7

Además del procedimiento general B: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en un cartucho XDB-C18 (1,8 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, a 60 °C con un caudal de 1 ml/min a 60 °C. Las condiciones del gradiente usadas son: el 90 % de A (0,5 g/l de solución de acetato amónico), el 5 % de B (acetonitrilo), el 5 % de C (metanol) al 50 % de B y el 50 % de C en 6,5 minutos, al 100 % de B a 7 minutos, y equilibrada en condiciones iniciales a 7,5 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección 2 µl. Los espectros de masas de alta resolución (tiempo de vuelo, TOF) se adquirieron únicamente en modo de ionización positivo mediante barrido de 100 a 750 en 0,5 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. La tensión en la aguja de capilar fue 2,5 kV y la tensión de cono fue 20 V. La sustancia patrón usada para la calibración de la masa de bloqueo fue leucina-enkefalina.

Método 8

Además del procedimiento general B: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en un cartucho XDB-C18 (1,8 µm, 4,6 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1,5 ml/min a 60 °C. Las condiciones del gradiente usadas son: el 80 % de A (0,5 g/l de solución de acetato amónico), el 20 % de B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1) al 100 % de B en 6,5 minutos, mantenido hasta 7 minutos y equilibrada en condiciones iniciales a 7,5 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección 5 µl. Los espectros de masas de baja resolución se adquirieron mediante barrido de 100 a 1000 en 1,0 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,3 segundos. La tensión de la aguja del capilar fue 3 kV. La tensión de cono fue 20 V y 50 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

Método 9

Además del procedimiento general B: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna ACE-C18 (3,0 µm, 4,6 x 30 mm) de Advanced Chromatography Technologies, con un caudal de 1,5 ml/min a 40 °C. Las condiciones del gradiente usadas son: el 80 % de A (0,5 g/l de solución de acetato amónico), el 10 % de B (acetonitrilo), el 10 % de C (metanol) al 50 % de B y el 50 % de C en 6,5 minutos, al 100 % de B a 7 minutos, y equilibrada en condiciones iniciales a 7,5 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección 5 µl. Los espectros de masas de alta resolución (tiempo de

vuelo, TOF) se adquirieron mediante barrido de 100 a 750 en 0,5 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,3 segundos. La tensión de la aguja del capilar fue de 2,5 V para el modo de ionización positivo y 2,9 V para el modo de ionización negativo. La tensión de cono fue de 20 V para los modos de ionización positivo y negativo. La sustancia patrón usada para la calibración de masa de bloqueo fue leucina-enkefalina.

5

La determinación del punto de fusión se realizó en tubos capilares abiertos en un Buchi B-540 o un Mettler FP62.

Tabla 7: Datos fisicoquímicos para los compuestos. Para las formas en sal, se indicó el [MH⁺] de la base libre.

[illegible]

ES 2 558 346 T3

Nº de Comp.	Punto de fusión (°C)	[MH+]	TA (min)	Método de CLEM	Forma física
1-069		414	4,4	Método 7	Sólido blancuzco
1-070		380	4,1	Método 7	Sólido blancuzco
1-071		371	3,86	Método 7	Sólido blanco
1-072		371	3,9	Método 7	Sólido blanco
1-073		431	4,32	Método 3	Sólido blancuzco
1-074		347	3,32	Método 7	Sólido blanco
1-075		347	3,36	Método 7	Sólido blanco
1-076		347	3,55	Método 7	Sólido blanco
1-078	170	346	3,06	Método 8	Sólido blanco
1-083		307	4,66	Método 4	Sólido amarillo
1-085	102	281	2,72	Método 2	Sólido blanco
1-086	168	323	3,16	Método 2	Sólido naranja
1-087	125	285	3,97	Método 3	Sólido amarillo pálido
1-088	161	285	4,09	Método 4	Sólido blanco
1-089	descompone	285	4,07	Método 3	Sólido blanco
1-090	123	301	2,74	Método 2	Sólido blanco
1-091	137	301	2,76	Método 2	Sólido amarillo
1-092		423	5,01	Método 3	Sólido blanco
1-093	172	343	3,05	Método 2	Sólido blancuzco
1-094	131	343	3,03	Método 2	Sólido amarillo claro
1-095	85	325	3,76	Método 1	Sólido blanco
1-096	201	283	3,72	Método 1	Sólido marrón claro
1-097	210	283	3,66	Método 1	Sólido blanco
1-098	145	297	2,04	Método 2	Sólido blanco
1-099		327	3,35	Método 3	Sólido beige
1-100		297	4,11	Método 5	Aceite amarillo
1-101	96	297	4,31	Método 1	Sólido blanco
1-102	99	270	4,07	Método 1	Sólido amarillo claro
1-103	91	311	4,22	Método 1	Sólido blanco
1-104		311	4,52	Método 3	Sólido crema
1-105	107	325	2,96	Método 2	Sólido naranja claro
1-106		339	4,54	Método 3	Sólido amarillo pálido

ES 2 558 346 T3

Nº de Comp.	Punto de fusión (°C)	[MH+]	TA (min)	Método de CLEM	Forma física
1-107	67	311	2,51	Método 2	Sólido amarillo claro
1-108		313	3,51	Método 3	Sólido crema
1-109		357	3,35	Método 3	Sólido blanco
1-110	52	327	4,03	Método 3	Sólido amarillo
1-111	129	325	2,89	Método 2	Sólido amarillo claro
1-112	149	331	4,33	Método 7	Sólido blanco
1-113	65	315	4,35	Método 1	Sólido blanco
1-114	133	315	4,3	Método 1	Sólido amarillo
1-115	154	357	3,06	Método 2	Sólido blanco
1-116		333	2,69	Método 2	Aceite blanco
1-117	166	359	5,21	Método 5	Sólido blanco
1-118	descompone	339	3,68	Método 3	Sólido blanco
1-119	descompone	333	4,39	Método 5	Sólido crema
1-120	122	351	4,74	Método 3	Sólido amarillo
1-121		363	4,67	Método 3	Sólido blanco
1-122	131	381	4,61	Método 3	Sólido blanco
1-123	189	399	4,92	Método 3	Sólido blanco
1-124		385	5,88	Método 3	Sólido amarillo pálido
1-125		355	4	Método 3	Sólido blanco
1-126	descompone	353	4,08	Método 5	Sólido crema
1-127	156	354	3,52	Método 1	Sólido blanco
1-128	107	368	2,05	Método 1	Sólido blanco
1-129		384	3,23	Método 3	Sólido crema
1-130	159	340	3,06	Método 3	Sólido blanco
1-131	132	322	2,42	Método 2	Sólido rosa
1-132		336	3,98	Método 3	Sólido blanco
1-133		337	4,72	Método 7	Sólido blanco
1-134	294	371	5,4	Método 3	Sólido crema
1-135		351	5,33	Método 4	Sólido blanco
1-136		397	4,64	Método 5	Sólido crema
1-137		411	4,78	Método 3	Sólido blanco
1-138		441	4,7	Método 3	Sólido crema
1-139		396	3,95	Método 3	Sólido marrón pálido
1-140		359	5,13	Método 3	Sólido blanco
1-141		373	5,38	Método 3	Sólido blanco
1-142		403	5,01	Método 3	Sólido blanco
1-143	118	389	3,07	Método 2	Sólido blanco
1-144	100	403	3,03	Método 2	Sólido blanco
1-145	212	403	3,02	Método 2	Sólido blanco

ES 2 558 346 T3

Nº de Comp.	Punto de fusión (°C)	[MH+]	TA (min)	Método de CLEM	Forma física
1-146	139	391	3,07	Método 2	Sólido blanco
1-147	146	391	3,07	Método 2	Sólido blanco
1-148	173	391	3,06	Método 2	Sólido amarillo
1-149	120	407	3,23	Método 2	Sólido blanco
1-150	177	407	3,18	Método 2	Sólido blanco
1-151	154	398	2,89	Método 2	Sólido blanco
1-152	193	384	2,86	Método 2	Sólido blanco
1-153	171	398	2,89	Método 2	Sólido amarillo
1-154		360	4,23	Método 3	Sólido blanco
1-155	132	360	4,07	Método 7	Sólido blancuzco
1-156	139	360	4,09	Método 3	Sólido blancuzco
1-157	162	374	4,36	Método 5	Sólido blanco
1-158	142	374	4,23	Método 5	Sólido crema
1-159	171	374	4,25	Método 5	Sólido blanco
1-160		374	4,18	Método 3	Sólido crema
1-161		378	4,17	Método 3	Sólido blanco
1-162	156	392	4,21	Método 3	Sólido marrón pálido
1-163	202	442	2,94	Método 2	Sólido blanco
1-164	165	408	2,82	Método 2	Sólido blanco
1-165		408	2,15	Método 2	Sólido blanco
1-166		404	4,05	Método 3	Sólido crema
1-167		404	4,05	Método 3	Sólido blanco
1-168	descompone	364	3,27	Método 5	Liofilizado
1-169	144	3,94	2,62	Método 2	Sólido beige
1-170		282	3,1	Método 3	Sólido amarillo
1-171	189	296	3,97	Método 3	Sólido amarillo brillante
1-172	137	310	4,51	Método 1	Sólido verde
1-173	130	324	1,81	Método 2	Sólido gris
1-174		340	4,02	Método 9	Sólido amarillo
1-175	75	324	3,54	Método 1	Sólido marrón
1-176	198	324	3,55	Método I	Sólido blanco
1-177	112	352	2,13	Método 2	Sólido blanco
1-178	157	338	3,39	Método 1	Sólido beige
1-179	144	338	3,39	Método 1	Sólido blanco
1-180					Sólido amarillo
1-181	descompone	353	2,79	Método 3	Sólido amarillo pálido
1-182		367	3,31	Método 3	Sólido amarillo brillante
1-183		354	5,04	Método 3	Sólido amarillo pálido
1-184		368	3,3	Método 3	Sólido blanco

ES 2 558 346 T3

Nº de Comp.	Punto de fusión (°C)	[MH+]	TA (min)	Método de CLEM	Forma física
1-185		384	4,45	Método 4	Sólido amarillo
1-186	269	321	3,47	Método 3	Sólido marrón pálido
1-187		322	4,52	Método 3	Amarillo
1-188		364	5,66	Método 3	Sólido amarillo brillante
1-189		384	4,22	Método 3	Sólido amarillo
1-190		384	4,21	Método 7	Sólido amarillo
1-191	descompone	400	4,48	Método 7	Sólido amarillo pálido
1-192	119				Sólido amarillo brillante
1-193		358	5,21	Método 3	Sólido marrón
1-194		372	5,17	Método 3	Sólido amarillo
1-196		386	5,33	Método 3	Sólido amarillo
1-197		418	5,47	Método 3	Sólido blanco
1-198		404	4,71	Método 3	Sólido blanco
1-199	136	390	2,93	Método 2	Sólido amarillo
1-200	162	390	2,94	Método 2	Sólido amarillo
1-201		342	3,35	Método 3	Sólido crema
1-202	146	406	3,07	Método 2	Sólido amarillo
1-203	173	402	2,9	Método 2	Sólido amarillo
1-204	157	397	2,75	Método 2	Sólido amarillo
1-205		456	5,69	Método 3	Sólido amarillo
1-206	209	397	2,74	Método 2	Sólido amarillo
1-207		379	2,68	Método 3	Sólido amarillo
1-208		359	3,35	Método 7	Sólido amarillo pálido
1-209		373	4,08	Método 3	Sólido amarillo
1-210	73	373	4,01	Método 3	Sólido amarillo
1-211	142	401	4,53	Método 3	Sólido amarillo pálido
1-212	294	401	4,44	Método 3	Sólido amarillo pálido
1-213	96	401	1,61	Método 2	Sólido blanco
1-214		326	4,26	Método 3	Sólido marrón
1-215	70	360	3,7	Método 1	Sólido blanco
1-216	191	360	3,67	Método 1	Sólido blanco
1-217		414	3,49	Método 7	Sólido amarillo brillante
1-218		336	5,1	Método 3	Sólido amarillo
1-219		350	5,32	Método 5	Sólido amarillo brillante
1-220	213	366	3,79	Método 3	Sólido amarillo
1-221		380	4,6	Método 4	Sólido amarillo
1-222		352	4,17	Método 5	Sólido amarillo
1-223	171	352	4,09	Método 3	Sólido amarillo
1-224	descompone	368	3,67	Método 4	Sólido amarillo

ES 2 558 346 T3

Nº de Comp.	Punto de fusión (°C)	[MH+]	TA (min)	Método de CLEM	Forma física
1-225	151	382	4,08	Método 3	Sólido amarillo
1-226	118	430	4,8	Método 3	Sólido amarillo
1-227	162	380	4,79	Método 3	Sólido amarillo
1-228	148	400	5,19	Método 3	Sólido amarillo brillante
1-229	148	366	3,94	Método 3	Sólido blanco
1-230	143	393	3,98	Método 3	Sólido amarillo
1-231	descompone	393	3,68	Método 3	Sólido amarillo
1-232		391	4,77	Método 3	Sólido amarillo
1-233		427	5,45	Método 4	Sólido naranja
1-234		428	3,94	Método 3	Sólido naranja
1-235	151	333	3,57	Método 5	Sólido blanco
1-236	descompone	334	3,5	Método 5	Sólido amarillo pálido
1-237					Sólido amarillo
1-238	130	309	4,02	Método 1	Sólido beige
1-239	120	353	4,34	Método 1	Sólido amarillo
1-240	169	339	3,73	Método 1	Sólido blanco
1-241	172	338	1,94	Método 2	Sólido blanco
1-242	(aceite)	325	2,54	Método 2	Aceite negro
1-243	166	338	2,05	Método 2	Sólido blancuzco
1-244	122	352	2,1	Método 2	Sólido blanco
1-245	135-140	414	2,62	Método 2	Sólido blanco
1-246		350	3,5	Método 3	Sólido crema
1-247	217	587	5,02	Método 8	Sólido blanco
1-248		347	3,44	Método 3	Sólido blanco
1-249		350	3,68	Método 7	Sólido amarillo
1-250		334	3,89	Método 3	Sólido blanco
1-254	122	306	2,37	Método 2	Sólido blanco
1-255	233	494	2,78	Método 2	Sólido amarillo
1-256	128	313	4,55	Método 1	Sólido amarillo
1-257	181	345	3,69	Método 1	Sólido blanco
1-258		390	4,35	Método 4	Aceite incoloro
1-262		338	4,75	Método 3	Sólido blanco
1-263	descompone	338	4,83	Método 5	Sólido verde cremoso

ES 2 558 346 T3

Nº de Comp.	Punto de fusión (°C)	[MH+]	TA (min)	Método de CLEM	Forma física
1-264		325	4,46	Método 3	Sólido blanco
1-265	88	325	4,52	Método 5	Sólido blanco
1-266		323	4,51	Método 3	Sólido amarillo
1-268		321	4,85	Método 3	Sólido crema
1-269		334	5,24	Método 3	Sólido blanco
1-270	166	334	5,24	Método 5	Sólido naranja
1-273		347	4,15	Método 7	Sólido blanco
1-277		365	4,65	Método 3	Sólido blanco
1-278		375	4,54	Método 3	Sólido blanco
1-279	116	381	4,69	Método 3	Sólido blanco
1-282	153	313	4,12	Método 3	Sólido blanco
1-283		345	4,08	Método 3	Sólido rosa pálido
1-284	190	363	4,32	Método 5	Sólido blanco
1-285	200	381	4,83	Método 5	Sólido blanco
1-286		322	3,73	Método 3	Sólido amarillo pálido
1-287		397	4,99	Método 3	Sólido amarillo pálido
1-289		403	5,02	Método 3	Amarillo pálido
1-290	148	445	5,24	Método 3	Sólido blanco
1-291		352	5,16	Método 3	Sólido amarillo pálido
1-292	154	396	3,82	Método 3	Sólido blanco
1-293	209	372	4,43	Método 3	Sólido blanco
1-296	151	361	3,57	Método 7	Sólido blancuzco
1-300	descompone	367	3,91	Método 3	Sólido blanco
1-301	descompone	374	5,13	Método 3	Sólido amarillo
1-302		375	4,01	Método 3	Sólido amarillo

[illegible]

ES 2 558 346 T3

Nº de Comp.	Punto de fusión (°C)	[MH+]	TA (min)	Método de CLEM	Forma física
5-001	descompone	384	3,31	Método 3	Sólido blancuzco
5-002	164,7	398	3,24	Método 3	Sólido blanco
5-004		377	4,2	Método 3	Goma cremosa pálida
5-005	96	447	5,16	Método 3	Sólido blanco
5-006	100	397	4,71	Método 3	Sólido blanco
5-007		350	4,75	Método 3	Aceite incoloro
5-008	102	436	5,11	Método 3	Sólido blanco
5-009		473	4,97	Método 3	Sólido blanco
5-010	118	298	2,37	Método 2	Sólido blanco
5-011		326	2,96	Método 3	Sólido marrón pálido
5-013		347	4,26	Método 3	Sólido blanco
5-014*		308	3,92	Método 5	Sólido naranja
5-015		350	3,75	Método 5	Sólido amarillo pálido
5-018	281	320	4,37	Método 3	Sólido amarillo pálido
5-019		382	5,31	Método 3	Sólido amarillo pálido
5-020	232	397	4,21	Método 3	Sólido crema

N° de Comp.	Punto de fusión (°C)	[MH+]	TA (min)	Método de CLEM	Forma física
5-023	descompone	384	3,51	Método 3	Sólido crema
5-024	284	398	3,53	Método 3	Sólido crema
5-025		398	3,72	Método 3	Sólido crema
5-026	descompone	338	4,43	Método 5	Sólido amarillo brillante
5-027	descompone	347	4,08	Método 7	Sólido blanco
5-028		364	4,87	Método 3	Sólido blanco
5-032		382	4,04	Método 3	Sólido blanco
5-034		421	4,44	Método 3	Sólido cremoso pálido
5-035	169	406	5,04	Método 3	Sólido blanco
5-038	141				Sólido crema
5-040	111	393	4,87	Método 3	Sólido crema
5-042		412	5,73	Método 3	Amarillo pálido
5-043	descompone	365	4,57	Método 3	Sólido amarillo pálido
5-044		395	4,51	Método 3	Sólido gomoso marrón
5-045		378	4,06	Método 3	Sólido blanco
5-046		370	4,08	Método 4	Sólido blanco
5-047	5-047	349	4,37	Método 3	Sólido blanco
5-048		441	5,22	Método 3	Aceite incoloro
6-001	175	341	5,54	Método 2	Sólido beige
descompone = el producto se descompone durante la determinación; * = fuera del ámbito de la invención.					

D. Ejemplos farmacológicos

Los compuestos proporcionados en la presente Invención son modulares alostéricos de mGluR2. Estos compuestos parecen potenciar las respuestas al glutamato uniéndose a un sitio alostérico distinto al 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) ejerzan sustancialmente su efecto en mGluR2 en virtud de su capacidad para potenciar la función del receptor. En la Tabla 4 se muestra el comportamiento de los moduladores alostéricos positivos analizados en mGluR2 usando el método de ensayo de unión de [³⁵S]GTPγS descrito más adelante y que es adecuado para la identificación de dichos compuestos y, más particularmente, de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I).

Ensayo de unión de [³⁵S]GTPyS

El ensayo de unión de [³⁵S]GTPyS es un ensayo funcional basado en membranas, usado para estudiar la función de un receptor acoplado a proteína G (GPCR), mediante el cual se mide la incorporación de una forma no hidrolizable de GTP, [³⁵S]GTPyS (guanosina 5'-trifosfato, marcado con ³⁵S que emite radiación gamma). La subunidad α de la proteína G cataliza el intercambio de guanosina 5'-difosfato (GDP) por guanosina trifosfato (GTP) y, tras la activación del GPCR por un agonista, [³⁵S]GTPyS, se incorpora y no puede ser escindida 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]GTPyS radiactivo es una medida directa de la actividad de la proteína G y, de este modo, se puede determinar la actividad del agonista. Se ha mostrado que los receptores mGluR2 se acoplan preferentemente a una proteína Gαi, un acoplamiento preferente para este procedimiento y, por lo tanto, se usa mucho este para estudiar la activación de los receptores mGluR2 tanto en líneas celulares recombinantes como en tejidos (Schaffhauser y col., 2003, Pinkerton y col., 2004, Mutel y col. (1998) *Journal of Neurochemistry*. 71:2558-64; Schaffhauser y col. (1998) *Molecular Pharmacology* 53:228-33). En el presente documento se describe el uso del ensayo de unión de [³⁵S]GTPyS utilizando membranas de células transfectadas con el receptor mGluR2 humano y adaptadas de Schaffhauser y col. ((2003) *Molecular Pharmacology* 4:798-810) para la detección de las propiedades de modulación alostérica positiva (PAM) de los compuestos de la presente invención.

Preparación de membrana

Se cultivaron células CHO hasta preconfluencia y se estimularon con butirato 5 mM durante 24 horas, antes de un lavado en PBS, y luego se recogieron por raspado en tampón de homogeneización (tampón de Tris 50 mM-HCl, pH de 7,4, 4 °C). Los lisados celulares se homogeneizaron brevemente (15 s) usando un homogeneizador Ultra-Turrax. Se centrifugó el producto de homogeneización a 23 500 x g durante 10 minutos y se desechó el sobrenadante. Se resuspendió el sedimento en Tris 5 mM-HCl, pH de 7,4, y se centrifugó de nuevo (30 000 x g, 20 minutos, 4 °C). Se resuspendió el sedimento final en HEPES 50 mM, pH de 7,4, y se almacenó la suspensión a -80 °C en partes alícuotas apropiadas antes de su uso. La concentración de la proteína se determinó usando el método de Bradford (Bio-Rad, EE.UU.) con un patrón de seroalbúmina bovina.

Ensayo de unión de [³⁵S]GTPyS

La medición de los moduladores alostéricos positivos de mGluR2 en membranas que contienen mGluR2 humano se llevó a cabo usando membranas congeladas que se descongelaron y se homogeneizaron brevemente antes de una preincubación en microplacas de 96 pocillos (15 µg/pocillo de ensayo, 30 minutos, 30 °C) en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH de 7,4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 3 mM, GDP 50 µM, 10 µg/ml de saponina) con concentraciones crecientes de modulador alostérico positivo (de 0,3 nM a 50 µM) y, o bien una concentración predeterminada mínima de glutamato (ensayo de PAM) o bien sin glutamato añadido. Para el ensayo de PAM, se preincubaron las membranas con glutamato en una concentración CE₂₅, es decir, una concentración que origina el 25% de la respuesta máxima del glutamato, y está de acuerdo con los datos publicados (Pin y col. (1999) *Eur. J. Pharmacol.* 375:277-294). Después de la adición de [³⁵S]GTPyS (0,1 nM, f.c.) para alcanzar un volumen de reacción total de 200 µl, las microplacas se agitaron brevemente y se incubaron adicionalmente para permitir la incorporación de [³⁵S]GTPyS tras la activación (30 minutos, 30 °C). La reacción se detuvo mediante filtración rápida al vacío sobre una microplaca de placas filtrantes de fibra de vidrio (placas filtrantes GF/B de 96 pocillos Unifilter, Perkin-Elmer, Downers Grove, EE.UU.) usando un recolector celular para placas de 96 pocillos (Filtermate, Perkin-Elmer, EE.UU.), y lavando luego tres veces con 300 µl de tampón de lavado (Na₂PO₄, 2H₂O 10 mM, NaH₂PO₄, H₂O 10 mM, pH = 7,4) enfriado con hielo. Después se dejaron secar los filtros al aire, se añadieron 40 µl de cóctel para centelleo en estado líquido (Microscint-O) a cada pocillo y se midió el [³⁵S]GTPyS unido a la membrana en un lector de placas para centelleo de 96 pocillos (Top-Count, Perkin-Elmer, EE.UU.). La unión inespecífica de [³⁵S]GTPyS se determina en presencia de GTP 10 µM frío. Cada curva se realizó al menos una vez usando una muestra por duplicado por punto de datos y en 11 concentraciones.

Análisis de datos

Se generaron las curvas de concentración-respuesta de compuestos representativos de la presente invención en presencia de una CE₂₅ añadida de glutamato agonista de mGluR2 para determinar la modulación alostérica positiva (PAM), utilizando el software Prism GraphPad (Graph Pad Inc., San Diego, EE.UU.). Las curvas se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros ($Y = \text{parte inferior} + (\text{parte superior} - \text{parte inferior}) / (1 + 10^{-(\log CE_{50} - X) \cdot \text{pendiente de Hill}})$), lo que permite la determinación de valores de CE₅₀.

Tabla 8. Datos farmacológicos de compuestos de acuerdo con la invención.

Todos los compuestos se examinaron en presencia de agonista de mGluR2, glutamato en una concentración CE₂₅ predeterminada, para determinar la modulación alostérica positiva (GTPyS-PAM). Los valores mostrados son promedios de valores duplicados de 11 curvas de concentración-respuesta procedentes de al menos un experimento. Todos los compuestos mostraron un valor de pCE₅₀ superior a 5,0, de 5,1 (actividad débil) a 7,6 (actividad muy alta) El error de determinación de un valor de pCE₅₀ para un único experimento se estima que es de aproximadamente 0,3 unidades logarítmicas.

ES 2 558 346 T3

N° de Col.	GTPgS - hR2 PAM pEC ₅₀
1-093	7,6
5-020	7,6
1-204	7,6
1-202	7,5
1-140	7,4
1-196	7,4
1-151	7,4
1-145	7,4
1-268	7,3
1-188	7,3
1-124	7,3
1-153	7,3
1-149	7,3
5-019	7,3
1-148	7,3
1-206	7,3
1-194	7,2
1-141	7,2
1-117	7,2
1-287	7,2
1-187	6,9

N° de Col.	GTPgS - hR2 PAM pEC ₅₀
1-086	7,2
1-092	7,2
1-144	7,2
1-146	7,2
1-199	7,2
1-289	7,1
1-134	7,1
1-147	7,1
1-228	7,1
1-143	7,1
1-200	7,1
1-165	7,1
1-163	7,1
1-150	7,1
1-270	7,0
1-115	7,0
1-152	7,0
1-172	6,9
1-285	6,9
5-026	6,7
1-219	6,7
1-133	6,7
1-301	6,7

ES 2 558 346 T3

N° de Col.	GTPgS - hR2 PAM pEC ₅₀
5-018	6,9
1-226	6,9
1-256	6,8
1-290	6,8
1-269	6,8
1-123	6,8
1-164	6,8
1-067	6,8
1-083	6,7
1-218	6,7
1-197	6,6
1-068	6,6
1-258	6,5
1-112	6,5
1-180	6,5
1-266	6,5
5-028	6,5
1-142	6,5
1-278	6,5
5-027	6,5
1-111	6,5
5-040	6,5
1-203	6,5

N° de Col.	GTPgS - hR2 PAM pEC ₅₀
5-042	6,7
5-038	6,7
5-048	6,7
1-277	6,6
1-205	6,6
5-008	6,6
1-183	6,6
1-237	6,4
1-221	6,4
1-162	6,4
5-025	6,4
5-034	6,4
1-190	6,4
1-073	6,4
1-064	6,4
1-120	6,3

N° de Col.	GTPgS - hR2 PAM pEC ₅₀
1-058	6,5
1-191	6,5
1-157	6,4
1-279	6,4
1-105	6,4
1-154	6,3
5-047	6,3
1-227	6,3
1-169	6,3
1-066	6,3
1-155	6,3
1-095	6,2
1-113	6,2
1-136	6,2
1-284	6,2
1-126	6,2
1-119	6,2
1-106	6,2
1-160	6,2
1-233	6,2
1-116	6,2

N° de Col.	GTPgS - hR2 PAM pEC ₅₀
1-158	6,3
1-159	6,3
1-192	6,3
1-167	6,3
5-013	6,3
1-171	6,3
1-291	6,3
1-094	6,3
1-230	6,3
1-121	6,3
1-156	6,3
1-057	6,2
1-273	6,2
1-071	6,2
1-070	6,2
1-239	6,1
1-214	6,1
1-085	6,1
1-170	6,1
1-282	6,1
1-283	6,1
1-138	6,1
1-255	6,1
1-245	6,1
1-090	6,1
1-186	6,1

ES 2 558 346 T3

N° de Col.	GTPgS - hR2 PAM pEC ₅₀
1-211	6,2
1-161	6,2
1-114	6,0
1-210	6,0
1-263	6,0
1-135	6,0
1-137	6,0
1-099	6,0
5-043	6,0
1-122	6,0
5-044	6,0
1-185	6,0
1-212	6,0
1-060	6,0
1-063	6,0
5-001	6,0
1-065	6,0
1-265	5,9
5-032	5,9
1-091	5,8
5-035	5,8

N° de Col.	GTPgS - hR2 PAM pEC ₅₀
5-023	6,1
1-208	5,9
1-209	5,9
1-055	5,9
1-234	5,9
1-220	5,9
1-224	5,9
1-198	5,9
5-007	5,9
1-292	5,9
1-302	5,9
1-102	5,8
1-097	5,8
1-096	5,8
1-174	5,8
5-015	5,8
1-250	5,8
1-166	5,8
1-264	5,8
1-262	5,8
1-132	5,7
1-225	5,7

ES 2 558 346 T3

N° de Col.	GTPgS - hR2 PAM pEC ₅₀
1-189	5,8
1-231	5,8
1-072	5,8
1-296	5,8
1-103	5,7
1-223	5,7
1-118	5,7
1-104	5,7
5-014*	5,7
1-236	5,7
1-300	5,7
1-128	5,5
1-182	5,5
1-089	5,5
1-248	5,5
1-107	5,5

N° de Col.	GTPgS - hR2 PAM pEC ₅₀
5-005	5,7
5-009	5,7
1-110	5,6
1-088	5,6
1-254	5,6
1-131	5,6
5-024	5,6
1-293	5,6
1-056	5,6
1-069	5,6
1-217	5,6
1-179	5,5
1-101	5,5
1-215	5,5
1-238	5,5
5-006	5,4
1-078	5,4
1-076	5,4
1-176	5,3

N° de Col.	GTPgS - hR2 PAM pEC ₅₀
1-087	5,4
1-201	5,4
1-246	5,4
1-184	5,4
1-286	5,4
1-249	5,4
1-139	5,4
1-177	5,4
1-242	5,4
1-306	5,4
5-045	5,4

N° de Col.	GTPgS - hR2 PAM pEC ₅₀
5-004	5,3
1-125	5,3
1-109	5,3
1-074	5,3
1-075	5,3
1-168	5,2
1-108	5,2
1-173	5,2

N° de Col.	GTPgS - hR2 PAM pEC ₅₀
1-244	5,2
1-061	5,2
5-002	5,2
1-062	5,2
5-010	5,1
1-127	5,1
1-098	5,1
1-181	5,1

N° de Col.	GTPgS - hR2 PAM pEC50
1-222	5,1
1-235	5,1
1-129	5,1
1-229	5,1
1-213	5,1

* = fuera del ámbito de la invención

E. Ejemplos de composición

- 5 Como se usa en estos ejemplos, "ingrediente activo" se refiere a un compuesto final de la Fórmula general (I), sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo, la forma *N*-óxido del mismo, una sal de amonio cuaternaria y profármacos del mismo.

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

10

1. Comprimidos

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

15

En este ejemplo, el ingrediente activo puede ser reemplazado por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de ejemplo.

2. Suspensión

20

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

3. Inyectables

25

Una composición parenteral se prepara agitando el 1,5 % en peso del ingrediente activo de la invención en el 10 % en volumen de propilenglicol y agua.

4. Pomada

Ingrediente activo	de 5 a 1.000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Petróleo blanco	15 g
Agua	añadir 100 g

30

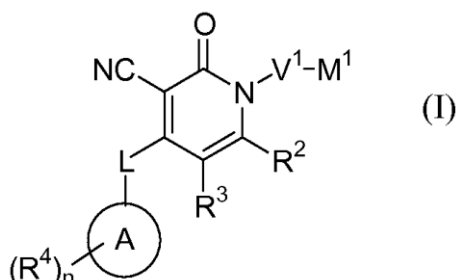
En este ejemplo, el ingrediente activo puede ser reemplazado por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de ejemplo.

35

Las variaciones razonables no se deben considerar una desviación del alcance de la invención. Por tanto, para los expertos en la técnica será obvio que la invención descrita puede variar de muchos modos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I),



una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una forma *N*-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternaria del mismo, en la que

- 10 V^1-M^1 se selecciona del grupo de $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$; $-CH_2-CH(CH_3)-CH_3$; $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_3$; $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$; $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-CH_3$;
 L se selecciona del grupo de un enlace covalente; $-O-$; $-OCH_2-$; $-OCH_2CH_2-$; $-OCH_2CH_2O-$; $-OCH_2CH_2OCH_2-$; $-NR^7-$;
 $-NR^7CH_2-$; $-NR^7$ cicloalquilo C_{3-7} ; $-OCH_2CH_2N(R^7)CH_2-$; $-CH_2CH_2-$; $-C\equiv C-$; $-C=O-$ y $-CH=CH-$; en los que cada uno de
 15 R^7 , independientemente uno de otro, se selecciona del grupo de hidrógeno y alquilo C_{1-3} ;
 R^2 y R^3 son cada uno independientemente uno de otro hidrógeno, halo o alquilo;
 A es Het^2 o fenilo, en el que cada radical está sustituido con n radicales R^4 , en el que n es un número entero igual a 1,
 2 o 3;
 R^4 se selecciona del grupo de halo; ciano; hidroxilo; oxo; formilo; etanoílo; carboxilo; nitro; tio; alquilo; alquiloxi;
 alquiloxialquilo; alquiloxycarbonilo; alquiloxycarbonilalquilo; alquilcarbonilo; alquilcarboniloxi; alquilcarbonilalquiloxi;
 20 polihaloalquilo C_{1-3} ; polihaloalquiloxi C_{1-3} ; polihaloalquiltio C_{1-3} ; alquiltio; alquilsulfonilo; Het^3 ; Het^3 -alquilo; Het^3 -oxi;
 Het^3 -oxialquilo; Het^3 -alquiloxi; Het^3 -oxialquiloxi; Het^3 -carbonilo; Het^3 -carbonilalquilo; Het^3 -tio; Het^3 -tioalquilo;
 Het^3 -sulfonilo; arilo; arilalquilo; ariloxi; ariloxialquilo; arilalquiloxi; arilalquenilo; arilcarbonilalquilo; ariltioalquilo;
 arilsulfonilo; $-NR^aR^b$; alquil- $-NR^aR^b$; O-alquil- $-NR^aR^b$; $-C(=O)-NR^aR^b$; $-C(=O)-alquil-NR^aR^b$; y O-alquil- $-C(=O)-NR^aR^b$; en
 25 los que R^a y R^b se seleccionan del grupo de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilalquilo, alquiloxialquilo, Het^3 , Het^3
 alquilo, alquilsulfonilo, alquil- $-NR^cR^d$ y $C(=O)alquil-NR^cR^d$, en los que R^c y R^d se seleccionan del grupo de hidrógeno,
 alquilo y alquilcarbonilo;
 Het^2 se selecciona del grupo de tienilo; furanilo; 1*H*-indazolilo; 1*H*-benzimidazolilo; 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo;
 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptilo; pirrolidinilo; azetidino; 2,7-diaza-espiro-[3.5]nonilo; piridinilo; pirazolilo; indolinilo;
 1*H*-indolilo; 1*H*-indazolilo; benzomorfolinilo; tiazolilo; 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo; 3,9-diaza-espiro[5.5]undecilo;
 30 1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-benzo[f]quinolinilo; 1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-benzo[5,6][1,4]dioxino[2,3-c]piridinilo;
 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-indeno[2,1-c]piridinilo; 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-β-carbolinilo;
 1,2,3,4-tetrahidro-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridinilo; 1,2,3,4-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridinilo; [1,4]diazepilo;
 isoxazolilo; indanilo; e indolilo;
 Het^3 se selecciona del grupo de piridinilo; pirimidinilo; piridazililo; pirazinilo; piperidinilo; pirrolilo; pirrolidinilo;
 35 piperazinilo; triazolilo; tetrazolilo; indolilo; tienilo; furanilo; tetrahidropiranilo; tetrahidro-tiopiran-1,1-dióxido; tiazolilo;
 tiadiazolilo; isotiazolilo; oxazolilo; morfolinilo; oxadiazolilo; isoxazolilo; imidazolilo; pirazolilo; benzoimidazolilo;
 benzoxazolilo; benzotienilo; benzotiazolilo; benzofuranilo; benzomorfolinilo; 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo; tionaftilo;
 indolilo; indolinilo; quinolilo; isoquinolilo; quinoxalilo; ftalazilo; benzo[1,3]dioxilo; y quinazolilo; en el que cada radical
 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente de otro, seleccionados del
 40 grupo de halo, alquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-3} , ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio, formilo, etanoílo, fenilo,
 pirrolidinilo, piperidinilo, piridinilo, morfolinilo, mono- y di(alquil)amino y alquiloxi C_{1-3} ;
 arilo es naftilo, fenilo o bifenilo; en el que cada radical está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada
 uno independientemente del otro, seleccionados del grupo de halo, alquilo C_{1-3} , polihaloalquilo C_{1-3} , polihaloalquiloxi
 C_{1-3} , ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio, formilo, etanoílo, etiloxycarbonilo y alquiloxi C_{1-3} ;
 45 alquilo es un radical hidrocarburo saturado, lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical
 hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado de 4 a 12
 átomos de carbono, que comprende al menos un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6
 átomos de carbono y al menos un radical hidrocarburo cíclico saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; en los
 que cada átomo de carbono puede estar sustituido opcionalmente con uno o más radicales seleccionados del grupo de
 50 halo, polihaloalquilo C_{1-3} , ciano, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio, formilo, etanoílo, carbamoílo; fenilo; y un
 radical bivalente $-OCH_2CH_2O-$; y
 alquenilo es un radical hidrocarburo lineal o ramificado que tiene hasta 6 átomos de carbono que contiene uno o más
 dobles enlaces; o es un radical hidrocarburo cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono que contiene uno o más
 dobles enlaces; o es un radical hidrocarburo que tiene de 4 a 12 átomos de carbono que contiene uno o más dobles
 55 enlaces, que comprende al menos un radical hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y
 al menos un radical hidrocarburo cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; en los que cada átomo de carbono
 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo que consiste en halo,

polihaloalquilo C₁₋₃, ciano, hidroxi, amino, oxo, carboxilo, nitro, tio, formilo, etanóilo, carbamóilo; fenilo; y un radical bivalente -OCH₂CH₂O-.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R² y R³ son, cada uno de forma independiente, hidrógeno o metilo.

3. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado por que A es fenilo.

4. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que R^4 se selecciona del grupo de halo; ciano, hidroxilo; etanóilo; alquilo; alquiloxi; alquiloxialquilo; alquiloxicarbonilo; alquiloxicarbonilalquilo; alquilcarbonilo; alquilcarboniloxi; alquilcarbonilalquilo; polihaloalquilo C_{1-3} ; polihaloalquilo C_{1-3} ; polihaloalquilo C_{1-3} ; alquiltio; alquilsulfonilo; Het^3 ; Het^3 -alquilo; Het^3 -oxi; Het^3 -oxialquilo; Het^3 -alquiloxi; Het^3 -oxialquilo; Het^3 -carbonilo; Het^3 -tioalquilo; arilo; arilalquilo; ariloxi; ariloxialquilo; arilalquilo; arilalqueno; arilcarbonilalquilo; arilsulfonilo; $-NR^aR^b$; alquil- NR^aR^b ; O-alquil- NR^aR^b ; $-C(=O)-NR^aR^b$; $-C(=O)$ -alquil- NR^aR^b ; y O-alquil- $C(=O)-NR^aR^b$; en los que R^a y R^b se seleccionan del grupo de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilalquilo, alquiloxialquilo, Het^3 , Het^3 -alquilo, alquilsulfonilo, alquil- NR^cR^d y $C(=O)$ -alquil- NR^cR^d , en los que R^c y R^d se seleccionan del grupo de hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo.

5. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que Het³ se selecciona del grupo de piridinilo; pirimidinilo; piridazililo; pirazinilo; piperidinilo; pirrolidinilo; piperazinilo; triazolilo; tetrahidropiranilo; tetrahidro-tiopiran-1,1-dióxido; tiazolilo; oxazolilo; morfolinilo; oxadiazolilo; imidazolilo; benzoxazolilo, benzotienilo; benzofuranilo; 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo; indolilo; indolinilo; ftalazinilo; y benzo[1,3]dioxilo; en los que cada radical está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente de otro, seleccionados del grupo de halo, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₃, ciano, hidroxilo, oxo, etanoilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piridinilo, morfolinilo, mono- y di(alquil)amino y alquilo C₁₋₃.

6. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que:

A se selecciona del grupo de fenilo sustituido con n radicales R^4 , en el que n es 1:

R⁴ se selecciona del grupo de halo; ciano, hidroxilo; etanoilo; alquilo; alquiloxi; alquiloalquilo; alquilocarbonilo; alquilocarbonilalquilo; alquilcarbonilo; alquilcarboniloxi; alquilcarbonilalquilo; polihaloalquilo C₁₋₃; polihaloalquilo C₁₋₃; polihaloalquilo C₁₋₃; alquilo; alquilsulfonilo; Het³; Het³-alquilo; Het³-oxi; Het³-oxialquilo; Het³-alquilo; Het³-oxialquilo; Het³-carbonilo; Het³-tioalquilo; arilo; arilalquilo; ariloxi; ariloxialquilo; arilalquilo; arilalqueno; arilcarbonilalquilo; arilsulfonilo; -NR^aR^b, alquil-NR^aR^b, O-alquil-NR^aR^b, -C(=O)-NR^aR^b, -C(=O)-alquil-NR^aR^b, y O-alquil-C(=O)-NR^aR^b, en el que R^a y R^b se seleccionan del grupo de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilalquilo, alquiloalquilo, Het³, Het³-alquilo, alquilsulfonilo, alquil-NR^cR^d y C(=O)alquilo-NR^cR^d, en el que R^c y R^d se seleccionan del grupo de hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo;

Het se selecciona del grupo de piridinilo; pirimidinilo; piridazililo; pirazinilo; piperidinilo; pirrolidinilo; piperazinilo; triazolilo; tetrahidropiranilo; tetrahidro-tiopiran-1,1-dióxido; tiazolilo; oxazolilo; morfolinilo; oxadiazolilo; imidazolilo; benzoxazolilo; benzotienilo; benzofuranilo; 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo; indolilo; indolinilo; ftalazilo; y benzo[1,3]dioxilo; en los que cada radical está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente de otro, seleccionados del grupo de halo, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₃, ciano, hidroxilo, oxo, etanoilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piridinilo, morfolinilo, mono- y di(alquil)amino y alquilo C₁₋₃;

[illegible]

alquilo es un radical hidrocarburo saturado, lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; o es un radical hidrocarburo saturado de 4 a 12 átomos de carbono, que comprende al menos un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y al menos un radical hidrocarburo cíclico saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; en los que cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo de ciano, hidroxilo, carboxilo, carbamilo, fenilo y un radical bivalente $-OCH_2CH_2O-$.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho compuesto está seleccionado del grupo de:

4-(4-(*N*-acetilaminometil)fenil)-3-ciano-1-(3-metilbutil)piridina-2(1*H*)-ona (compuesto 1-179);

4-(3,4-dimetoxifenil)-3-ciano-1-(3-metilbutil)piridina-2(1H)-ona (compuesto 1-110);

3-ciano-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-(3-metilbutil)piridina-2(1*H*)-ona (compuesto 1-114);

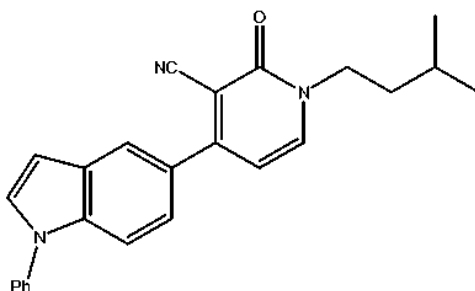
3-ciano-4-(4-hidroxipropilfenil)-1-(3-metilbutil)piridina-2(1*H*)-ona (compuesto 1-095):

3-ciano-4-(4-metoximetilfenil)-1-(3-metilbutil)piridina-2(1*H*)-ona (compuesto 1-103):

3-ciano-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-(3-metilbutil)piridina-2(1*H*)-ona (compuesto 1-113);

3-ciano-4-(4-(*N*-morfolinil)fenil)-1-(3-metilbutil)piridina-2(1*H*)-ona (compuesto 1-223):

3-ciano-1-butil-4-[4-(2-metil-piridin-4-iloxi)-fenil]-piridina-2(1*H*)-ona (compuesto 1-064); y



8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que existe como isómeros ópticos, en el que dicho compuesto es una mezcla racémica o el isómero óptico individual.

9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso como un medicamento.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección en un mamífero, incluido un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos positivos para mGluR2.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 para su uso en el tratamiento o prevención, mejora, control o reducción del riesgo de varios trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de glutamato en un mamífero, incluido un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos positivos para mGluR2.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12, en el que la afección o el trastorno es un trastorno del sistema nervioso central seleccionado del grupo de trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, trastornos de personalidad, trastornos relacionados con sustancias, trastornos de la alimentación, trastornos del estado de ánimo, migraña, epilepsia o trastornos convulsivos, trastornos de la infancia (p. ej., trastorno de déficit de atención/hiperactividad), trastornos cognitivos, neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en que el trastorno del sistema nervioso central es:

un trastorno de ansiedad seleccionado del grupo de agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de pánico, trastorno por estrés posttraumático (TEPT), fobia social y otras fobias; un trastorno psicótico seleccionado del grupo de esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico provocado por sustancias;

un trastorno de la personalidad seleccionado del grupo de trastorno obsesivo compulsivo de la personalidad y trastorno esquizotípico, esquizoide;

un trastorno relacionado con sustancias seleccionado del grupo de abuso de alcohol, dependencia de alcohol, abstinencia de alcohol, delirio por abstinencia de alcohol, trastorno psicótico provocado por alcohol, dependencia de anfetamina, abstinencia de anfetamina, dependencia de cocaína, abstinencia de cocaína, dependencia de nicotina, abstinencia de nicotina, dependencia de opioides y abstinencia de opioides;

un trastorno de la alimentación seleccionado del grupo de anorexia nerviosa y bulimia nerviosa; un trastorno del estado de ánimo seleccionado del grupo de trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias; migraña;

epilepsia o un trastorno convulsivo seleccionado del grupo de epilepsia no convulsiva generalizada, epilepsia convulsiva generalizada, estado epiléptico de pequeño mal, estado epiléptico de gran mal, epilepsia parcial con o sin alteración de la consciencia, espasmos infantiles, epilepsia parcial continua y otras formas de epilepsia;

un trastorno cognitivo seleccionado del grupo de delirio, delirio persistente provocado por sustancias, demencia, demencia debida a enfermedad por VIH, demencia debida a la enfermedad de Huntington, demencia debida a la enfermedad de Parkinson, demencia del tipo Alzheimer, demencia persistente provocada por sustancias y deterioro cognitivo leve.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el trastorno del sistema nervioso central se selecciona del grupo de ansiedad, esquizofrenia, migraña, depresión y epilepsia.

16. Uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8 para la preparación de un marcador para la obtención de imágenes de un receptor mGluR2.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en combinación con un agonista ortostérico de mGluR2 para tratar o prevenir una afección como se cita en una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, en un mamífero, incluido un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos mGluR2.