

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 794**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.11.2008 PCT/EP2008/009534**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.07.2017 WO09062676**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2008 E 08850488 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 2220083**

54 Título: **Derivados de imidazo[1,2-A]piridina y su uso como moduladores alostéricos positivos de receptores MGLUR2**

30 Prioridad:

14.11.2007 EP 07120647

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

17.10.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TRABANCO-SUAREZ, ANDRÉS, AVELINO;
TRESADERN, GARY, JOHN;
VEGA RAMIRO, JUAN, ANTONIO y
CID-NUNEZ, JOSE, MARIA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 637 794 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 imidazo[1,2-A]piridina y su uso como moduladores alostéricos positivos de receptores MGLUR2

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de imidazo[1,2-a]piridina que son moduladores alostéricos positivos del subtipo 2 del receptor de glutamato metabotrópico ("mGluR2") y que son útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados a disfunción de glutamato y enfermedades en las que está implicado el subtipo mGluR2 de receptores metabotrópicos. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de este tipo, a procesos para preparar los compuestos y composiciones de este tipo, y al uso de compuestos de este tipo para la prevención o el tratamiento de trastornos y enfermedades neurológicas y psiquiátricas en los que está implicado mGluR2.

15 Antecedentes de la invención

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

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

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

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

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

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

Hasta la fecha, la mayoría de las herramientas farmacológicas disponibles dirigidas a los mGluR está constituida por ligandos ortostéricos que activan varios miembros de la familia que son análogos estructurales del glutamato.

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

Recientemente, han surgido moduladores alostéricos positivos de los mGluR como nuevas entidades farmacológicas que ofrecen esta atractiva alternativa. Se han descrito diversos compuestos como moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Los documentos de Patente WO2004/092135 (NPS & Astra Zeneca), WO2004/018386, WO2006/014918 y WO2006/015158 (Merck), WO2001/56990 (Eli Lilly) y WO2006/030032 y WO2007/104783 (Addex & Janssen Pharmaceutica) describen, respectivamente, derivados de fenil sulfonamida, acetofenona, indanona, piridilmetil sulfonamida y piridinona como moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Ninguno de los compuestos que se desvelan de forma específica en los mismos está relacionado estructuralmente con los compuestos de la presente invención.

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

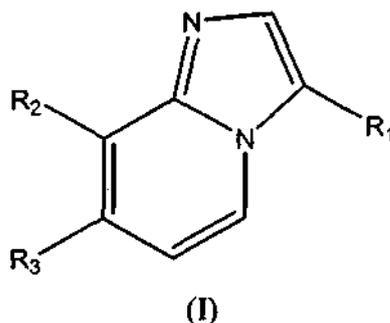
Los datos en animales sugieren que los moduladores alostéricos positivos de mGluR2 tienen efectos en los modelos de ansiedad y psicosis similares a los obtenidos con los agonistas ortostéricos. Se ha mostrado que los moduladores alostéricos de mGluR2 son activos en los modelos de ansiedad de sobresalto potenciado por el miedo, y de hipotermia inducida por estrés. Además, se ha mostrado que tales compuestos son activos en la inversión de hiperlocomoción inducida por ketamina o anfetamina, y en la inversión de alteración inducida por anfetamina de la inhibición de prepulso del efecto de sobresalto acústico en modelos de esquizofrenia (J. Pharmacol. Exp. Ther. 2006, 318, 173-185; Psychopharmacology 2005, 179, 271-283).

Estudios recientes en animales revelan además que el modulador alostérico positivo selectivo del receptor metabotrópico de glutamato de tipo 2 bifenil-indanona (BINA) bloquea un modelo de psicosis por drogas alucinógenas, apoyando la estrategia de fijar como diana los receptores mGluR2 para tratar disfunción glutamatérgica en esquizofrenia (Mol. Pharmacol. 2007, 72, 477-484).

Los moduladores alostéricos positivos permiten la potenciación de la respuesta del glutamato, pero también han mostrado potenciar la respuesta a agonistas ortostéricos de mGluR2 tales como LY379268 o DCG-IV. Estos datos proporcionan evidencias de otro enfoque terapéutico novedoso adicional para tratar las enfermedades neurológicas y psiquiátricas mencionadas anteriormente que implican mGluR2, que usarían una combinación de un modulador alostérico positivo de mGluR2 junto con un agonista ortostérico de mGluR2.

Descripción detallada de la invención

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

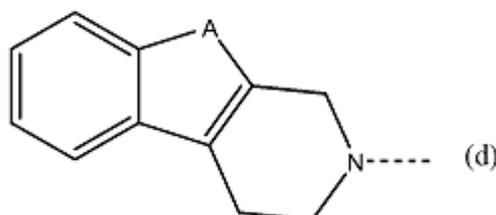
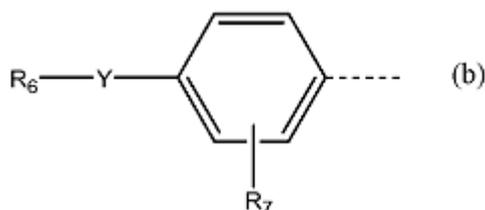
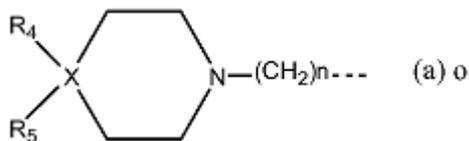


y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en la que

R¹ es alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; trifluorometilo; alquilo C₁₋₃ sustituido con trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetoxi, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, o fenilo sustituido con alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, ciano, halo, trifluorometilo, o trifluorometoxi; fenilo; fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, ciano, halo, trifluorometilo, y trifluorometoxi; o 4-tetrahidropiraniilo;

R² es ciano, halo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo;

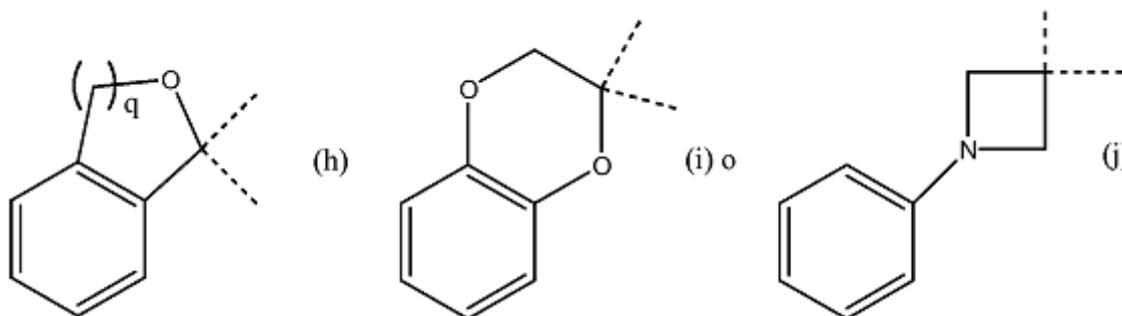
R³ es un radical de fórmula (a) o (b) o (c) o (d)



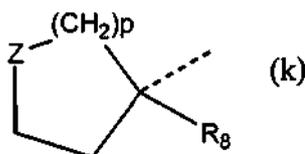
5 R^4 es hidrógeno; hidroxialquilo C_{3-6} ; piridinilo; piridinilo sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} ; pirimidinilo; pirimidinilo sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} ; fenilo; fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , mono- o polihaloalquilo C_{1-3} , ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , mono- o polihaloalquilo C_{1-3} , alquilcarbonilo C_{1-3} , mono- y di(alquil C_{1-3})amino, y morfolinilo; o fenilo con dos sustituyentes vecinales que tomados en conjunto forman un radical divalente de fórmula

10 $-N=CH-NH-$ (e),
 $-CH=CH-NH-$ (f), u
 $-O-CH_2-CH_2-NH-$ (g);

15 R^5 es hidrógeno, flúor, hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , morfolinilo o ciano;
 X es C o N en cuyo caso R^5 representa el par electrónico en N; o
 R^4-X-R^5 representa un radical de fórmula (h) o (i) o (j)



20 n es 0 o 1;
 q es 1 o 2;
 R^6 es alquilo C_{1-3} ; cicloalquilo C_{3-6} ; hidroxialquilo C_{2-4} ; (cicloalquil C_{3-6})alquilo C_{1-3} ; fenilo; piridinilo; o fenilo o piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , trifluorometilo y $(CH_2)_m-CO_2H$, en el que $m = 0, 1$ o 2 ; o
 R^6 es un radical cíclico de fórmula (k)



30 en la que R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} ;
 p es 1 o 2;
 Z es O, CH_2 o $CR^9(OH)$ en el que R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; o
 R^8 y R^9 forman un radical $-CH_2-CH_2-$;

R^7 es hidrógeno, halo o trifluorometilo;

35 Y es un enlace covalente, O, NH, S, SO, SO_2 , $C(OH)(CH_3)$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, CHF o CF_2 ; o
 R^6-Y es morfolinilo, pirrolidinilo, o piperidinilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o hidroxialquilo C_{1-3} ; y
 A es O o NH;
 o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

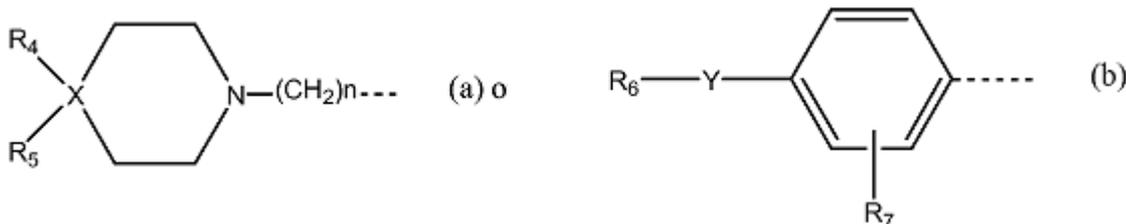
40 En una realización, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I)

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) en la que

R¹ es alquilo C₁₋₆; trifluorometilo; alquilo C₁₋₃ sustituido con trifluorometilo, o fenilo; o fenilo;

R² es ciano o halo;

5 R³ es un radical de fórmula (a) o (b)



10 R⁴ es pirimidinilo; pirimidinilo sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃; fenilo; fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, polihaloalquilo C₁₋₃;

R⁵ es hidrógeno o hidroxilo;

X es C o N en cuyo caso R⁵ representa el par electrónico en N;

n es 0 o 1;

15 R⁶ es piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃;

R⁷ es hidrógeno o halo;

Y es O; o

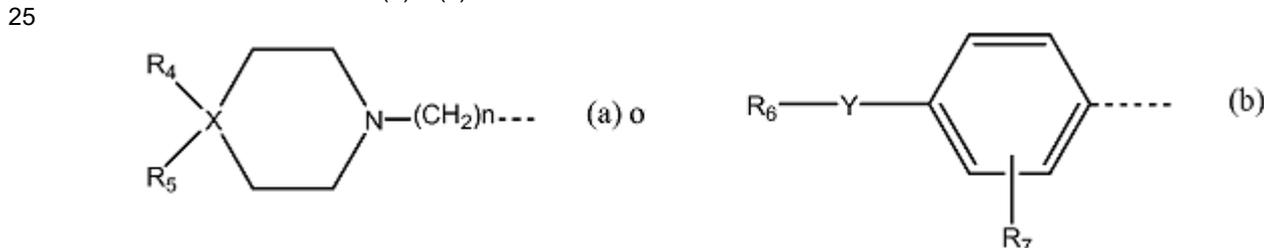
una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

20 En una realización, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) en la que

R¹ es metilo; etilo, 1-propilo, trifluorometilo; 2,2,2-trifluoroetilo, 4,4,4-trifluorobutilo, fenilmetilo o fenilo;

R² es ciano;

R³ es un radical de fórmula (a) o (b)



30 R⁴ es pirimidinilo; pirimidinilo sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃; fenilo; fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro y trifluorometilo;

R⁵ es hidrógeno o hidroxilo;

X es C o N en cuyo caso R⁵ representa el par electrónico en N;

n es 0 o 1;

35 R⁶ es piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo;

R⁷ es hidrógeno, fluoro o cloro;

Y es O; o

una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

40 En una realización más, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que el compuesto es

8-Cloro-7-(4-fluoro-4-fenil-piperidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridina (E50),

2-(2-{1-[8-Cloro-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-piperidin-4-il}-fenil)-propan-2-ol (E65),

7-{4-[2-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-piperidin-1-il}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (E67),

45 7-(4-Fluoro-4-fenil-piperidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (E68),

(*cis*)-7-[3-Cloro-4-(4-hidroxi-ciclohexilamino)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (E95),

(*trans*)-7-[3-Cloro-4-(4-hidroxi-ciclohexilamino)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (E96),

(*trans*)-4-{2-Cloro-4-[8-cloro-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-fenilamino}-1-metil-ciclohexanol (E100),

4-2-Cloro-4-[8-cloro-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]fenilamino}-ciclohexanol (E101), o

7-(3-Cloro-4-ciclopropilamino-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (E105).

50

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

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

La notación cicloalquilo C₃₋₇ define un radical de hidrocarburo cíclico, saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Halo puede ser flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente fluoro o cloro.

Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquéllas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

Se define que las sales farmacéuticamente aceptables comprenden las formas de sales de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente que pueden formar los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I). Dichas sales se pueden obtener por tratamiento de la forma de base de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) con ácidos apropiados, por ejemplo ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido hidrohálico, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido hidroxiaético, 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, p-aminosalicílico y ácido pámico.

Por el contrario dichas formas de sal se pueden convertir en la forma de base libre por tratamiento con una base apropiada.

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) que contienen protones ácidos también se creen convertir en sus formas de sales de base no tóxicas terapéuticamente activas por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metal alcalino y alcalinotérreo, en particular sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, sales con bases orgánicas, por ejemplo las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hidrabamina, y sales con aminoácidos, por ejemplo arginina y lisina.

Por el contrario, dichas formas de sal se pueden convertir en las formas de ácido libre por tratamiento con un ácido apropiado.

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

La expresión "formas estereoquímicamente isómeras" como se ha usado 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 de otro modo, la denominación química de los compuestos representa la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isómeras, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. La invención también incluye cada una de las formas isómeras individuales de los compuestos de Fórmula (I) y sus sales y solvatos, básicamente exentas, es decir, asociadas a menos de un 10 %, preferentemente menos de un 5 %, en particular menos de un 2 % y lo más preferentemente menos de un 1 % de los demás isómeros. De este modo, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (R) significa que el compuesto está básicamente exento del isómero (S). Los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos divalentes pueden tener la configuración *cis* o *trans*.

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

anillos (átomo de hidrógeno en los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I)) con respecto a la posición del sustituyente de la mayor prioridad en el átomo de referencia se denomina "α" si está en el mismo lado del plano medio determinado por el sistema de anillos, o "β" si está en el otro lado del plano medio determinado por el sistema de anillos.

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

Preparación

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

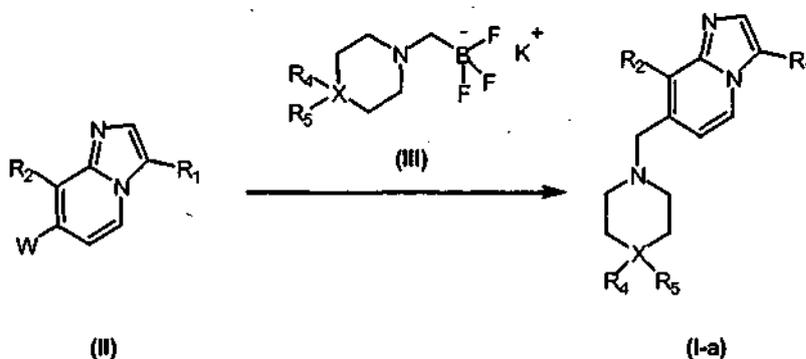
Los compuestos de Fórmula (I) se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se
20 pueden separar entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de Fórmula (I) se pueden convertir en las correspondientes formas de sal diastereomérica por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diastereomérica se separan posteriormente, por ejemplo, mediante
25 cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas mediante un álcali. Una forma alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de Fórmula (I) implica cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas isoméricas estereoquímicamente puras también se pueden
obtener a partir de las correspondientes formas isoméricas estereoquímicamente puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción se produzca de forma estereoespecífica.

A. Preparación de los compuestos finales

30 Procedimiento experimental 1

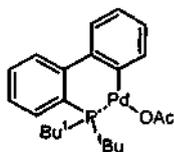
Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-a), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto
intermedio de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (III) de acuerdo con el esquema de reacción (1), una
35 reacción que se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por 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, K_2CO_3 , un catalizador de complejo de Pd tal como, por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción a $150\text{ }^\circ\text{C}$ con radiación de microondas, por ejemplo durante 10 minutos. En el esquema de reacción (1), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I) y W
40 es un grupo adecuado para acoplamiento mediado por Pd con alquiltrifluoroboratos, tales como, por ejemplo, halo.

Esquema de Reacción 1



45 Procedimiento experimental 2

Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-b), 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
50 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 de Pd tal como, por



ejemplo, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción por ejemplo a 80 °C durante 12 horas. En el esquema de reacción (2), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I) y W es un grupo adecuado para acoplamiento mediado por Pd con aminas, tal como, por ejemplo, halo.

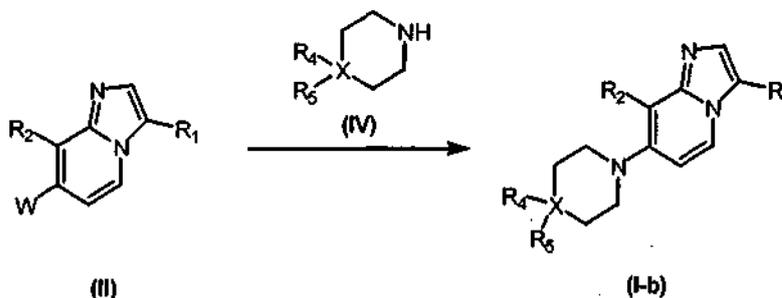
5 Como alternativa, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I-b) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (IV) de acuerdo con el esquema de reacción (2), una reacción que se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano o acetonitrilo, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, Cs₂CO₃ o *N,N*-diisopropiletilamina, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción por

10 Como alternativa, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I-b) 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, tolueno, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, *tert*-butóxido sódico, un catalizador a base de metal, de forma específica un catalizador de paladio, tal como acetato de paladio (II), y un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenil-fosfina] (BINAP), calentando durante un periodo de tiempo

15 adecuado que permita la finalización de la reacción, por ejemplo a 100 °C durante 16 horas en un tubo cerrado herméticamente.

20

Esquema de Reacción 2



25 Procedimiento experimental 3

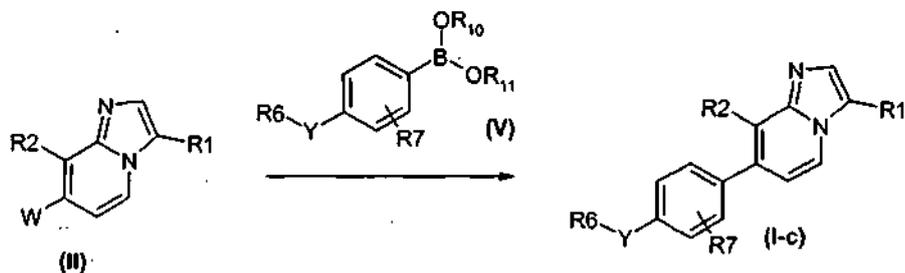
Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-c), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (V) de acuerdo con el esquema de reacción (3), una

30 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, NaHCO₃ acuoso o Na₂CO₃, un catalizador de complejo de Pd tal como, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄ en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción a 150 °C con radiación de

35 microondas, por ejemplo durante 10 minutos. En el esquema de reacción (3), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I) y W es un grupo adecuado para acoplamiento mediado por Pd con ácidos borónicos o ésteres borónicos tales como, por ejemplo, halo, triflato o un resto de piridinio. R¹⁰ y R¹¹ pueden ser hidrógeno o alquilo, o se pueden tomar en conjunto para formar por ejemplo un radical divalente de fórmula -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-

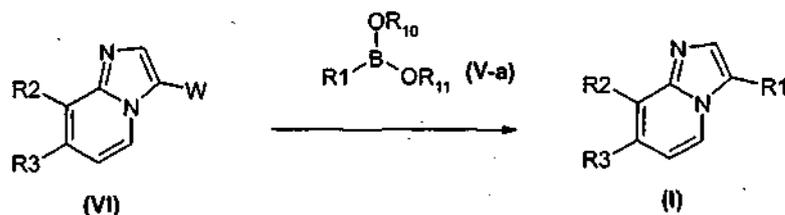
40

Esquema de Reacción 3

5 Procedimiento experimental 4

Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (VI) con un compuesto de Fórmula (V-a) de acuerdo con el esquema de reacción (4), 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, NaHCO₃ acuoso o Na₂CO₃, un catalizador de complejo de Pd tal como, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄ en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción a 150 °C con radiación de microondas, por ejemplo durante 10 minutos. En el esquema de reacción (4), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I) y W es un grupo adecuado para acoplamiento mediado por Pd con ácidos borónicos o ésteres borónicos tales como, por ejemplo halo. pueden ser hidrógeno o alquilo, o se pueden tomar en conjunto para formar por ejemplo un radical divalente de fórmula -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-.

Esquema de Reacción 4



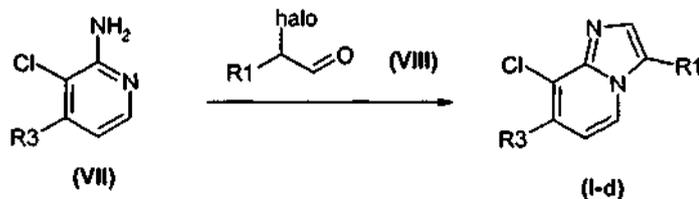
20

Procedimiento experimental 5

Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-d) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (VII) con un compuesto intermedio de Fórmula (VIII) de acuerdo con el esquema de reacción (5). Esta reacción se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, etanol en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción por ejemplo a 150 °C con radiación de microondas durante 50 minutos. En el esquema de reacción (5), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I).

30

Esquema de Reacción 5

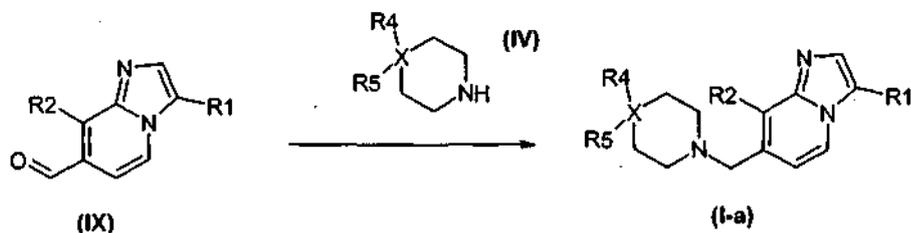
35 Procedimiento experimental 6

Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-a) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (IX) con un compuesto intermedio de Fórmula (IV) en condiciones de aminación reductora que son bien conocidas por los expertos en la materia. Esto se ilustra en el esquema de reacción (6) en el que todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I). La reacción se puede realizar, por ejemplo, en presencia de triacetoxi borohidruro sódico en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, 1,2-dicloroetano, a

40

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

Esquema de Reacción 6



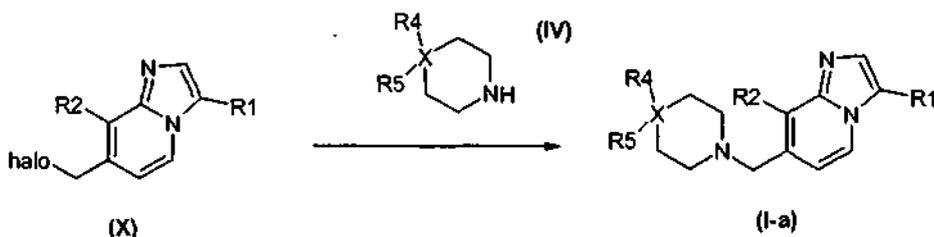
5

Procedimiento experimental 7

Como alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-a) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (X) con un compuesto intermedio de Fórmula (IV) en condiciones de alquilación que son bien conocidas por los expertos en la materia. Esto se ilustra en el esquema de reacción (7) en el que todas las variables se definen tal como se ha mencionado anteriormente en el presente documento. La reacción se puede realizar, por ejemplo, en presencia de una base tal como por ejemplo diisopropiletilamina en un disolvente de reacción adecuado, por ejemplo, DMF durante un periodo de tiempo adecuado que permita la finalización de la reacción a una temperatura adecuada tal como por ejemplo 120 °C.

15

Esquema de Reacción 7



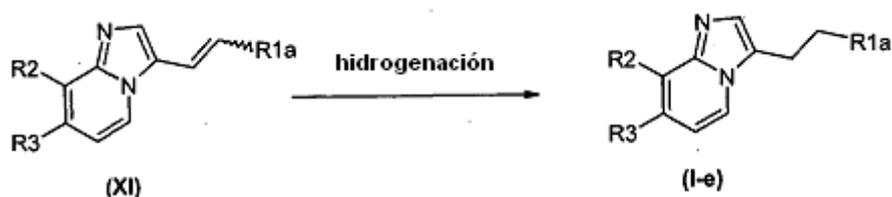
20

Procedimiento experimental 8

Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-e) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XI) en condiciones de reducción que son bien conocidas por los expertos en la materia. Esto se ilustra en el esquema de reacción (8) en el que todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I). La reacción se puede realizar, por ejemplo, en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo paladio sobre carbono activado, durante un periodo de tiempo que asegure la finalización de la reacción, por lo general a temperatura ambiente y 1 atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. R^{1a} es alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con trifluorometilo.

30

Esquema de Reacción 8



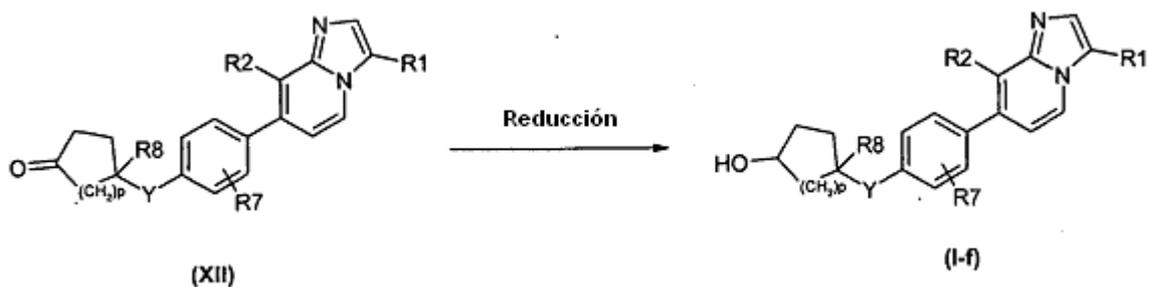
35

Procedimiento experimental 9

Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-f) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XII) en condiciones de reducción que son bien conocidas por los expertos en la materia. La reacción se ilustra en el esquema de reacción (9) en el que todos los sustituyentes se definen al igual que en la Fórmula (I). La reacción se puede realizar en presencia de, por ejemplo, borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol. La reacción se puede realizar a una temperatura adecuada, por lo general temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo adecuado que permita la finalización de la reacción. R⁸ y p son como se definen en un radical de Fórmula (k) en la definición de R⁶.

40

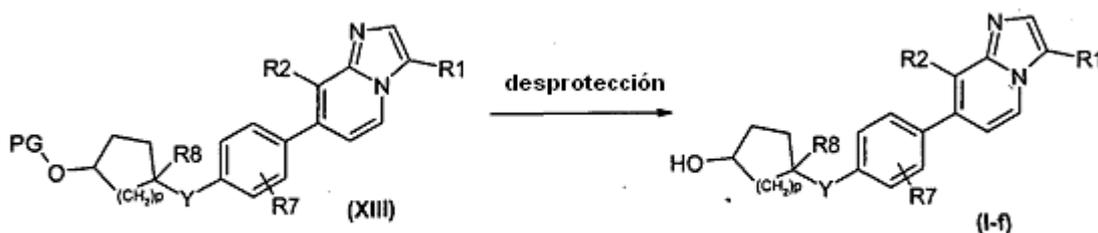
Esquema de Reacción 9



5 Procedimiento experimental 10

Como alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-f) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica por tratamiento de un compuesto intermedio de Fórmula (XIII) en condiciones de desprotección adecuadas. En el esquema de reacción (10), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I) y PG es un grupo protector adecuado para el grupo funcional alcohol, tal como por ejemplo trimetilsililo y terc-butildimetilsililo.

Esquema de Reacción 10



15 **PG = Grupo protector (es decir alquilsililéter)**

Procedimiento experimental 11

Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-g) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica mediante reacción de un compuesto organometálico de Fórmula (XIV) con un compuesto intermedio de Fórmula (XII) de acuerdo con el esquema de reacción (11). La reacción se puede realizar en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, THF, éter dietílico o dioxano. Por lo general, la mezcla se puede agitar de 1 hora a 48 horas a una temperatura entre 0-100 °C. En el esquema de reacción (11), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I).

Esquema de Reacción 11



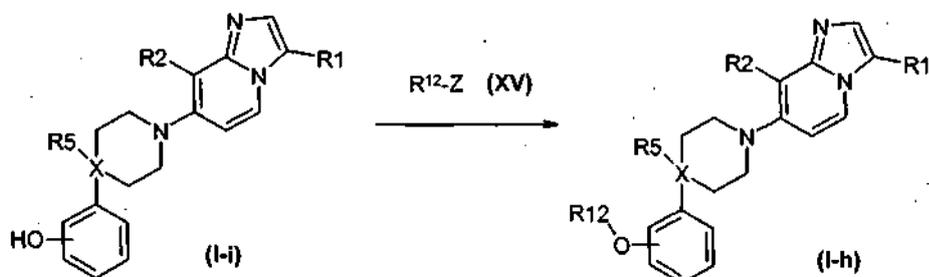
30 Procedimiento experimental 12

Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-h) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica por tratamiento de los compuestos finales de Fórmula (I-i) con un compuesto intermedio de Fórmula (XV). La reacción se puede realizar en un disolvente inerte tal como DMF, con un reactivo de alquilación tal como yodometano en presencia de una base tal como por ejemplo carbonato potásico en condiciones térmicas tales como radiación con microondas a 150 °C durante 10 min.

De forma análoga, los compuestos finales de Fórmula (I-h) se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento experimental (2). En el esquema de reacción (12), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I) y Z es un grupo saliente adecuado en reacciones de alquilación tal como por ejemplo halo, triflato, 4-metilfenilsulfonilo, metilsulfonilo y R¹² es alquilo C₁₋₃ o mono- o polihaloalquilo C₁₋₃.

5

Esquema de Reacción 12

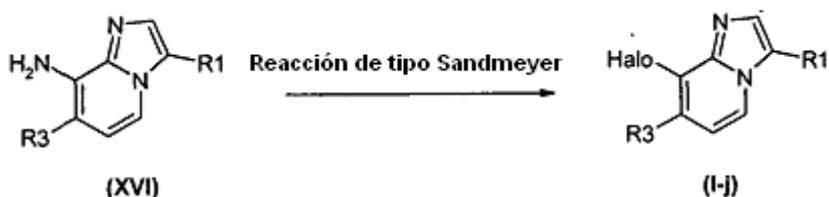


10 Procedimiento experimental 13

Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-j) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica a partir de los compuestos intermedios de Fórmula (XVI) a través de una reacción de tipo Sandmeyer aplicando métodos conocidos por la persona experta en la materia. En el esquema de reacción (13), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I) y halo- puede ser cloro-, bromo- o yodo-.

15

Esquema de Reacción 13



20

La transformación de los grupos funcionales presentes en los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) en otros grupos funcionales se puede realizar mediante métodos de síntesis bien conocidos por una persona con experiencia en la materia. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) que contienen un éster se pueden hidrolizar siguiendo procedimientos conocidos en la técnica.

25

B. Preparación de los compuestos intermedios

Procedimiento experimental 14

30

Los compuestos intermedios de Fórmula (II) en la que W representa halo, denominados por la presente (II-a), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XVII) con un agente de halogenación adecuado tal como, por ejemplo, oxiclورو de fósforo(V), 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, durante un periodo de tiempo adecuado que permita la finalización de la reacción, como por ejemplo 1 hora.

35

En el esquema de reacción (14), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I) y halo- puede ser cloro-, bromo- o yodo-.

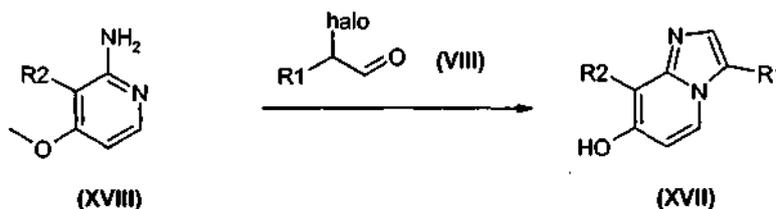
Esquema de Reacción 14



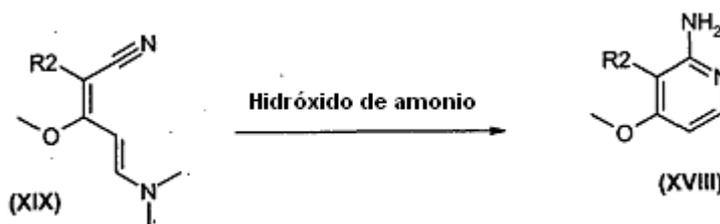
40

Procedimiento experimental 15

Los compuestos intermedios de Fórmula (XVII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XVIII) con un compuesto intermedio de Fórmula (VIII) de acuerdo con el esquema de reacción (15). Esta reacción se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, etanol en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción por ejemplo a 160 °C con radiación de microondas durante 45 minutos. En el esquema de reacción (15), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I).

Esquema de Reacción 15Procedimiento experimental 16

Los compuestos intermedios de Fórmula (XVIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XIX) con una fuente de amoníaco tal como por ejemplo hidróxido de amonio en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción por ejemplo a reflujo durante 3 horas. En el esquema de reacción (16), R^2 se define al igual que en la Fórmula (I).

Esquema de Reacción 16Procedimiento experimental 17

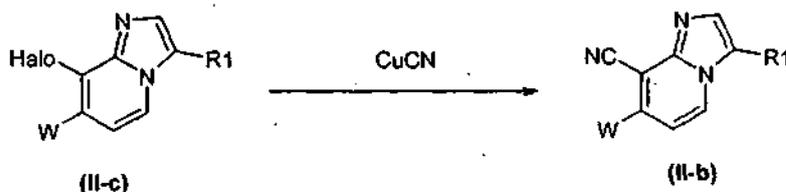
Los compuestos intermedios de Fórmula (XIX) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XX) con *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal de acuerdo con el esquema de reacción (17). Esta reacción se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, metanol en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas. En el esquema de reacción (17), R^2 se define al igual que en la Fórmula (I).

Esquema de Reacción 17

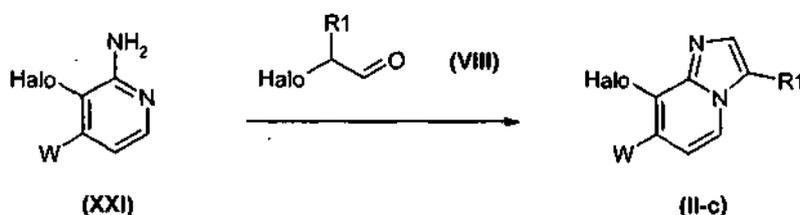
Los compuestos intermedios de Fórmula (XX) están disponibles en el mercado ($\text{R}^2 = \text{CN}$; C.A.S. 5515-16-2) o se pueden preparar siguiendo procedimientos de reacción conocidos por la persona con experiencia en la materia. De ese modo por ejemplo los compuestos intermedios de Fórmula (XX) en los que $\text{R}^2 = \text{halo}$, se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en *Chemische Berichte* (1976), 109 (8), 2908-13.

Procedimiento experimental 18

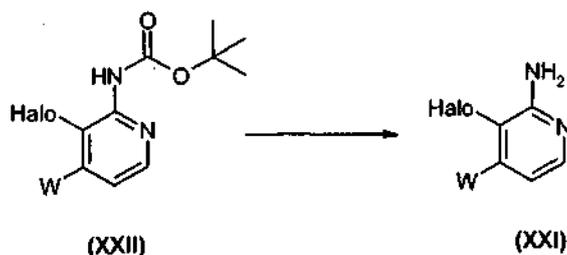
Los compuestos intermedios de Fórmula (II) en la que R^2 es ciano, denominados por la presente (II-b), se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica a partir de un compuesto intermedio de Fórmula (II) en la que R^2 es halo, denominado por la presente (II-c), por tratamiento con cianuro de cobre. Esta reacción se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo con radiación de microondas, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción por ejemplo a 160 °C durante 30 minutos. En el esquema de reacción (18), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I), halo- puede ser cloro-, bromo- o yodo- y W es como se define en la Fórmula (II).

Esquema de Reacción 18Procedimiento experimental 19

Los compuestos intermedios de Fórmula (II) en la que R^2 es halo, denominados por la presente (II-c) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XXI) con un compuesto intermedio de Fórmula (VIII) de acuerdo con el esquema de reacción (19). Esta reacción se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, etanol en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción por ejemplo a 150 °C con radiación de microondas durante 50 minutos. En el esquema de reacción (19), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I) y W se define al igual que en la Fórmula (II).

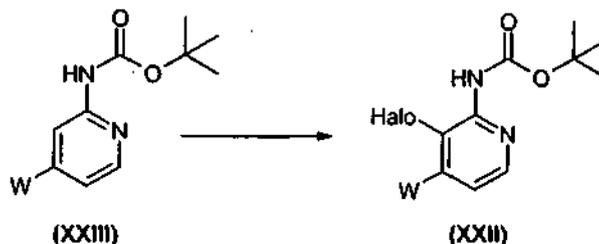
Esquema de Reacción 19Procedimiento experimental 20

Los compuestos intermedios de Fórmula (XXI) se pueden preparar por tratamiento de un compuesto intermedio de Fórmula (XXII) con un ácido tal como por ejemplo ácido trifluoroacético de acuerdo con el esquema de reacción (20). Esta reacción se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, DCM a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo que permita la finalización de la reacción como por ejemplo 2 horas. En el esquema de reacción (20), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I), halo- puede ser cloro-, bromo- o yodo- y W es como se define en la Fórmula (II).

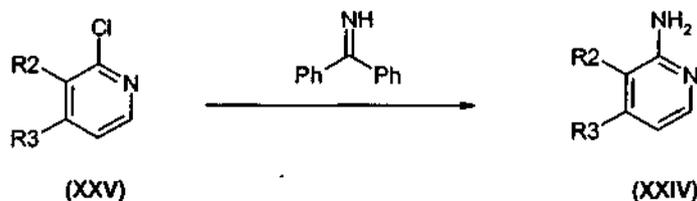
Esquema de Reacción 20

Procedimiento experimental 21

Los compuestos intermedios de Fórmula (XXII) se pueden preparar por reacción del compuesto intermedio de Fórmula (XXIII) con una base fuerte tal como por ejemplo butil litio y tratamiento adicional con un agente de halogenación tal como por ejemplo yodo de acuerdo con el esquema de reacción (21). Esta reacción se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, THF a baja temperatura tal como por ejemplo -78 °C durante un periodo de tiempo que permita la finalización de la reacción como por ejemplo 2 horas. En el esquema de reacción (21), halo- puede ser cloro-, bromo- o yodo- y W es como se define en la Fórmula (I).

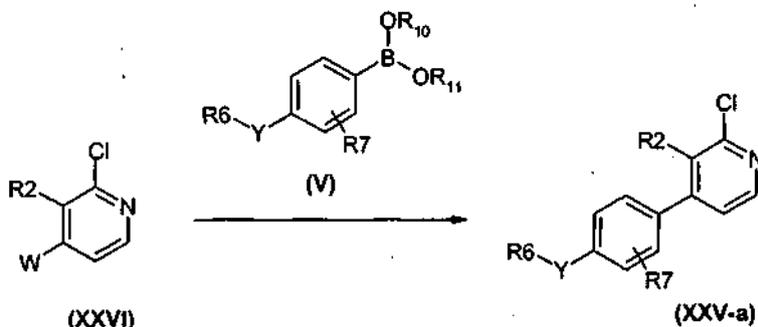
Esquema de Reacción 21Procedimiento experimental 22

Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (XXIV) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XXV) con difenilmetanimina de acuerdo con el esquema de reacción (22), una reacción que se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, *tert*-butóxido sódico, un catalizador a base de metal, de forma específica un catalizador de paladio, tal como acetato de paladio (II), y un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenil-fosfina] (BINAP), calentando durante un periodo de tiempo adecuado que permita la finalización de la reacción, por ejemplo a 100 °C durante 16 horas en un tubo cerrado herméticamente. En el esquema de reacción (22), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I).

Esquema de Reacción 22Procedimiento experimental 23

Los compuestos intermedios de Fórmula (XXV) en la que R³ es un radical de Fórmula (b) definido al igual que en la Fórmula (I), denominados por la presente (XXV-a), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XXVI) con un compuesto de Fórmula (V) de acuerdo con el esquema de reacción (23), 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, NaHCO₃ acuoso o Na₂CO₃, un catalizador de complejo de Pd tal como, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄ en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción a 150 °C con radiación de microondas, por ejemplo durante 10 minutos. En el esquema de reacción (23) todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I) y W es como se define en la Fórmula (II). R¹⁰ y R¹¹ son como se define en la Fórmula (V).

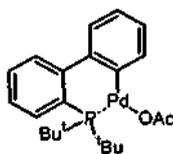
Esquema de Reacción 23



5 Procedimiento experimental 24

Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (XXV) en la que R³ es un radical de Fórmula (a) definido como en la Fórmula (I) en la que n es 0, denominados por la presente (XXV-b), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XXVI) con un compuesto de Fórmula (IV) de acuerdo con el

10 esquema de reacción (24), 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, K₃PO₄, un catalizador de



complejo de Pd tal como, por ejemplo, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción por ejemplo a 80 °C durante 12 horas. En el esquema de reacción (24), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I) y W es un grupo adecuado para acoplamiento mediado por Pd con aminas, tal como, por ejemplo, halo.

15

Como alternativa, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (XXV-b) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XXVI) 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, 1,2-dimetoxietano o acetonitrilo, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, Cs₂CO₃ o N,N-diisopropiletilamina, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción por ejemplo a 180 °C con radiación de microondas durante 45 minutos.

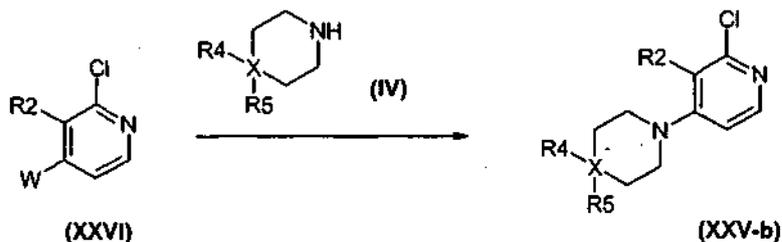
20

Como alternativa, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (XXV-b) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XXVI) con un compuesto de Fórmula (IV) de acuerdo con el esquema de reacción (24), una reacción que se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, *tert*-butóxido sódico, un catalizador a base de metal, de forma específica un catalizador de paladio, tal como acetato de paladio (II), y un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenil-fosfina] (BINAP), calentando durante un periodo de tiempo adecuado que permita la finalización de la reacción, por ejemplo a 100 °C durante 16 horas en un tubo cerrado herméticamente.

25

30

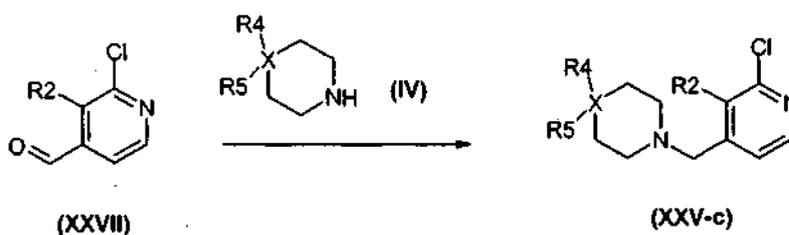
Esquema de Reacción 24



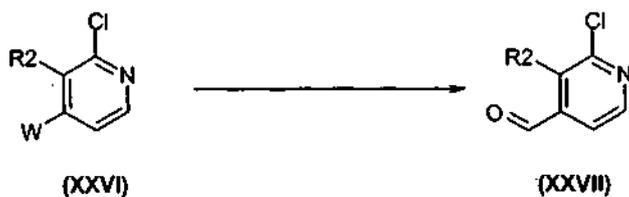
35

Procedimiento experimental 25

Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (XXV) en la que R^3 es un radical de Fórmula (a) definido como en la Fórmula (I) en la que n es 1, denominados por la presente (XXV-c) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XXVII) con un compuesto intermedio de Fórmula (IV) en condiciones de aminación reductora que son bien conocidas por los expertos en la materia. Esto se ilustra en el esquema de reacción (25) La reacción se puede realizar, por ejemplo, en presencia de triacetoxi-borohidruro sódico en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, 1,2-dicloroetano, a una temperatura adecuada, por lo general a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo adecuado que permita la finalización de la reacción. En el esquema de reacción (25) todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I).

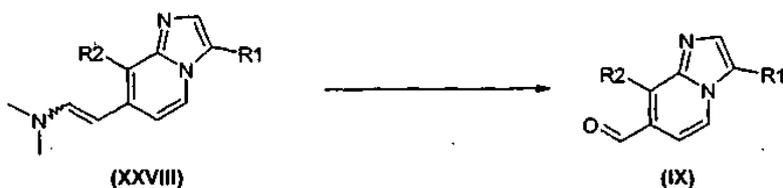
Esquema de Reacción 25

Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (XXVII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XXVI) usando condiciones que son bien conocidas por los expertos en la materia. Esto se ilustra en el esquema de reacción (26) en el que todas las variables se definen como se ha mencionado anteriormente en el presente documento. La reacción se puede realizar, por ejemplo, convirtiendo primero el haluro de arilo de Fórmula (XXVI), en la que W = halo, en un derivado de arilo metal, en la que W = metal; en los que el metal puede ser litio, magnesio, boro o zinc seguido de reacción con una fuente apropiada de carbonilo, tal como por ejemplo DMF. Los métodos de reacción para conseguir estas reacciones son bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen intercambio de halógeno-metal con un reactivo de Grignard tal como cloruro de isopropilmagnesio o con una base fuerte tal como por ejemplo BuLi en un disolvente inerte de reacción adecuado tal como THF, éter dietílico o tolueno, preferentemente THF a una temperatura entre -78 °C y temperatura ambiente, seguido de la reacción con una fuente de carbonilo tal como por ejemplo DMF a temperaturas entre -78 °C y 100 °C.

Esquema de Reacción 26Procedimiento experimental 27

Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (IX) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XXVIII) con al menos una cantidad estequiométrica de oxidante, en condiciones que son bien conocidas por los expertos en la materia. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte de reacción adecuado tal como por ejemplo THF en presencia de agua. Preferentemente, la reacción se realiza a una temperatura moderadamente elevada tal como por ejemplo de temperatura ambiente a 50 °C. La reacción continúa hasta que se completa sustancialmente lo que por lo general ocurre en aproximadamente 0,5 a 5 horas. Los oxidantes adecuados son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, peryodato sódico (NaIO_4). En el esquema de reacción (27) todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I).

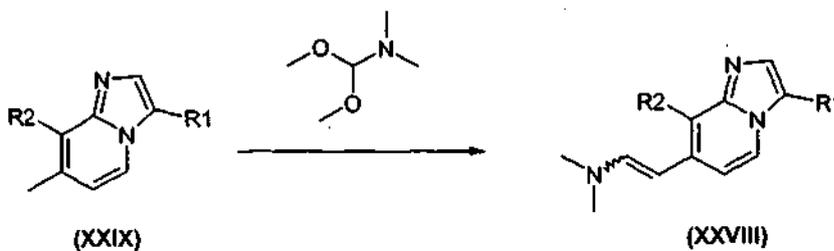
Esquema de Reacción 27

5 Procedimiento experimental 28

Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (XXVIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XXIX) con al menos una cantidad estequiométrica de dimetoximetil-dimetil-amina [C.A.S. 4637-24-5]. La reacción se realiza preferentemente en un disolvente inerte a la reacción tal como por ejemplo 1,4-dioxano a una temperatura moderadamente elevada tal como por ejemplo de aproximadamente 100 °C a 160 °C. Esto se ilustra en el esquema de reacción (28) en el que todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I).

15

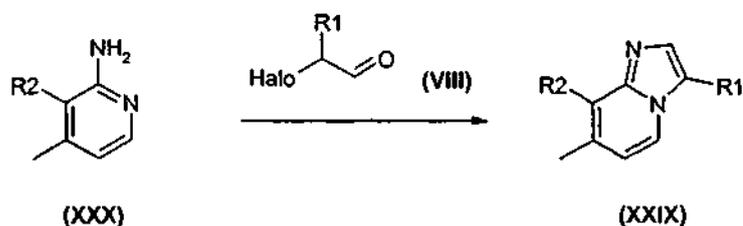
Esquema de Reacción 28

Procedimiento experimental 29

20 Los compuestos intermedios de Fórmula (XXIX), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XXX) con un compuesto intermedio de Fórmula (VIII) de acuerdo con el esquema de reacción (29). Esta reacción se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, etanol en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción por ejemplo a 160 °C con radiación de microondas durante 45 minutos. En el esquema de reacción (29), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I).

25

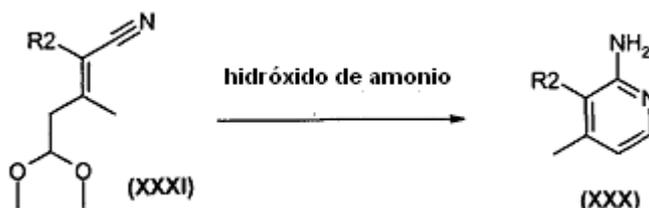
Esquema de Reacción 29



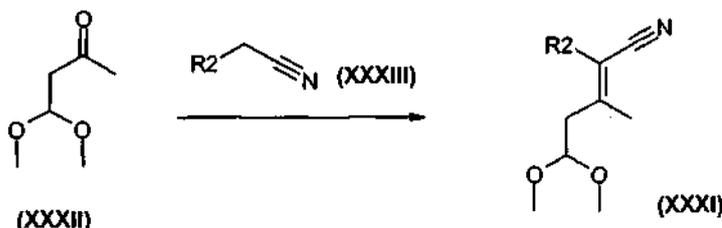
30

Procedimiento experimental 30

35 Los compuestos intermedios de Fórmula (XXX) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XXXI) con una fuente de amoníaco tal como por ejemplo hidróxido de amonio en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción a reflujo durante 3 horas. En el esquema de reacción (30), R² se define al igual que en la Fórmula (I).

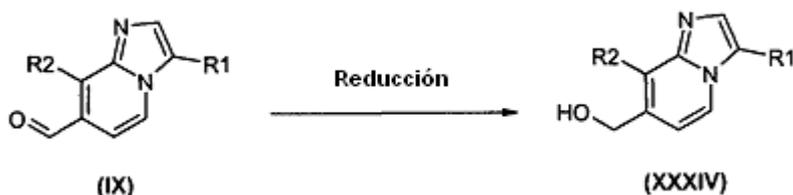
Esquema de Reacción 305 Procedimiento experimental 31

Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (XXXI) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XXXII) con un compuesto intermedio de Fórmula (XXXIII) en condiciones de Knoevenagel que son bien conocidas por los expertos en la materia. Esto se ilustra en el esquema de reacción 31 en el que todas las variables se definen como se ha mencionado anteriormente en el presente documento.

10 Esquema de Reacción 3115 Procedimiento experimental 32

Los compuestos intermedios de Fórmula (XXXIV) se pueden preparar por reducción del grupo funcional carbonilo presente en el compuesto intermedio de Fórmula (IX) en condiciones de reducción que son bien conocidas por los expertos en la materia. Esto se ilustra en el esquema de reacción (32) en el que todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I). La reacción se puede realizar, por ejemplo, en presencia de triacetoxi borohidruro sódico en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, dicloroetano, a una temperatura adecuada, por lo general a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo adecuado que permita la finalización de la reacción.

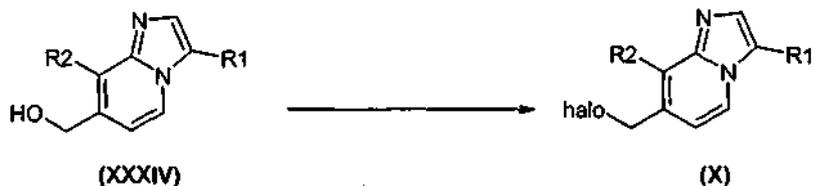
25

Esquema de Reacción 3230 Procedimiento experimental 33

Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (X) se pueden preparar a partir de un compuesto intermedio de Fórmula (XXXIV) por conversión del grupo hidroxilo presente en la estructura en un halógeno en condiciones de reacción que son bien conocidas por los expertos en la materia. Esto se ilustra en el esquema de reacción (33) en el que todas las variables se definen como se ha mencionado anteriormente en el presente documento y halo es cloro, bromo o yodo. La reacción se puede realizar, por ejemplo, en presencia de un reactivo de halogenación tal como por ejemplo P(O)Br₃ en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, DCM o DMF o mezclas de ambos, a una temperatura adecuada, por lo general a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo adecuado que permita la finalización de la reacción.

40

Esquema de Reacción 33

5 Procedimiento experimental 34

Los compuestos intermedios de Fórmula (XXXV) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XXVI), en la que R² es halo y W es yodo, denominados por la presente (XXVI-a), con hidróxido de amonio de acuerdo con el esquema de reacción (34). Esta reacción se realiza en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción por ejemplo a 130 °C durante 12 horas en un recipiente cerrado herméticamente.

Esquema de Reacción 34

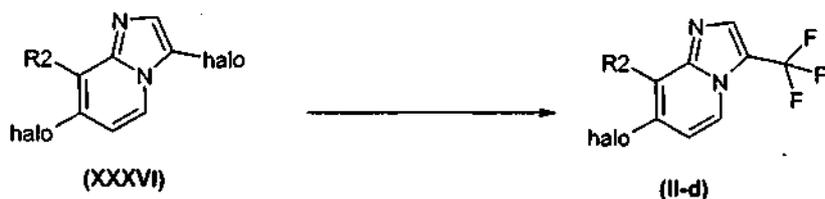


15

Procedimiento experimental 35

Los compuestos intermedios de Fórmula (II) en la que R¹ es trifluorometilo y W es halo, denominados por la presente (II-d) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XXXVI) con un agente de trifluorometilación adecuado, tal como por ejemplo éster de metilo del ácido fluorosulfonil(difluoro)acético, de acuerdo con el esquema de reacción (35). Esta reacción se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como por ejemplo, yoduro de cobre, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción por ejemplo a 160 °C con radiación de microondas durante 45 minutos. En el esquema de reacción (35), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I).

Esquema de Reacción 35



30

Procedimiento experimental 36

Los compuestos intermedios de Fórmula (XXXVI) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XXXVII) con un reactivo de halogenación adecuado tal como, por ejemplo, *N*-yodosuccinimida de acuerdo con el esquema de reacción (36). Esta reacción se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo agitando la mezcla por ejemplo a temperatura ambiente durante 3 horas. En el esquema de reacción (36), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I).

40

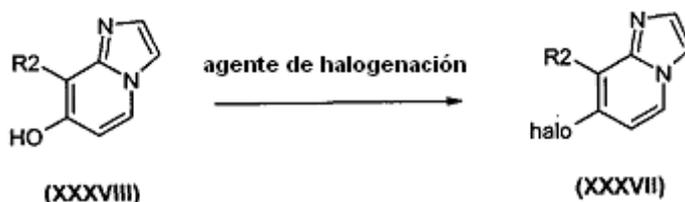
Esquema de Reacción 36



Procedimiento experimental 37

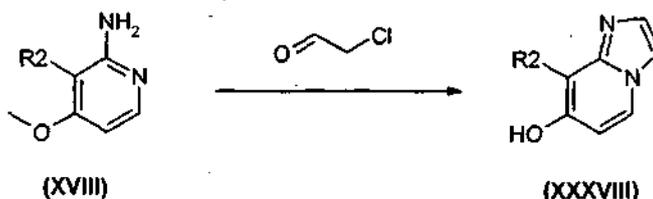
5 Los compuestos intermedios de Fórmula (XXXVII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XXXVIII) con un agente de halogenación adecuado tal como, por ejemplo, oxiclورو de fósforo(V), una reacción que se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, DMF, a una temperatura moderadamente elevada tal como, por ejemplo, 110 °C, durante un periodo de tiempo adecuado que permita la finalización de la reacción, como por ejemplo 1 hora. En el esquema de reacción (37), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I) y halo- puede ser cloro-, bromo- o yodo-.

Esquema de Reacción 37



15 Los compuestos intermedios de Fórmula (XXXVIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XVIII) con cloroacetaldehído de acuerdo con el esquema de reacción (38). Esta reacción se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, etanol en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción por ejemplo a 160 °C con radiación de microondas durante 45 minutos. En el esquema de reacción (38), R² se define al igual que en la Fórmula (I).

Esquema de Reacción 38



Procedimiento experimental 39

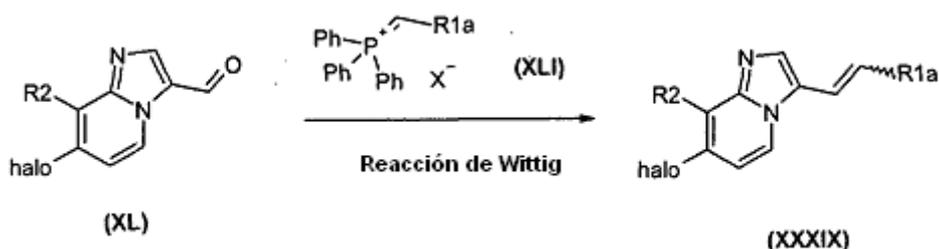
30 Los compuestos intermedios de Fórmula (XI) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XXXIX) como se ha definido en los procedimientos experimentales 2 y 3. Todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I) y halo- puede ser cloro-, bromo- o yodo- y R^{1a} es alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con trifluorometilo.

Esquema de Reacción 39



Procedimiento experimental 40

Los compuestos intermedios de Fórmula (XXXIX) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XL) con el compuesto intermedio de Fórmula (XLI) en condiciones de reacción de Wittig convencionales. Esta reacción se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, THF a una temperatura entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y temperatura ambiente en presencia de un reactivo de tipo Wittig de fórmula (XLI), por ejemplo preparado *in situ* a partir de haluro de alquiltrifenilfosfonio y una base tal como por ejemplo bis(trimetilsilil)amida de litio durante un periodo de tiempo adecuado que permita la finalización de la reacción, tal como por ejemplo 1 hora. En el esquema de reacción (40), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I) y halo- puede ser cloro-, bromo- o yodo- y R^{1a} es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con trifluorometilo.

Esquema de Reacción 40

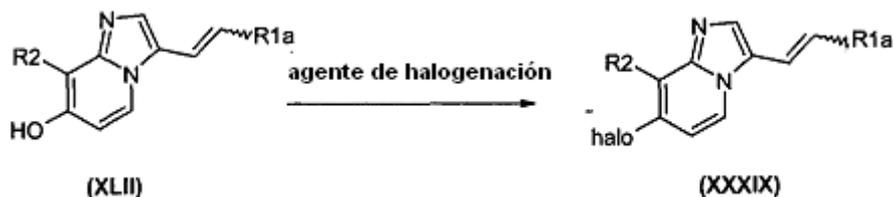
15 Procedimiento experimental 41

Los compuestos intermedios de Fórmula (XL) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XXXVII) en condiciones de reacción de Vilsmeier-Haack convencionales tales como, por ejemplo, DMF y cloruro de fosforilo (POCl_3) de temperatura ambiente a $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ con calentamiento térmico clásico o con radiación de microondas, durante un periodo de tiempo adecuado que permita la finalización de la reacción, como por ejemplo 1 hora. En el esquema de reacción (41), R^2 se define al igual que en la Fórmula (I) y halo- puede ser cloro-, bromo- o yodo-.

Esquema de Reacción 41

30 Procedimiento experimental 42

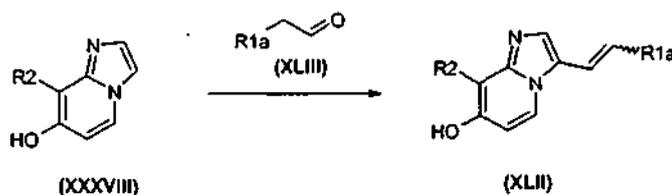
Como alternativa, los compuestos intermedios de Fórmula (XXXIX) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XLII) con un agente de halogenación adecuado tal como, por ejemplo, oxiclورو de fósforo(V). Esta reacción se realiza a una temperatura moderadamente elevada tal como, por ejemplo, $130\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 minutos con radiación de microondas. En el esquema de reacción (42), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I) y halo- puede ser cloro-, bromo- o yodo- y R^{1a} es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con trifluorometilo.

Esquema de Reacción 42

40

Procedimiento experimental 43

Los compuestos intermedios de Fórmula (XLII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XXXVIII) con un aldehído de Fórmula (XLIII) de acuerdo con el esquema de reacción (43). La reacción se realiza en medio ácido tal como por ejemplo medio de ácido acético, a una temperatura moderadamente elevada, como por ejemplo 155 °C, con radiación de microondas durante un periodo de tiempo adecuado, como por ejemplo 1 h. En el esquema de reacción (43), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I) y R^{1a} es alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con trifluorometilo.

Esquema de Reacción 43Procedimiento experimental 44

Los compuestos intermedios de Fórmula (III) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (IV) con (bromometil)trifluoroborato potásico de acuerdo con el esquema de reacción (44). Esta reacción se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentamiento de la mezcla de reacción por ejemplo a 80 °C durante 2 horas. En el esquema de reacción (44), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I).

Esquema de Reacción 44Procedimiento experimental 45

Los compuestos intermedios de Fórmula (IV) se pueden preparar mediante desprotección del átomo de nitrógeno en un compuesto intermedio compuesto de fórmula (XLIV), en la que Q representa un grupo protector adecuado para el átomo de nitrógeno de un derivado, tal como por ejemplo terc-butoxicarbonilo, etoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo y metilo, de acuerdo con el esquema de reacción (45) aplicando procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, cuando Q representa bencilo, entonces la reacción de desprotección se puede realizar en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, es decir metanol, y que 1,4 ciclohexadieno, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbono, a una temperatura moderadamente elevada tal como, por ejemplo, 100 °C en un recipiente cerrado herméticamente. Como alternativa, cuando Q representa un grupo alquilocarbonilo, la reacción de desprotección se puede realizar por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico, en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como por ejemplo 1,4-dioxano a una temperatura moderadamente elevada, tal como por ejemplo temperaturas de reflujo. En el esquema de reacción (45), todas las variables se definen al igual que en la fórmula (I).

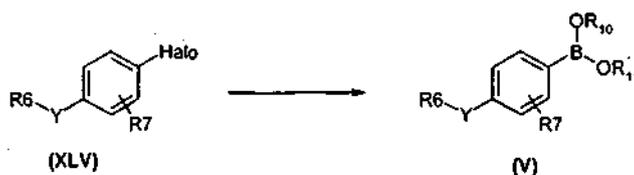
Esquema de Reacción 45Procedimiento experimental 46

Los compuestos intermedios de Fórmula (V) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica mediante reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (XLV) con una fuente de boro adecuada tal como, por ejemplo, bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador de paladio tal como, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, diclorometano, en

presencia de una sala adecuada tal como, por ejemplo, acetato potásico a temperatura moderadamente elevada tal como, por ejemplo, 110 °C, durante, por ejemplo, 16 horas.

Además, los compuestos de Fórmula (V) se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula (XLV) mediante procedimientos conocidos en la técnica de intercambio de halógeno-metal y posterior reacción con una fuente de boro adecuada. De ese modo, por ejemplo, la reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (XLV) con un compuesto de organolitio tal como, por ejemplo, n-butil litio a una temperatura moderadamente baja tal como, por ejemplo, -40 °C en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, THF seguido de la reacción posterior con una fuente de boro apropiada tal como, por ejemplo, trimetoxiborano. En el esquema de reacción (46), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I) y R¹⁰ y R¹¹ se definen al igual que en la Fórmula (V).

Esquema de Reacción 46



15

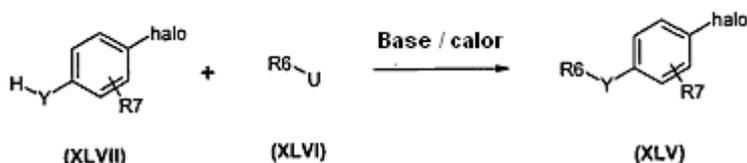
Procedimiento experimental 47

Los compuestos intermedios de Fórmula (XLV) se pueden preparar mediante sustitución nucleófila con procedimientos conocidos en la técnica mediante reacción de un compuesto intermedio halogenado de Fórmula (XLVI) con un compuesto intermedio adecuado de Fórmula (XLVII) de acuerdo con el esquema de reacción (47). Esta reacción se realiza en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidruro sódico en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, DMF, a temperatura moderadamente elevada tal como, por ejemplo, 180 °C, ya sea bajo calentamiento clásico o con radiación de microondas, durante un periodo de tiempo adecuado para asegurar la finalización de la reacción. En el esquema de reacción (47), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I), halo puede ser cloro, bromo o yodo y U es un grupo saliente adecuado en reacciones de sustitución nucleófila tales como un halógeno o nitro.

20

25

Esquema de Reacción 47



30

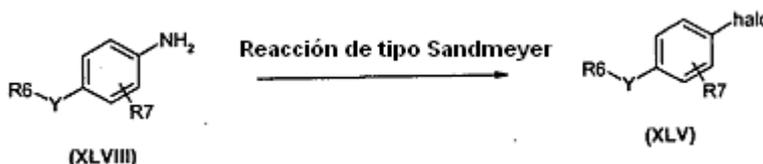
Procedimiento experimental 48

Además, los compuestos de Fórmula (XLV) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica a partir de los concursos intermedios de tipo anilina de Fórmula (XLVIII) mediante una reacción de tipo Sandmeyer siguiendo las condiciones de reacción bien conocidas por la persona con experiencia en la materia. En el esquema de reacción (48), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I), halo puede ser cloro, bromo o yodo.

35

40

Esquema de Reacción 48

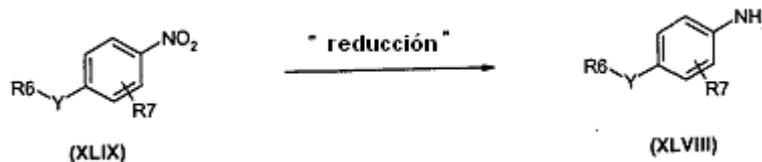


Procedimiento experimental 49

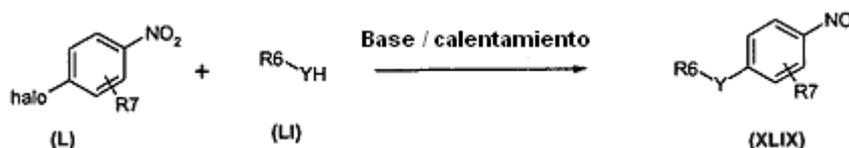
Los compuestos intermedios de Fórmula (XLVIII) se pueden preparar a partir de los compuestos intermedios de nitro de Fórmula (XLIX) por reducción del grupo nitro con respecto al grupo funcional amino mediante procedimientos conocidos en la técnica, tales como hidrogenación catalítica o el uso de dihidrato de cloruro de estaño(II) como un agente reductor. En el esquema de reacción (49), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I).

45

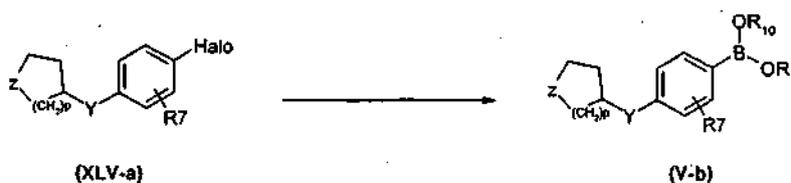
Esquema de Reacción 49

5 Procedimiento experimental 50

Los compuestos intermedios de Fórmula (XLIX) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica mediante reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (L) con un compuesto intermedio adecuado de Fórmula (LI) de acuerdo con el esquema de reacción (50), una reacción que se realiza en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de cesio en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, calentando a una temperatura apropiada y durante un periodo de tiempo adecuado que permita la finalización de la reacción, ya sea con calentamiento tradicional o con radiación de microondas. En el esquema de reacción (50), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I) e Y es O o NH.

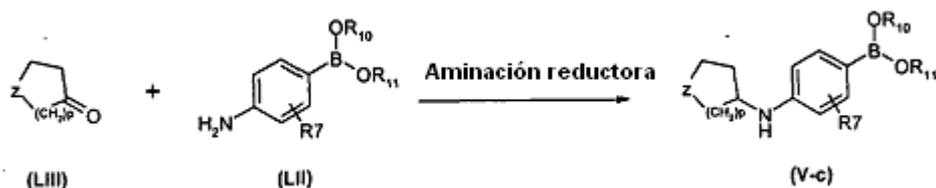
15 Esquema de Reacción 5020 Procedimiento experimental 51

Los compuestos intermedios de Fórmula (V) en la que R⁶ es un radical cíclico de Fórmula (k), denominados por la presente (V-b) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica mediante reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (XLV) en la que R⁶ es un radical cíclico de fórmula (k), denominados por la presente (XLV-a) con una fuente de boro adecuada de acuerdo con el esquema de reacción (51), una reacción que se realiza siguiendo condiciones conocidas en la técnica tales como las que se han mencionado anteriormente en el esquema de reacción (46).

30 Esquema de Reacción 5135 Procedimiento experimental 52

Además, los compuestos de Fórmula (V), en la que R⁶ es un radical cíclico de Fórmula (k) e Y es NH denominados por la presente (V-c) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (LII) con un derivado de cetona cíclica de Fórmula (LIII) en condiciones de aminación reductora que son bien conocidas por los expertos en la materia, de acuerdo con el esquema de reacción (52), una reacción que se realiza usando un agente reductor tal como por ejemplo, triacetoxi borohidruro sódico en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como por ejemplo 1,2-dicloroetano, a una temperatura adecuada, por lo general temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo adecuado que permita la finalización de la reacción. En el esquema de reacción (52) todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I) y R¹⁰ y R¹¹ se definen al igual que en la Fórmula (V).

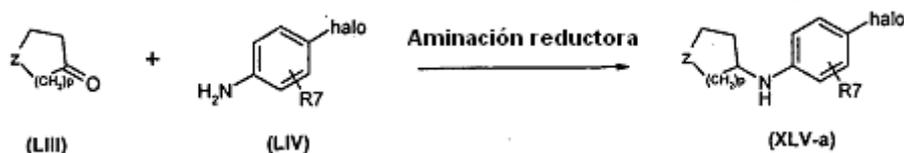
Esquema de Reacción 52



5 Procedimiento experimental 53

Los compuestos intermedios de Fórmula (XLV) en la que R⁶ es un radical cíclico de fórmula (k) e Y es NH, denominados por la presente (XLV-a) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica mediante reacción de un compuesto intermedio de anilina de Fórmula (LIV) con un derivado de cetona cíclica de Fórmula (LIII), en condiciones de aminación reductora que son bien conocidas por los expertos en la materia, de acuerdo con el esquema de reacción (53), una reacción que se realiza usando un agente reductor tal como por ejemplo, triacetoxi borohidruro sódico en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como por ejemplo 1,2-dicloroetano, a una temperatura adecuada, por lo general temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo adecuado que permita la finalización de la reacción. En el esquema de reacción (53), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I), R¹⁰ y R¹¹ se definen al igual que en la Fórmula (V) y halo- puede ser cloro-, bromo- o yodo-

Esquema de Reacción 53

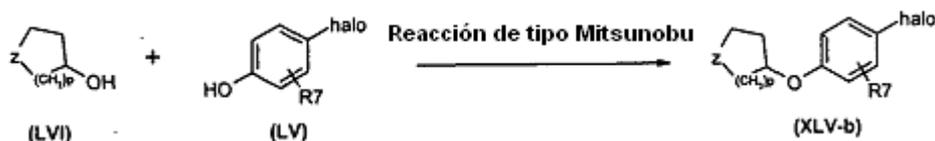


20

Procedimiento experimental 54

Los compuestos intermedios de Fórmula (XLV) en los que R⁶ es un radical cíclico de fórmula (k) e Y es O, denominados por la presente (XLV-b) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica mediante reacción de un compuesto intermedio de fenol de Fórmula (LV) con un alcohol cíclico de Fórmula (LVI) de acuerdo con el esquema de reacción (54), una reacción que se realiza en presencia de una fosfina, tal como por ejemplo trifetilfosfina y un agente de acoplamiento adecuado para acoplamientos de tipo Mitsunobu, tal como por ejemplo azadicarboxilato de di-*tert*-butilo en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, diclorometano, a una temperatura moderadamente baja tal como, por ejemplo, 25 °C por ejemplo 2 horas. En el esquema de reacción (54), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I) y halo- puede ser cloro-, bromo- o yodo-

Esquema de Reacción 54



35

Procedimiento experimental 55

Los compuestos intermedios de Fórmula (VIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XLII) con un agente de halogenación tal como, por ejemplo, bromo a una temperatura moderadamente baja tal como, por ejemplo, 0 °C en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano. En el esquema de reacción (55), todas las variables se definen al igual que en la Fórmula (I).

40

Esquema de Reacción 55



5 Los materiales de partida de acuerdo con las Fórmulas (V-a), (XIV), (XV), (XXIII), (XXVI), (XXXII), (XXXIII), (XLII), (XLIII), (XLIV), (XLVI), (L), (LI), (LII), (LIII), (LIV), (LV) y (LVI) son compuestos que están disponibles en el mercado o que se pueden preparar de acuerdo con procedimientos de reacción convencionales por lo general conocidos por los expertos en la materia.

10 De ese modo los compuestos intermedios de Fórmula (IV) se pueden preparar al igual que como se describe por ejemplo en *Organic Letters* 2007, 9 (8), 1505; *Tetrahedron Letters* 2000, 41 (46), 8853; *Toso Kenkyu Hokoku* 1999, 43, 37, o están disponibles en el mercado.

15 De ese modo los compuestos intermedios de Fórmula (VIII) se pueden preparar al igual que como se describe por ejemplo en *J. Org. Chem.* 1966, 31, o están disponibles en el mercado.

De ese modo los compuestos intermedios de Fórmula (XIX) se pueden preparar al igual que como se describe por ejemplo en *Synthesis* (1984), (9), 768-70; *Heterocycles* 1986, 24 (8), 2111 o están disponibles en el mercado.

20 De ese modo los compuestos intermedios de Fórmula (XXIII) se pueden preparar al igual que como se describe por ejemplo en el documento WO 2008051197 A2 o están disponibles en el mercado.

25 De ese modo los compuestos intermedios de Fórmula (XLII) se pueden preparar al igual que como se describe por ejemplo en *Journal of the American Chemical Society* 1987, 109 (25), 7714 y *Synthetic Communications* 2007, 37 (4), 599-605.

30 Por lo tanto, los compuestos intermedios de Fórmula, (LIII), (LIV), (LV) y (LVI) se pueden preparar siguiendo procedimientos conocidos generalmente por las personas con experiencia en la materia, por ejemplo se pueden preparar de ese modo al igual que se describe en el documento WO 2003029209-A2. Además algunos de estos compuestos intermedios están disponibles en el mercado.

Farmacología

35 Los compuestos proporcionados en la presente invención son moduladores alostéricos positivos de receptores de glutamato metabotrópicos, en particular son moduladores alostéricos positivos de mGluR2. No parece que los compuestos de la presente invención se unan al sitio de reconocimiento de glutamato, el sitio del ligando ortostérico, sino en su lugar a un sitio alostérico dentro de la región de las membranas siete del receptor. En presencia de glutamato o un agonista de mGluR2, los compuestos de la presente invención aumentan la respuesta a mGluR2. Se espera que los compuestos proporcionados en la presente invención tengan su efecto en mGluR2 en virtud de su capacidad para aumentar la respuesta de los receptores de este tipo a glutamato o agonistas de mGluR2, aumentando la respuesta del receptor. Por lo tanto, la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la presente invención para su uso como una medicina, así como al uso de un compuesto de acuerdo con la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir, en particular tratar, una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR2, en particular moduladores alostéricos positivos de los mismos. La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la presente invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir, en particular tratar, una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR2, en particular moduladores alostéricos positivos de los mismos. La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la presente invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para tratar o prevenir, en particular tratar, una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR2, en particular moduladores alostéricos positivos de los mismos.

60 Además, 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 la preparación de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar reducir el riesgo de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados a la disfunción del glutamato en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos positivos de mGluR2.

Aunque se menciona que la invención se refiere al el uso de un compuesto o composición de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento por ejemplo para el tratamiento de un mamífero, se entiende que un uso de este tipo se debe interpretar en ciertas jurisdicciones como un método por ejemplo para el tratamiento de un mamífero, que comprende administrar a un mamífero con necesidad de, por ejemplo un tratamiento de este tipo, una cantidad eficaz de un compuesto o composición de acuerdo con la invención.

En particular, los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados a disfunción del glutamato incluyen uno o múltiples de los siguientes trastornos o enfermedades: trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como, por ejemplo, déficit cerebral posterior a una intervención quirúrgica e injerto de derivación cardiaca, apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneal, hipoxia perinatal, paro cardiaco, lesión neuronal por hipoglucemia, demencia (incluida la demencia inducida por SIDA), enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos, espasmos musculares y trastornos asociados a la espasticidad muscular, incluidos temblores, epilepsia, convulsiones, migraña (incluyendo cefaleas con migraña), incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, abstinencia de sustancias (incluyendo sustancias tales como, por ejemplo, opiáceos, nicotina, productos del tabaco, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (incluyendo trastorno por ansiedad generalizada, trastorno por pánico y trastorno obsesivo compulsivo), trastornos del estado de ánimo (incluyendo depresión, manía, trastornos bipolares), neuralgia del trigémino, pérdida de audición, acúfenos, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, dolor (incluyendo estados agudos y crónicos, dolor intenso, dolor intratable, dolor neuropático y dolor postraumático), disquinesia tardía, trastornos del sueño (incluyendo narcolepsia), trastorno por déficit de atención/hiperactividad y trastornos de la conducta.

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

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

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

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

Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con sustancias seleccionado entre el grupo de abuso de alcohol, dependencia de alcohol, abstinencia de alcohol, delirio por abstinencia de alcohol, trastorno psicótico inducido por alcohol, dependencia de anfetaminas, abstinencia de anfetaminas, 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 alimentario seleccionado entre el grupo de anorexia nerviosa y bulimia nerviosa.

Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno del estado de ánimo seleccionado entre el grupo de trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo principal 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 entre el 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 conciencia, espasmos infantiles, epilepsia parcial continua, y otras formas de epilepsia.

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

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

De los trastornos mencionados anteriormente, el tratamiento de ansiedad, esquizofrenia, migraña, depresión, y epilepsia es importante en particular.

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

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

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

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con uno o más fármacos distintos en el tratamiento, prevención, control, mejoría o reducción del riesgo de enfermedades o trastornos para los que pueden tener utilidad los compuestos de Fórmula (I) o los otros fármacos, donde la combinación de los fármacos conjuntamente es más segura o más eficaz que cualquiera de los medicamentos 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 farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo.

Una cantidad diaria eficaz puede variar de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal.

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

Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se combina de forma íntima en una mezcla una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal, como ingrediente activo, con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, vehículo o diluyente que puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Las presentes composiciones farmacéuticas son deseables en una forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para administración por vía oral, rectal, percutánea, por inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como, por ejemplo, almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad de administración, es preferente la administración oral, y los comprimidos y las cápsulas representan las formas de dosificación unitaria más ventajosas en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en su mayor parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Se pueden preparar, por ejemplo, soluciones inyectables en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de soluciones salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones apropiadas para la administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas formas, por ejemplo, como un parche transdérmico, como un producto de administración inmediata, como una pomada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. Forma de dosificación unitaria, como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el

efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos con ranuras o revestidos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y los múltiples segregados de los mismos.

5 La dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto de fórmula (I) particular usado, del trastorno particular que se esté tratando, de la gravedad del trastorno que se esté tratando, de la edad, peso, sexo, grado del trastorno y estado físico general del paciente en particular así como de la restante medicación que pueda estar tomando el individuo, como conocen bien los expertos en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede disminuir o aumentar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

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

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

35 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención.

Química

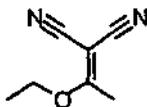
40 En los siguientes Ejemplos se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de la presente invención. A menos que se indique de otro modo, todos los materiales de partida se obtuvieron a partir de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

45 En lo sucesivo en el presente documento, "THF" significa tetrahidrofurano; "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida; "EtOAc" significa acetato de etilo; "DCM" significa diclorometano; "BINAP" significa 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenil-fosfina]; "DBU" significa 1,8-diaza-7-biciclo[5.4.0]undeceno; "NH₄OH" significa hidróxido de amonio; "NaHCO₃" significa hidrogenocarbonato sódico; "Et₂O" significa éter dietílico; "MgSO₄" significa sulfato de magnesio; "EtOH" significa etanol; "Na₂SO₄" significa sulfato sódico; "CH₃CN" significa acetonitrilo; "NaH" significa hidruro sódico; "MeOH" significa metanol; "NH₃" significa amoniaco; "Na₂S₂O₃" significa tiosulfato sódico; "AcOH" significa ácido acético; "Et₃N" significa trietilamina; "NH₄Cl" significa cloruro de amonio; "K₂CO₃" significa carbonato potásico; "Pd(PPh₃)₄" significa tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0); "t.a." significa temperatura ambiente

50 Se realizaron reacciones asistidas por microondas en un reactor en modo individual: reactor de microondas Initiator™ Sixty EXP (Biotage AB), o en un reactor multimodo: MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.).

55 Descripción 1

2-(1-Etoxi-etiliden)-malononitrilo (D1)



60 Una mezcla de malononitrilo (17 g, 257,57 mmol) y ortoacetato de trietilo (45,95 g, 283,25 mmol) se calentó a 95 °C durante 1,5 h. A continuación la mezcla se evaporó al vacío para dar un sólido que se retiró por filtración para

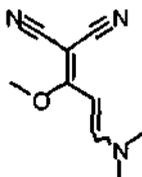
proporcionar el compuesto D1 (34 g, 99 %) en forma de un sólido de color amarillo. Este compuesto se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

El compuesto D1 también está disponible en el mercado como CAS: 5417-82-3.

5

Descripción 2

2-(3-Dimetilamino-1-metoxi-allyliden)-malononitrilo (D2)



10

A una mezcla de D1 (34 g, 250 mmol) en metanol (300 ml) se añadió *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (44,68 g, 375 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después del enfriamiento precipitó un sólido de color rojo oscuro. El sólido se retiró por filtración, se lavó con metanol frío y se secó al vacío para proporcionar el compuesto D2 (16,2 g, 38 %) en forma de un sólido de color rojo.

15

LCMS: PM (teór): 177; [MH⁺]: 178; TA (min): 2,25.

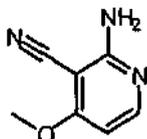
El compuesto D2 también está disponible en el mercado como CAS: 95689-38-6.

20

Descripción 3

2-Amino-4-metoxi-nicotinonitrilo (D3)

25



Una mezcla de D2 (16 g, 90,39 mmol) en NH₄OH (100 ml, 30 % en agua) se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar en un baño de hielo precipitó un sólido de color amarillo. El sólido se retiró por filtración, se lavó con isopropanol frío y se secó al vacío para proporcionar el compuesto D3 (10 g, 76 %) en forma de un sólido de color blanco.

30

LCMS: PM (teór): 149; [MH⁺]: 150; TA (min): 0,41.

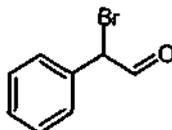
El compuesto D3 también está disponible en el mercado como CAS: 98651-70-8.

35

Descripción 4

Bromo-fenil-acetaldehído (D4)

40



A una solución de fenilacetaldehído (4,03 g, 33,5 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) enfriado a 0 °C, se añadió bromo (1,80 ml, 35 mmol) gota a gota durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 0 °C durante 10 min, se permitió que se calentara a temperatura ambiente y a continuación se agitó adicionalmente durante 10 min. Esta mezcla que contenía el compuesto D4 (se supuso que el rendimiento era cuantitativo) se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

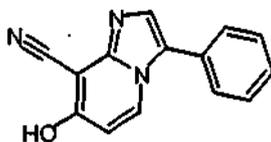
45

El compuesto D4 también se puede preparar como se describe en: Bulletin of the Korean Chemical Society 1995, 16 (4), 371-374.

Descripción 5

5

[7-Hidroxi-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (D5)



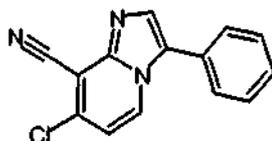
10 Una mezcla de los compuestos D3 (2 g, 13,41 mmol) y D4 (6,69 g, 33,5 mmol) en EtOH (10 ml) se sometió a calentamiento con microondas a 160 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con DCM, haciendo que precipitara un sólido. El sólido obtenido se retiró por filtración, se lavó minuciosamente con DCM y se secó al vacío para producir el compuesto D5 (2,65 g, 84 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

15

LCMS: PM (teór): 235; [MH⁺]: 236; TA (min): 1,63 (Método 21).

Descripción 6

20 7-Cloro-3-fenil-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (D6)



25 Una mezcla del compuesto D5 (2,3 g, 9,77 mmol) y oxiclورو de fósforo(V) (50 ml) se calentó a 120 °C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo obtenido de ese modo se vertió con cuidado en una mezcla de hielo picado y NaHCO₃ (solución acuosa sat.). A continuación se añadió EtOAc y la mezcla se agitó durante 2 h. hasta que se había producido la hidrólisis completa del oxiclورو de fósforo restante. La fase orgánica se separó a continuación, se lavó con solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó al vacío para dar un residuo que forma un precipitado después de la adición de Et₂O. El sólido se retiró por filtración y se secó al vacío para producir el compuesto D6 (0,82 g, 33 %) en forma de un sólido de color amarillo.

30

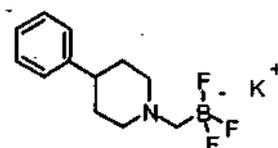
LCMS: PM (teór): 253; [MH⁺]: 254; TA (min): 3,44 (Método 1).

35 PF: se descompone.

Descripción 7

40

(Fenilpiperidilmetil)trifluoroborato potásico (D7)

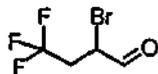


45 A una solución de (bromometil)trifluoroborato potásico (0,1 g, 0,5 mmol) en CH₃CN (1 ml) se añadió 4-fenilpiperidina (0,241 g, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se evaporó al vacío para dar un residuo que precipitó después de tratamiento con Et₂O. El sólido se retiró por filtración y se secó al vacío para producir el compuesto D7 (0,108 g, 89 %).

LCMS: PM (teór): 281; [M]: 242; TA (min): 2,64.

Descripción 8

2-Bromo-4,4,4-trifluoro-butiraldehído (D8)



5

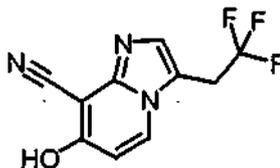
A una mezcla de 4,4,4-trifluorobutiraldehído (5 g, 39,68 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) enfriado a 0 °C, se añadió bromo (2,24 ml, 43,65 mmol), gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y el filtrado se lavó con NaHCO₃ (solución acuosa sat.). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío para producir el compuesto D8 (6,2 g, 76 %) que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

10

RMN ¹H (CDCl₃): 9,46 (s, 1H); 4,48 (t, J = 6,5 Hz, 1H); 3,26-3,13 (m, 1H); 2,74-2,60 (m, 1H).

15 Descripción 9

7-Hidroxi-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (D9)



20

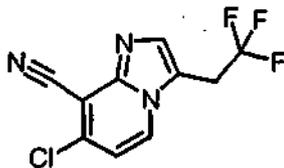
Una mezcla de los compuestos D3 (3,31 g, 22,19 mmol) y D8 (6,2 g, 21,86 mmol, pureza de un 72 %, calculada por RMN ¹H) en EtOH (10 ml) se sometió a calentamiento con microondas a 150 °C durante 40 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo obtenido de ese modo se trató con Et₂O y precipitó un sólido. El sólido obtenido de ese modo se retiró por filtración, se lavó con EtOAc y se secó al vacío para producir el compuesto D9 (1 g, 18 %).

25

LCMS: PM (teór): 241; [MH⁺]: 242; TA (min): 1,06.

30 Descripción 10

7-Cloro-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (D10)



Una mezcla del compuesto D9 (1 g, 4,148 mmol) y oxiclورو de fósforo(V) (2 ml) se sometió a calentamiento con microondas a 130 °C durante 15 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo obtenido de ese modo se trató a continuación con NaHCO₃ (solución acuosa sat.) y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; Et₂O como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto D10 (0,6 g, 56 %) en forma de un sólido de color amarillo.

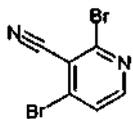
40

LCMS: PM (teór): 259; [MH⁺]: 260; TA (min): 2,66 (Método 16).

45 Descripción 11

2,4-Dibromo-nicotinonitrilo (D11)

45

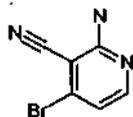


5 A una solución de 4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (95,47 g, 333 mmol) disponible en el mercado [C.A.S. 21642-98-8] en acetonitrilo (670 ml), se añadió oxibromuro de fósforo(V) (250 g, 166 mmol) en porciones. La suspensión resultante se calentó a 60 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ (solución acuosa sat.), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. El producto en bruto obtenido de ese modo se trituró con diisopropil éter para producir el compuesto D11 (34,5 g, 79 %) en forma de un sólido de color blanco.

10 GCMS (EI): PM (teór): 262; [M-2H⁺]: 260; TA (min): 9,67.

Descripción 12

2-Amino-4-bromo-nicotinonitrilo (D 12)



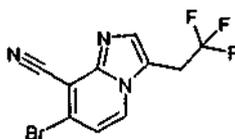
15 Una mezcla del compuesto D11 (32 g, 122,2 mmol) en NH₄OH (200 ml) y THF (200 ml) se calentó a 100 °C durante 12 h. en un recipiente a presión PARR. Después de un periodo de refrigeración, se añadió EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El residuo obtenido de ese modo se trituró con DCM. El sólido obtenido de ese modo se retiró por filtración. El filtrado se evaporó al vacío para producir el compuesto D12 (6,5 g, 26,8 %) en forma de un sólido de color blanco.

20

LCMS: PM (teór): 197; [MH⁺]: 198; TA (min): 1,14 (Método 1).

25 Descripción 13

7-Bromo-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (D13)



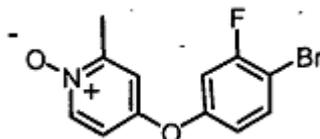
30 Una mezcla de los compuestos D12 (2 g, 10,1 mmol) y D8 (2,898 g, 14,14 mmol) en EtOH (10 ml) se sometió a calentamiento con microondas a 150 °C durante 40 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo obtenido de ese modo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se separó y se lavó con agua, a continuación con HCl 1 M (solución acuosa), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. El producto en bruto obtenido de ese modo se trituró con éter dietílico para producir el compuesto D13 (1,5 g, 48,8 %)

35

LCMS: PM (teór): 303; [MH⁺]: 304; TA (min): 2,48. (Método 14).

Descripción 14

40 4-(4-Bromo-3-fluorofenoxi)-2-metil-piridina N-óxido (D14)



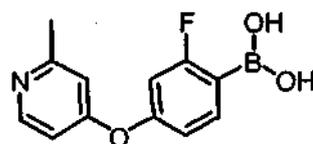
45 A una mezcla de 4-bromo-3-fluorofenol (6 g, 31,41 mmol) en DMF (20 ml) se añadió NaH (0,81 g, 56 mmol, 60 % en aceite mineral) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 10 min, a continuación, se añadió N-óxido de 4-nitro-2-picolina (5,6 g, 36,12 mmol). La solución resultante se sometió a calentamiento con

microondas a 180 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y H₂O. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío. El residuo obtenido de ese modo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/MeOH(NH₃) hasta un 2 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto D14 (3,61 g, 39 %) en forma de un sólido de color naranja oscuro.

LCMS: PM (teór): 297; [MH⁺]: 298; TA (min): 2,54 (Método 12).

Descripción 15

Ácido 2-fluoro-4-(2-metil-piridin-4-iloxi)-borónico (D15)

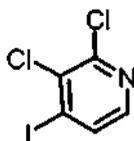


A una solución del compuesto D14 (1,05 g, 3,52 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (9 ml) y DMF (4 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (2,68 g, 10,56 mmol) y acetato potásico (1,035 g, 10,56 mmol). La mezcla resultante se desgasificó usando una corriente de nitrógeno y a esto se le añadió [1;1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (0,115 g, 0,141 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron al vacío para producir el compuesto D15 (0,87 g, cuant.) en forma de un aceite de color marrón oscuro que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

LCMS: PM (teór): 247; [MH⁺]: 248; TA (min): 2,22 (Método 22).

Descripción 16

2,3-Dicloro-4-yodo-piridina (D16)

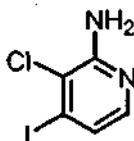


Reacción realizada en atmósfera de nitrógeno. A una solución de n-butil litio (27,6 ml, 69 mmol, 2,5 M en hexanos) en Et₂O seco (150 ml) enfriado a -78 °C, se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (11,64 ml, 69 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 10 min y a continuación se añadió una solución de 2,3-dicloropiridina (10 g, 67,57 mmol) en THF seco (75 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos y a continuación se añadió una solución de yodo (25,38 g, 100 mmol) en THF seco (75 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche, se inactivó con Na₂S₂O₃ (solución acuosa sat.) Y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ (solución acuosa sat.), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío. El residuo en bruto precipitó con heptano, se retiró por filtración y se secó para producir el compuesto D16 (8,21 g, 44 %) en forma de un sólido de color crema pálido.

LCMS: PM (teór): 273; [MH⁺]: no se ionizó; TA (min): 2,73 (Método 21).

Descripción 17

3-Cloro-4-yodo-piridin-2-ilamina (D17)



Una mezcla del compuesto D16 (6 g, 21,9 mmol) en NH₄OH (12 ml, 11 N) se calentó a 129 °C durante 12 h. Después de enfriar se añadió DCM, la fase orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El residuo obtenido de ese modo se purificó por cromatografía en columna (gel de

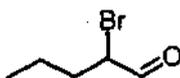
silíce; DCM/MeOH(NH₃) hasta un 2 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto D17 (2,88 g, 52 %) en forma de un sólido de color blanco.

LCMS: PM (teór): 254; [MH⁺]: 255; TA (min): 2,22 (Método 22).

5

Descripción 18

2-Bromo-pentanal (D 18)



10

A una solución de valeraldehído (4,27 g, 49,57 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) enfriado a 0 °C, se añadió bromo (2,46 ml, 49,57 mmol), gota a gota durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 0 °C durante 10 minutos, se permitió que se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante un periodo adicional de 10 minutos. A continuación esta mezcla se inactivó con NaHCO₃ (solución acuosa sat.) y se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío para producir el compuesto D18 (6 g, 30 %) que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

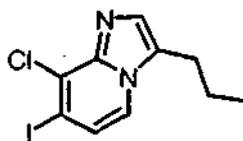
15

El compuesto D18 también se puede preparar como se describe en: *Helvetica Chimica Acta* 1949, 32 35-38.

20

Descripción 19

8-Cloro-7-yodo-3-propil-imidazo[1,2-a]piridina (D19)



25

A una mezcla del compuesto D17 (0,76 g, 2,98 mmol) en EtOH (8 ml) se añadió el compuesto D18 (2,55 g, 15,5 mmol). La mezcla de reacción se sometió a calentamiento con microondas a 150 °C durante 45 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se trató con DCM. El precipitado obtenido de ese modo se retiró por filtración y se secó para producir el compuesto D19 (0,7 g, 73 %) en forma de un sólido de color crema pálido.

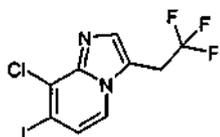
30

LCMS: PM (teór): 320; [MH⁺]: 321; TA (min): 2,55 (Método 23).

35

Descripción 20

8-Cloro-7-yodo-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridina (D20)



40

A una mezcla del compuesto D17 (0,507 g, 1,992 mmol) en EtOH (7 ml) se añadió el compuesto D8 (0,817 g, 3,985 mmol). La mezcla de reacción se sometió a calentamiento con microondas a 150 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se evaporaron al vacío. A continuación el residuo se recogió en DCM y se lavó con NaHCO₃ (solución acuosa sat.). La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo obtenido de ese modo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/EtOAc hasta un 6 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto D20 (0,5 g, 69,6 %) en forma de un sólido de color amarillo.

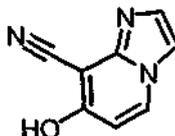
45

LCMS: PM (teór): 360; [MH⁺]: 361; TA (min): 2,31 (Método 15).

50

Descripción 21

7-Hidroxi-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (D21)



5

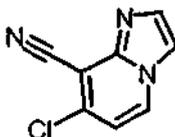
A una mezcla del compuesto D3 (2 g, 13,404 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió cloroacetaldehído (1,58 g, 20,11 mmol). La mezcla de reacción se sometió a calentamiento con microondas a 150 °C durante 45 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo obtenido de ese modo se trató a continuación con Et₂O y precipitó un sólido. El sólido obtenido de ese modo se retiró por filtración, se lavó con EtOAc y se secó al vacío para producir el compuesto D21 (1,5 g, 70 %).

10

LCMS: PM (teór): 159; [MH⁺]: 160; TA (min): 0,21.

15 Descripción 22

7-Cloro-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (D22)



20

Una mezcla del compuesto D21 (1,5 g, 9,425 mmol) y oxiclورو de fósforo(V) (3,5 ml) se sometió a calentamiento con microondas a 130 °C durante 15 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo obtenido de ese modo se trató con NaHCO₃ (solución acuosa sat.) y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; Et₂O como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto D22 (1,6 g, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo.

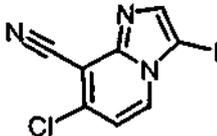
25

LCMS: PM (teór): 177; [MH⁺]: 178; TA (min): 1,45.

30 PF: se descompone.

Descripción 23

35 7-Cloro-3-yodo-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (D23)



35

A una mezcla del compuesto D22 (0,5 g, 2,81 mmol) en CH₃CN (5 ml) se añadió N-yodosuccinimida (0,696 g, 3,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. a temperatura ambiente. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se trató con Na₂S₂O₃ acuoso (2 N) y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; heptano/EtOAc a 1:1 como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto D23 (0,7 g, 82 %) en forma de un sólido de color marrón.

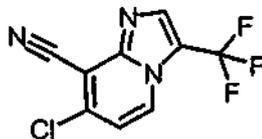
40

45

LCMS: PM (teór): 303; [MH⁺]: 304; TA (min): 2,14 (Método 17).

Descripción 24

7-Cloro-3-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (D24)



5

A una mezcla del compuesto D23 (0,2 g, 0,659 mmol) en DMF (3 ml) se añadieron éster de metilo del ácido fluorosulfonyl(difluoro)acético (0,633 g, 3,295 mmol) y yoduro de cobre(I) (0,63 g, 3,295 mmol). La mezcla de reacción se sometió a calentamiento con microondas a 160 °C durante 45 min. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; heptano/EtOAc como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto D24 (0,1 g, 62 %) en forma de un sólido de color amarillo.

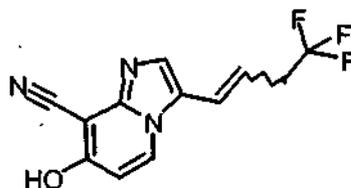
10

LCMS: PM (teór): 259; [MH⁺]: 260; TA (min): 2,56 (Método 16).

15

Descripción 25

7-Hidroxi-3-(4,4,4-trifluoro-but-1-enil)-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (D25)



20

A una mezcla del compuesto D21 (0,25 g, 1,57 mmol) en AcOH (3 ml) se añadió 4,4,4-trifluorobutiraldehído (1,38 g, 10,99 mmol). La mezcla de reacción se sometió a calentamiento con microondas a 15 °C durante 45 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se trató con NaHCO₃ (solución acuosa sat.) y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/MeOH al 0,5 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto D25 (0,1 g, 24 %) en forma de un aceite.

25

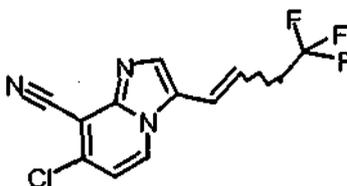
LCMS: PM (teór): 267; [MH⁺]: 268; TA (min): 2,16 (Método 24).

30

Descripción 26

7-Cloro-3-(4,4,4-trifluoro-but-1-enil)-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (D26)

35



Una mezcla del compuesto D25 (0,1 g, 0,374 mmol) y oxiclورو de fósforo(V) (1,5 ml) se sometió a calentamiento con microondas a 130 °C durante 15 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se trató con NaHCO₃ (solución acuosa sat.) y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/MeOH al 0,5 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto D26 (0,85 g, 80 %) en forma de un sólido de color amarillo.

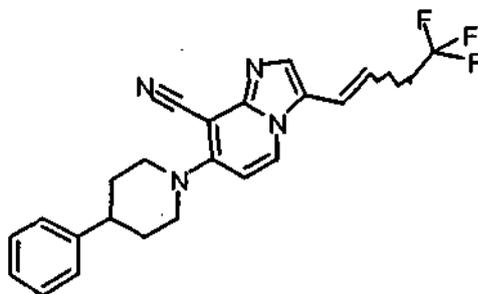
40

LCMS: PM (teór): 285; [MH⁺]: 286; TA (min): 2,85.
PF: 158 °C.

45

Descripción 27

7-(4-Fenil-piperidin-1-il)-3-(4,4,4-trifluoro-but-1-enil)-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (D27)



5

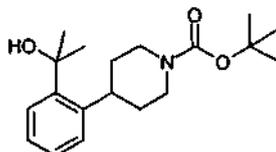
A una mezcla del compuesto D26 (0,12 g, 0,42 mmol) en DMF (3 ml) se añadieron 4-fenilpiperidina (0,081 g, 0,504 mmol) y Et₃N (0,064 g, 0,63 mmol). La mezcla de reacción se sometió a calentamiento con microondas a 150 °C durante 45 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo obtenido de ese modo se trató con NH₄Cl (solución acuosa sat.) y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; heptano/EtOAc a 7:3 como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto D27 (0,12 g, 70 %) en forma de un aceite de color amarillo.

15 LCMS: PM (teór): 410; [MH⁺]: 411; TA (min): 3,49 (Método 17).

Descripción 28

Éster de *tert*-butilo del ácido 4-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-piperidina-1-carboxílico (D28)

20



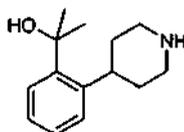
A una solución de éster de *tert*-butilo del ácido 4-(2-Metoxicarbonil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (2,6 g, 8,14 mmol) [C.A.S. 732275-95-5] en THF (150 ml) enfriado a 0 °C y en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio - solución 1,4 M en tolueno/THF (17,443 ml, 24,421 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 45 °C durante 2 h. Después de enfriar en un baño de hielo la mezcla sin activo con cuidado con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y a continuación se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó al vacío para producir D28 (2,77 g, 69 %).

30 LCMS: PM (teór): 319; [MH⁺]: 320; TA (min): 3,01 (Método 20).

Descripción 29

2-(2-Piperidin-4-il-fenil)-propan-2-ol (D29)

35



Una solución del compuesto intermedio D28 (27 g, 5,636 mmol) e hidróxido potásico (2,433 g, 43,357 mmol) en alcohol isopropílico (13,5 ml) y agua (27 ml) se sometió a calentamiento con microondas a 180 °C durante 60 min.

Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con agua y cloruro sódico (solución acuosa saturada). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/MeOH(NH₃) hasta un 10 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto D29 en forma de un sólido de color amarillo (1,041 g, %).

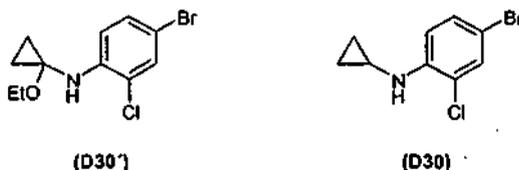
45

P.F. 219,5 °C.

LCMS: PM (teór): 220; $[M^+]$: 220; TA (min): 1,29 (Método 11).

5 Descripción 30

(4-Bromo-2-cloro-fenil)-ciclopropil-amina (D30)



10

A una solución de 4-bromo-2-cloroanilina [C.A.S. 38762-41-3], (1 g, 4,843 mmol) en AcOH (19 ml) y MeOH (10 ml) agitada a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota (1-etoxiciclopropiloxi-trimetilsilano [C.A.S. 27374-25-0] (1,199 ml, 5,57 mmol). A continuación la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 67-69 °C durante 3 h. A continuación, la mezcla se concentró al vacío para producir el compuesto intermedio D30'.

15

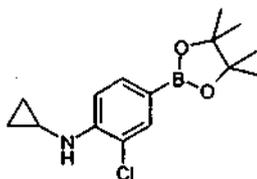
En otro matraz, NaBH_4 (0,366 g, 9,687 mmol) se suspendió en THF (10 ml) y se enfrió a 5 °C. A continuación, se añadió el complejo de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1,228 ml, 9,687 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción resultante se agitó en una atmósfera de N_2 a 5 °C durante 1 h. A continuación, a esta mezcla se añadió una solución de D30' en THF (5 ml) gota a gota a 5-10 °C durante 20 min. Después de agitar a t.a. durante 5 h., a temperatura de reflujo durante 2 h., y a continuación retirando el THF por destilación, la mezcla se enfrió a t.a. y se vertió en agua. La mezcla resultante se extrajo con Et_2O . La fase orgánica se lavó con agua y se secó (Na_2SO_4) seguido de la retirada de los compuestos volátiles al vacío. El producto en bruto obtenido de ese modo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; Heptano/ EtOAc a 99:1 como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto intermedio D30 (0,390 g, 32,6 %).

20

25

Descripción 31

[2-Cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropil-amina (D31)



30

Se añadieron bis(pinacolato)diboro (0,643 g, 2,531 mmol) y acetato potásico (0,466 g, 4,746 mmol) a una solución del compuesto intermedio D30 (0,390 g, 1,582 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y DMF (0,5 ml). La mezcla se desgasificó y a continuación se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio(II) - complejo con DCM (1:1) (0,0348 g, 0,0475 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 10 min con radiación de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; heptano como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermedio D31 (0,269 g, 49 %).

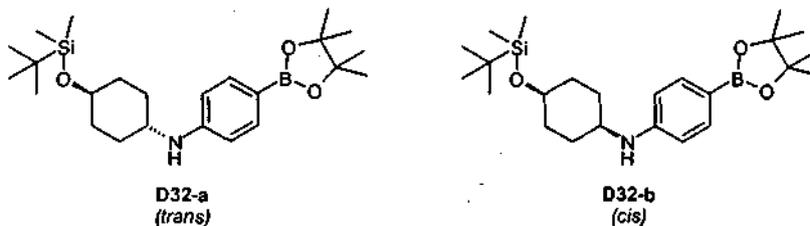
35

40

GCMS: PM (teór): 293; $[M^+]$: 293; TA (min): 12,7.

Descripción 32

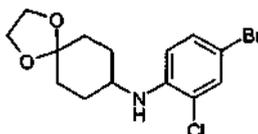
45 [4-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-amina (D32)



Una mezcla de 4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexanona (1,72 ml, 6,85 mmol) [C.A.S. 55145-45-4], 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (1 g, 4,56 mmol) y triacetoxi-borohidruro sódico (1,44 g, 6,85 mmol) en DCM (25 ml) se agitó a t.a. durante 1 día. A continuación, la mezcla se lavó con NH₄Cl (solución acuosa sat.). La fase orgánica se recogió, se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. El producto en bruto obtenido de ese modo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; heptano/EtOAc hasta un 5 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto intermedio D32-a (*trans*) (0,566 g, 31 %) y D32-b (*cis*) (1,089 g, 61 %).

Descripción 33

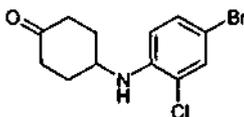
(4-Bromo-2-cloro-fenil)-(1,4-dioxo-espiro[4,5]dec-8-il)-amina (D33)



Una mezcla de 4-bromo-2-cloro-fenilamina (6 g, 29,06 mmol), monoetilenocetal de 1,4-ciclohexanodiona (6,908 g, 43,59 mmol) y triacetoxi-borohidruro sódico (9,239 g, 43,59 mmol) en DCE (100 ml) y ácido acético (0,2 ml) se agitó a t.a. durante 2 días. A continuación, la mezcla se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y se lavó con diclorometano. El filtrado se lavó con NaHCO₃ (solución acuosa sat.), cloruro sódico (solución acuosa sat.), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. El producto en bruto obtenido de ese modo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/EtOAc 4:1 como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto intermedio D33 (8,57 g, 85 %).

Descripción 34

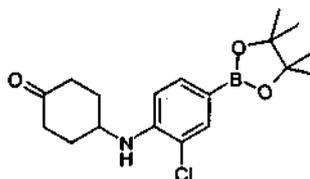
4-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-ciclohexanona (D34)



Una mezcla del compuesto intermedio D33 (4 g, 11,539 mmol), ácido p-toluenosulfónico (21,949 mg, 0,115 mmol) en H₂O (6 ml) y acetona (3 ml) se calentó a 110 °C durante 45 min con radiación de microondas. Después de enfriar a t.a. la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/MeOH(NH₃) hasta un 0,1 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto intermedio D34 (2,17 g, 62 %) en forma de un sólido de color blanco.

Descripción 35

4-[2-Cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamino]-ciclohexanona (D35)

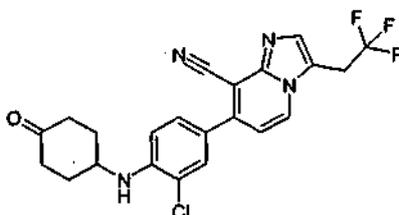


Se añadieron bis(pinacolato)diboro (2,028 g, 7,984 mmol) y acetato potásico (1,469 g, 14,97 mmol) a una solución del compuesto intermedio D34 (1,51 g, 4,99 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y DMF ((1 ml). La mezcla se desgasificó y a continuación se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio(II) - complejo con DCM (1:1) (0,110 g, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 10 min con radiación de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; heptano/EtOAc hasta un 10 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermedio D35 (1,09 g, 62,4 %).

LCMS: PM (teór): 349; [MH⁺]: 350; TA (min): 3,46 (Método 16).

Descripción 36

7-[3-Cloro-4-(4-oxo-ciclohexilamino)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2 a]piridina-8-carbonitrilo (D36)

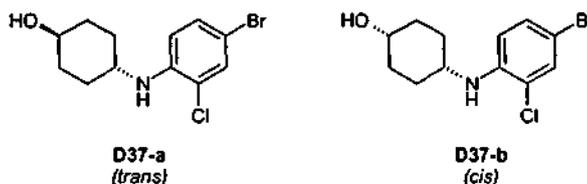


A una mezcla del compuesto D10 (0,25 g, 0,963 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadieron el compuesto D35 (0,404 g, 1,156 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,111 g, 0,0963 mmol) y por último NaHCO₃ (1 ml, solución acuosa sat.). La mezcla de reacción se sometió a calentamiento con microondas a 150 °C durante 10 min. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y el lecho se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se lavaron con NaCl (solución acuosa sat.). La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; partiendo de DCM/MeOH(NH₃) hasta un 10 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto intermedio D36 (0,419 g, 97 %).

LCMS: PM (teór): 446; [MH⁺]: 447; TA (min): 3,06 (Método 17).

Descripción 37

4-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-ciclohexanol (D37)



A una mezcla del compuesto intermedio D34 (2 g, 5,288 mmol) en MeOH (40 ml) agitada a -78 °C, se añadió borohidruro sódico (220 mg, 5,816 mmol). La mezcla se calentó gradualmente a t.a. y se agitó adicionalmente durante 16 h. A continuación, la mezcla resultante se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se lavó con cloruro sódico (solución acuosa sat.), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo obtenido de ese modo se purificó por cromatografía circular (gel de sílice; DCM/MeOH(NH₃) hasta un 5 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir D37-a (*trans*) (0,380 g, 23,6 %) y D37-b (*cis*) (0,710 g, 44 %).

D37-a (*trans*)

P.F. > 300 °C.

LCMS: PM (teór): 303; [MH⁺]: 304; TA (min): 4,17 (Método 12).

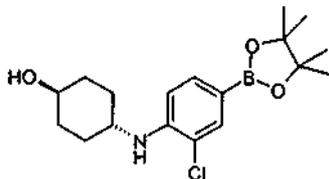
D37-b (*cis*)

P.F. > 300 °C

LCMS: PM (teór): 303; [MH⁺]: 304; TA (min): 2,93 (Método 18).

Descripción D38

(*trans*)-4-[2-Cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamino] ciclohexanol (D38)



5

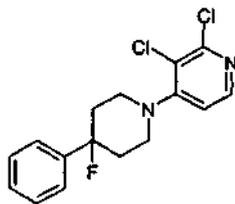
Se añadieron bis(pinacolato)diboro (0,947 g, 3,729 mmol) y acetato potásico (0,686 g, 6,992 mmol) a una solución del compuesto intermedio D37-a (0,710 g, 2,331 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla se desgasificó y a continuación se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio(II) - complejo con DCM (1:1) (0,051 g, 0,0699 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 10 min con radiación de microondas. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/MeOH(NH₃) hasta un 2 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para proporcionar un residuo oleoso incoloro que cristalizó para producir el compuesto intermedio *trans*-D38 (0,950 g) en forma de un sólido de color blanco.

15

LCMS: PM (teór): 351; [MH⁺]: 352; TA (min): 3,09 (Método 18).

Descripción 39

2,3-Dicloro-4-(4'-fluoro-4'-fenil)-piperidinil-piridina (D39)



25

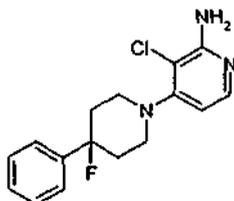
Una mezcla de D16 (2 g, 7,302 mmol), clorhidrato de 4-fluoro-4-fenilpiperidina (2,048 g, 9,493 mmol) [C.A.S. 1056382-25-2] y DMF (5,055 ml, 29,209 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C durante 16 h. A continuación la mezcla se trató con NaHCO₃ (solución acuosa sat.). La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; Heptano/DCM de 4:1 hasta 1:4 como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto D39 (0,88 g, 37 %) en forma de un sólido de color blanco.

30

LCMS: PM (teór): 324; [MH⁺]: 325; TA (min): 5,08 (Método 2).

Descripción 40

2-Amino-3-cloro-4-(4'-fluoro-4'-fenil)-piperidinil-piridina (D40)



40

A una solución agitada del compuesto D39 (0,88 g, 2,709 mmol) en tolueno (14 ml) previamente desgasificado, se añadieron *tert*-butóxido sódico (0,496 g, 3,842 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (0,269 g, 0,433 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,161 g, 0,176 mmol) y benzofenona imina (0,559 ml, 3,328 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. en un tubo cerrado herméticamente. A continuación, se añadió una solución de clorhidrato de hidroxilamina (1,116 g, 16,06 mmol) y trietilamina (2,4 ml, 17,219 mmol) en MeOH (14 ml) y a continuación se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ (solución acuosa sat.). El residuo se recogió en DCM. El sólido precipitado obtenido se retiró por filtración y se secó

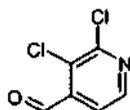
45

al vacío para dar 0,3 g de D40. Las aguas madre se evaporaron al vacío. El residuo obtenido de ese modo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/AcOEt hasta un 20 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir D40 (0,270 g). Cantidad total de D40 = 570 mg).

5 LCMS: PM (teór): 305; $[MH^+]$: 306; TA (min): 4,55 (Método 6).

Descripción 41

10 2,3-Dicloro-piridina-4-carbaldehído (D41)

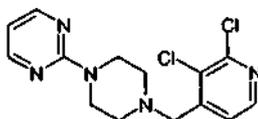


15 A una solución de 2,3-dicloropiridina (10 g, 67,57 mmol) [C.A.S. 2402-77-9] en THF seco (200 ml) enfriado a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de nitrógeno, se añadió n-butil litio (37,165 ml, 74 mmol, 2 M en hexanos) gota a gota. La mezcla de reacción resultante se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 min. A continuación se añadió DMF seca (6,28 ml, 81,087 mmol) gota a gota. Después de 15 min de agitación a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna corta abierta (DCM como eluyente). Las fracciones deseadas de producto se recogieron y se evaporaron al vacío para dar un residuo que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/heptano hasta un 50 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto intermedio D41 (4,15 g, 34,9 %) en forma de un sólido de color blanco.

GCMS = TA (min): 7,9.

25 Descripción 42

2-[4-(2,3-Dicloro-piridin-4-ilmetil)-piperazin-1-il]-pirimidina



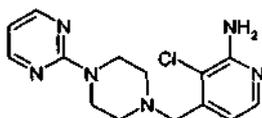
30 Una solución de clorhidrato de 2-piperazin-1-il-pirimidina (1,132 g, 4,773 mmol), en DCE (25 ml) se añadió a D41 (0,7 g, 3,977 mmol), triacetoxi-borohidruro sódico (1,264 g, 5,966 mmol) y ácido acético (0,4 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 día. A continuación, DMF (5 ml) se añadió y la reacción se agitó durante un periodo adicional de 16 h. a t.a. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con NaHCO_3 (solución acuosa sat.) y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se evaporó al vacío.

35 El producto en bruto obtenido de ese modo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/MeOH hasta un 4 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto intermedio D42 (0,865 g, 67 %) en forma de un sólido de color blanco.

40 LCMS: PM (teór): 323; $[MH^+]$: 324; TA (min): 4,18 (Método 1).

Descripción 43

45 3-Cloro-4-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (D43)



50 A una solución agitada del compuesto D42 (0,835 g, 2,575 mmol) en tolueno (16 ml) previamente desgasificado, se añadieron *tert*-butóxido sódico (0,351 g, 3,657 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (0,257 g, 0,412 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,153 g, 0,167 mmol) y benzofenona imina (0,532 ml, 3,168 mmol). La mezcla de reacción se calentó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 16 h. en un tubo cerrado herméticamente. A continuación, después de enfriar, se añadió una solución de HCl 1 N (40 ml) y THF (40 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. A continuación, la mezcla acuosa resultante se lavó con EtOAc. La fase acuosa se basificó con

NaHCO₃ (solución acuosa sat.) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. El producto en bruto obtenido de ese modo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/MeOH hasta un 2 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto intermedio D43 (0,607 g, 77 %) en forma de un sólido de color amarillo.

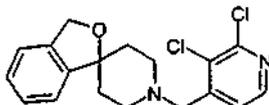
5

P.F. 185 °C.

LCMS: PM (teór): 304; [MH⁺]: 305; TA (min): 3,03 (Método 1).

10 Descripción 44

2,3-Dicloro-4-[3'H-espiro[2'-benzofuran-1,4'-piperidinilmetil]-piridina (D44)



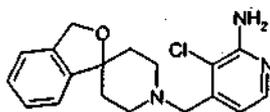
15 Una solución de espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidina], clorhidrato (0,155 g, 0,818 mmol), en DCE (2 ml) se añadió a D41 (0,12 g, 0,682 mmol), triacetoxi-borohidruro sódico (0,159 g, 0,75 mmol) y ácido acético (0,4 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 día. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ (solución acuosa sat.) y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. El producto en bruto obtenido de ese modo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/AcOEt hasta un 6 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto intermedio D44 (0,15 g, 63 %) en forma de un sólido de color blanco.

20

LCMS: PM (teór): 348; [MH⁺]: 349; TA (min): 4,33 (Método 13)

25 Descripción 45

2-Amino-3-cloro-4-[3'H-espiro[2'-benzofuran-1,4'-piperidinilmetil]-piridina (D45)



30

A una solución agitada del compuesto D44 (0,154 g, 0,429 mmol) en tolueno (3 ml) previamente desgasificado, se añadieron *tert*-butóxido sódico (0,059 g, 0,61 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (0,043 g, 0,0687 mmol), tris(dibencilidenaetona)dipaladio(0) (0,0255 g, 0,0279 mmol) y benzofenona imina (0,0886 ml, 0,528 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. en un tubo cerrado herméticamente. A continuación, después de enfriar, se añadió una solución de HCl 1 N (40 ml) y THF (40 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. A continuación, la mezcla acuosa resultante se lavó con EtOAc. La fase acuosa se basificó con NaHCO₃ (solución acuosa sat.) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. El producto en bruto obtenido de ese modo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/MeOH hasta un 2 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto intermedio D45 (0,1 g, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo.

35

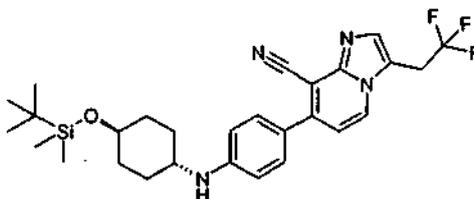
40

LCMS: PM (teór): 329; [MH⁺]: 330; TA (min): 3,13 (Método 4).

Descripción 46

45

7-{4-[4-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexilamino]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (D46)



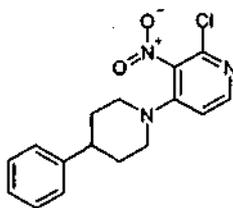
50

A una mezcla del compuesto D13 (0,048 g, 0,158 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadieron el compuesto D32-a (0,082 g, 0,19 mmol), Pd(PPh₃)₄ (9,15 g, 0,00792 mmol) y NaHCO₃ (0,5 ml, solución acuosa sat.). La mezcla de reacción se sometió a calentamiento con microondas a 150 °C durante 10 min. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se lavó con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; partiendo de DCM/EtOAc hasta un 6 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto intermedio D46 (0,06 g, 72 %).

LCMS: PM (teór): 528; [MH⁺]: 529; TA (min): 3,18 (Método 15).

Descripción 47

2-Cloro-3-nitro-4(4'-fenilpiperidin)piridina (D47)



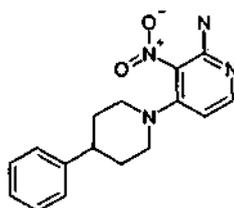
A una solución de 2,4-dicloro-3-nitro-piridina (2 g, 10,363 mmol) [CAS N.º 5975-12-2] en acetonitrilo (40 ml) se enfrió a 0 °C, se añadió trietilamina (2,873 ml, 20,727 mmol) y fenilpiperidina (1,671 mg, 10,363 mmol), [CAS N.º 771-99-3]. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1,5 h. A continuación se añadió NaHCO₃ (solución acuosa sat.). La solución acuosa resultante se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; partiendo de DCM/heptano hasta un 20 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto intermedio D47 (2,67 g, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo.

P.F. 131,0 °C.

LCMS: PM (teór): 317; [MH⁺]: 318; TA (min): 4,57 (Método 1).

Descripción 48

2-Amino-3-nitro-4(4'-fenilpiperidin)piridina (D48)



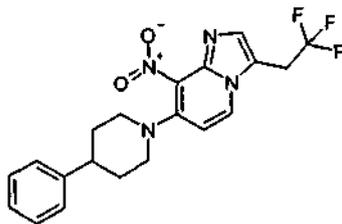
Una mezcla del compuesto intermedio D47 (1,5 g, 4,72 mmol) en hidróxido de amonio (40 ml) se calentó en un recipiente de reactor PARR a 140 °C durante 16 h. A continuación el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; partiendo de DCM/MeOH hasta un 2 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto intermedio D48 (0,4 g, 28,4 %) en forma de un sólido.

P.F. 205,6 °C.

LCMS: PM (teór): 298; [MH⁺]: 299; TA (min): 4,01 (Método 1).

Descripción 49

8-Nitro-7-(4-fenil-piperidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridina (D49)

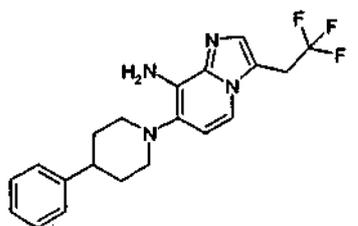


Una mezcla de los compuestos intermedios D48 (0,4 g, 1,341 mmol) y D8 (2 g, 9,757 mmol) en EtOH (2 ml) se sometió a calentamiento con microondas a 150 °C durante 50 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo obtenido de ese modo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/MeOH(NH₃) hasta un 2 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío. El residuo se trituró con diisopropil éter proporcionando el compuesto intermedio D49 (130 g, 24 %) en forma de un aceite de color naranja.

LCMS: PM (teór): 404; [MH⁺]: 405; TA (min): 4,51 (Método 1).

Descripción 50

7-(4-Fenil-piperidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-ilamina (D50)

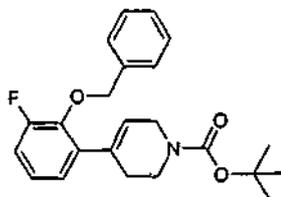


A una mezcla del compuesto intermedio D49 (0,075 g, 0,185 mmol) en EtOH (0,6 ml), H₂O (0,1 ml) y HCl (0,1 ml), se añadió Fe (103,6 mg, 1,855 mmol) en porciones. La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y se lavó con DCM. El filtrado se lavó a continuación con NaHCO₃ (solución acuosa sat.). La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; partiendo de DCM/MeOH(NH₃) hasta un 2 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto D50 (0,057 g, 82 %).

LCMS: PM (teór): 374; [MH⁺]: 375; TA (min): 5,13 (Método 19).

Descripción 51

Éster de *tert*-butilo del ácido 4-(2-benciloxi-3-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-2*H*-piridina-1-carboxílico (D51)



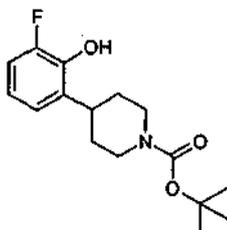
A una solución de éster de *tert*-butilo del ácido 1,2,3,6-tetrahidro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina-1-carboxílico (0,75 g, 2,426 mmol) [CAS 375853-82-0] (síntesis descrita en el documento WO 2004072025 A2 20040826) en 1,4-dioxano (7 ml) y una solución acuosa saturada de K₂CO₃ (3,5 ml), se añadió 2-benciloxi-1-bromo-3-fluoro-benceno (1,023 mg, 3,638 mmol) [1036724-55-6]. La solución resultante se desgasificó usando una corriente de nitrógeno y a esto se le añadió Pd(PPh₃)₄ (0,14 g, 0,121 mmol). A continuación la reacción se sometió a calentamiento con microondas en un tubo cerrado herméticamente a 150 °C durante 10 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; partiendo

de Heptano/DCM hasta un 100 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto intermedio D51 (0,727 g, 78 %)

Descripción 52

5

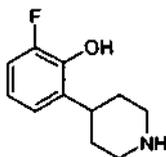
Éster de terc-butilo del ácido 4-(3-Fluoro-2-hidroxi-fenil)-piperidina-1-carboxílico (D52)



Una solución del compuesto intermedio D51 (0,727 g, 1,896 mmol) en EtOH (40 ml) se hidrogenó en un H-CUBE™ usando una columna de Pd/C al 10 % (CatCart 70 mm) a hidrógeno completo, a 80 °C y un flujo de 1,5 ml/min. El disolvente se evaporó al vacío para dar el compuesto intermedio D52 (0,56 g, 100 %).

Descripción 53

15 2-Fluoro-6-piperidin-4-il-fenil (53)

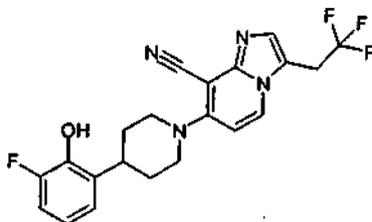


El compuesto intermedio D52 (3,067 g, 7,852 mmol) se disolvió en una mezcla de ácido trifluoroacético (5 ml) en DCM (5 ml). La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación se añadió Na₂CO₃ (solución acuosa sat.) con cuidado y la mezcla acuosa resultante se lavó con una mezcla de DCM/n-BuOH a 1:3. La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó al vacío para producir el compuesto intermedio D53 (0,37 g, 100 %).

25 LCMS: PM (teór): 195, [MH⁺]: 196; TA (min): 0,36 (Método 16).

Descripción 54

30 7-[4-(3-Fluoro-2-hidroxi-fenil)-piperidin-1-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (D54)

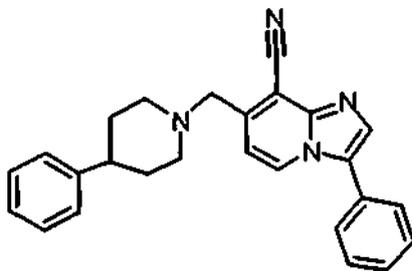


Una mezcla del compuesto D10 (0,31 g, 1,194 mmol), D53 (0,349 g, 1,79 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,416 ml, 2,388 mmol) en CH₃CN (3 ml) se sometió a calentamiento con microondas en un tubo cerrado herméticamente a 180 °C durante 10 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con Na₂CO₃ (solución acuosa sat.) y se lavó con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El residuo se trató con DCM. El sólido obtenido de ese modo se recogió para producir el compuesto intermedio D54 (0,32 g, 64 %).

40 LCMS: PM (teór): 418, [MH⁺]: 419; TA (min): 4,05 (Método 2).

Ejemplo 1

3-Fenil-7-(4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (E1)



5

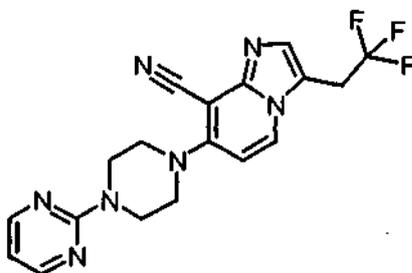
A una mezcla del compuesto D6 (0,15 g, 0,593 mmol) y K_2CO_3 (0,35 g, 2,55 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y DMF (1,5 ml) se añadió el compuesto D7 (0,237 g, 0,85 mmol). La mezcla resultante se desgasificó usando una corriente de nitrógeno y a esto se le añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,098 g, 0,085 mmol). A continuación la mezcla de reacción se sometió a calentamiento con microondas en un tubo cerrado herméticamente a 150 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido de ese modo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para producir el compuesto E1 (0,072 g, 31 %).

15 RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$ δ ppm 1,74 - 1,83 (m, 2 H), 1,83 - 1,90 (m, 2 H), 2,32 (td, $J = 11,6, 2,6$ Hz, 2 H), 2,55 (tt, $J = 11,9, 3,8$ Hz, 1 H), 2,99 (d a, $J = 11,3$ Hz, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 7,18 - 7,22 (m, 2 H), 7,22 - 7,25 (m, 2 H), 7,28 - 7,34 (m, 2 H), 7,44 - 7,51 (m, 1 H), 7,51 - 7,58 (m, 4 H), 7,78 (s, 1 H), 8,43 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H).

Ejemplo 2

20

7-(4-Pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (E2)



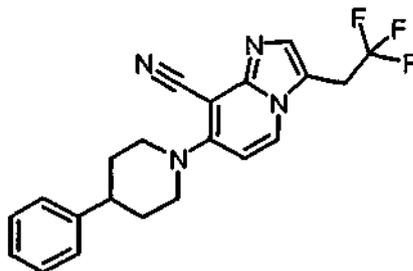
25 Una mezcla del compuesto D10 (0,1 g, 0,38 mmol), diclorhidrato de 1-(2-pirimidil)piperazina (0,101 g, 0,50 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,2 mmol) en CH_3CN (5 ml) se sometió a calentamiento con microondas en un tubo cerrado herméticamente a 180 °C durante 45 min. A continuación la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo obtenido de ese modo se recogió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ (solución acuosa sat.). La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/MeOH(NH_3) hasta un 2 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto E2 en forma de un sólido de color amarillo (0,089 g, 60 %).

35 RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$ δ ppm 3,67 (c, $J = 10,1$ Hz, 2 H), 3,71 - 3,76 (m, 4 H), 4,02 - 4,10 (m, 4 H), 6,57 (t, $J = 4,6$ Hz, 1 H), 6,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,94 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 8,35 (d, $J = 4,9$ Hz, 1 H).

Ejemplo 3

40

7-(4-Fenil-piperidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (E3)

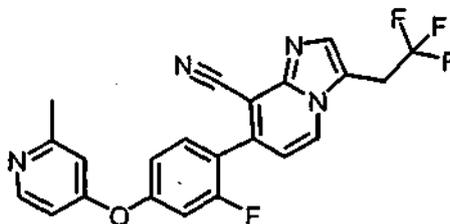


Una mezcla del compuesto D10 (0,1 g, 0,38 mmol), 4-fenilpiperidina (0,073 g, 0,45 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,2 mmol) en CH₃CN (5 ml) se sometió a calentamiento con microondas en un tubo cerrado herméticamente a 180 °C durante 45 min. A continuación la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo obtenido de ese modo se recogió en DCM y se lavó con NaHCO₃ (solución acuosa sat.). La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/MeOH(NH₃) hasta un 2 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir una fracción purificada previamente que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto E3 en forma de un sólido de color amarillo (0,102 g, 70 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ δ ppm 1,87 - 2,00 (m, 2 H), 2,00 - 2,09 (m, 2 H), 2,74 - 2,87 (m, 1 H), 3,31 (td, J = 12,6, 2,3 Hz, 1 H), 3,66 (c, J = 9,8 Hz, 2 H), 4,22 (d a, J = 13,2 Hz, 2 H), 6,65 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,21 - 7,28 (m, 3 H), 7,30 - 7,38 (m, 2 H), 7,51 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1 H).

Ejemplo 4

7-[2-Fluoro-4-(2-metil-piridin-4-iloxi)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (E4)

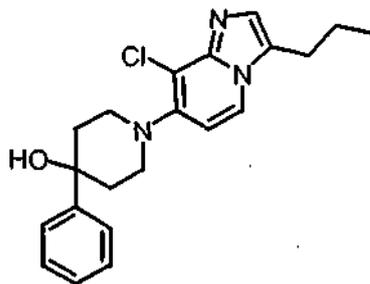


A una mezcla del compuesto D10 (0,24 g, 0,98 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadieron el compuesto D15 (0,483 g, 1,96 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,045 g, 0,039 mmol) y NaHCO₃ (2 ml, solución acuosa sat.). La mezcla de reacción se sometió a calentamiento con microondas a 150 °C durante 10 min. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y se lavó con dioxano. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/MeOH(NH₃) hasta un 2 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto E4 (0,039 g, 9 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,57 (s, 3 H), 3,82 (c, J = 9,7 Hz, 2 H), 6,81 (dd, J = 5,8, 2,3 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,00 (dd, J = 10,9, 2,3 Hz, 1 H), 7,05 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1 H), 7,63 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 8,26 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,46 (d, J = 5,8 Hz, 1 H).

Ejemplo 21

1-(8-Cloro-3-propil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-4-fenil-piperidin-4-ol (E21)

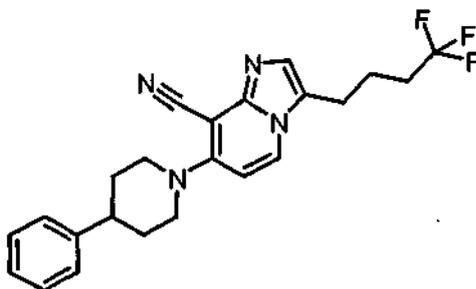


A una solución agitada del compuesto D19 (0,3 g, 0,94 mmol) en tolueno (10 ml) se añadieron 4-hidroxi-4-fenil-piperidina (0,166 g, 0,95 mmol), acetato de paladio (II) (0,011 g, 0,047 mmol), *tert*-butóxido sódico (0,23 g, 2,35 mmol) y BINAP (0,0437 g, 0,071 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido de ese modo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/MeOH(NH₃) hasta un 2 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir E21 (0,014 g, 4 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,87 (s a, 1 H), 1,73 - 1,82 (m, 2 H), 1,88 - 1,94 (m, 2 H), 2,39 (td, J = 13,3, 4,9 Hz, 2 H), 2,77 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,33 (td, J = 11,8, 2,0 Hz, 2 H), 3,36 - 3,43 (m, 2 H), 6,81 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,28 - 7,32 (m, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,40 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 7,56 - 7,61 (m, J = 8,1, 1,2 Hz, 2 H), 7,79 (d, J = 7,5 Hz, 1 H).

Ejemplo 28

7-(4-Fenil-piperidin-1-il)-3-(4,4,4-trifluoro-butil)-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (E28)

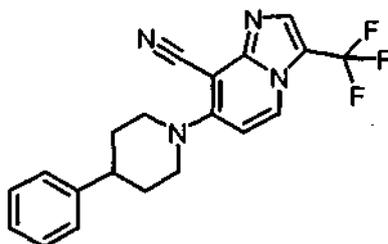


Una mezcla del compuesto D27 (0,12 g, 0,292 mmol) en EtOAc (10 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente en presencia de paladio al 10 % sobre carbono activado (0,002 g, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A continuación, la mezcla se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; heptano/EtOAc 1:1 como eluyente) y a continuación se añadió mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto E28 (0,02 g, 17 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,94 (cd, J = 12,1, 3,8 Hz, 2 H), 1,98 - 2,07 (m, 4 H), 2,15 - 2,27 (m, 2 H), 2,79 (tt, J = 12,1, 3,8 Hz, 1 H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,29 (td, J = 12,7, 2,3 Hz, 2 H), 4,18 (d a, J = 13,0 Hz, 2 H), 6,61 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,21 - 7,26 (m, 3 H), 7,29 (s, 1 H), 7,31 - 7,36 (m, 2 H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1 H).

Ejemplo 29

7-(4-Fenil-piperidin-1-il)-3-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (E29)

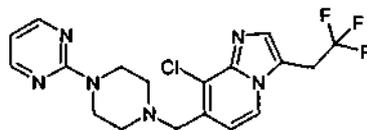


A una mezcla del compuesto D24 (0,08 g, 0,326 mmol) en DMF (3 ml) se añadieron 4-fenilpiperidina (0,058 g, 0,358 mmol) y Et₃N (0,05 g, 0,489 mmol). La mezcla de reacción se sometió a calentamiento con microondas a 150 °C durante 45 min. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó previamente por cromatografía en columna (gel de sílice; heptano/EtOAc a 1:1 como eluyente) y a continuación se añadió mediante cromatografía radial preparativa. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir un aceite de color amarillo que se trató con isopropanol para dar un precipitado que se retiró por filtración y se secó proporcionando el compuesto E29 (0,005 g, 4 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ δ ppm 1,85 - 2,00 (m, 2 H), 2,02 - 2,12 (m, 2 H), 2,84 (tt, J = 12,0, 3,8 Hz, 1 H), 3,36 (td, J = 12,7, 2,3 Hz, 2 H), 4,29 (dt, J = 13,2, 2,0 Hz, 2 H), 6,72 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,21 - 7,28 (m, 3 H), 7,30 - 7,38 (m, 2 H), 7,82 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1 H).

Ejemplo 36

8-Cloro-7-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)imidazo[1,2-a]piridina (E36)

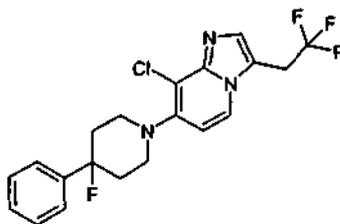


Una mezcla de los compuestos D43 (0,51 g, 1,673 mmol) y D8 (0,686 g, 3,347 mmol) en EtOH (8 ml) se sometió a calentamiento con microondas a 150 °C durante 50 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo obtenido de ese modo se recogió en NaHCO₃ (solución acuosa sat.) y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; partiendo de DCM/MeOH(NH₃) hasta un 1 % y seguido de DCM/MeOH hasta un 2 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir un residuo que se trituró con diisopropil éter para producir el compuesto E36 (0,40 g, 58 %) en forma de un sólido de color crema.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃ δ ppm 2,56 - 2,63 (m, 4 H), 3,74 (c, J = 10,1 Hz, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 3,82 - 3,88 (m, 4 H), 6,49 (t, J = 4,9 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 8,31 (d, J = 4,6 Hz, 2 H).

Ejemplo 50

8-Cloro-7-(4-fluoro-4-fenil-piperidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridina (E50)

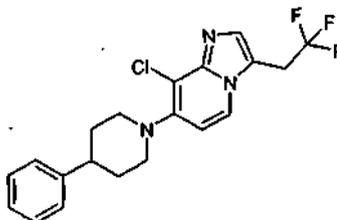


A una mezcla de los compuestos D40 (0,56 g, 1,831 mmol) y DMF (0,638 ml, 3,663 mmol) en iPrOH (8 ml) se añadió D8 (0,751 g, 3,663 mmol). La mezcla resultante se sometió a calentamiento con microondas a 150 °C durante 50 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo obtenido de ese modo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/EtOAc hasta un 20 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por Superfluido Crítica preparativa (piridina 20 mm; fase móvil, CO₂ al 85 % isocrático, MeOH al 15 %) para proporcionar el compuesto E50 (221 g, 29 %).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 δ ppm 2,15 (t a., $J = 11,8$ Hz, 2 H), 2,33 (td, $J = 13,6$, 4,9 Hz, 1 H), 2,42 (td, $J = 13,6$, 4,9 Hz, 1 H), 3,31 (t a., $J = 11,8$ Hz, 2 H), 3,44 - 3,52 (m, 2 H), 3,71 (c, $J = 9,8$ Hz, 2 H), 6,87 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,31 - 7,36 (m, 1 H), 7,39 - 7,45 (m, 2 H), 7,46 - 7,50 (m, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 7,91 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H).

5 Ejemplo 51

8-Cloro-7-(4-fenil-piperidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridina (E51)

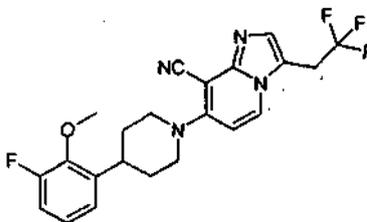


10 Una solución del compuesto intermedio D50 (0,05 g, 0,134 mmol) en ácido clorhídrico 12 N se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación después de enfriar a 0°C , se añadió NaNO_2 (0,184 mg, 2,671 mmol) lentamente, seguido de CuCl (104,024 mg, 0,14 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se calentó adicionalmente a 80°C durante 90 min, se enfrió, se vertió en una mezcla de $\text{NH}_4\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ a 1:1 y a continuación se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; partiendo de DCM/EtOAc hasta un 10 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío. El residuo obtenido de ese modo se trituró con diisopropil éter para producir E51 (19 mg, 36 %) en forma de un sólido de color marrón.

20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 δ ppm 1,93 - 2,09 (m, 4 H), 2,69 (tt, $J = 11,3$, 4,6 Hz, 1 H), 2,95 (td, $J = 11,6$, 2,9 Hz, 2 H), 3,66 (d a, $J = 11,6$ Hz, 2 H), 3,70 (c, $J = 9,8$ Hz, 2 H), 6,82 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,20 - 7,26 (m, 1 H), 7,28 - 7,32 (m, 2 H), 7,32 - 7,38 (m, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 7,88 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H).

25 Ejemplo 61

7-[4-(3-Fluoro-2-metoxi-fenil)-piperidin-1-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (E61)

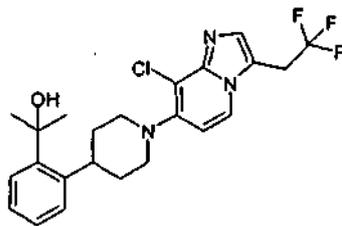


30 A una suspensión del compuesto intermedio D54 (0,090 g, 0,215 mmol) y carbonato potásico (0,054 mg, 0,43 mmol) en DMF (1 ml) se añadió metil yodo (0,037 mg, 0,258 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 150°C durante 10 min con radiación de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; partiendo de DCM/EtOAc hasta un 25 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío. El residuo obtenido de ese modo se trituró con diisopropil éter para producir E61 (7,8 mg, 8,4 %) en forma de un sólido.

40 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 δ ppm 1,82 - 2,04 (m, 4 H), 3,24 (tt, $J = 11,7$, 4,1 Hz, 1 H), 3,34 (td, $J = 12,9$, 2,8 Hz, 2 H), 3,66 (c, $J = 9,9$ Hz, 2 H), 3,96 (d, $J = 1,8$ Hz, 3 H), 4,21 (d a, $J = 12,9$ Hz, 2 H), 6,65 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,93 - 7,05 (m, 3 H), 7,51 (s, 1 H), 7,90 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H).

Ejemplo 65

45 2-(2-{1-[8-Cloro-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-piperidin-4-il}-fenil)-propan-2-ol (E65)

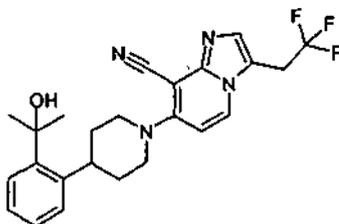


5 A una solución agitada del compuesto D20 (0,4 g, 1,11 mmol) en tolueno (13 ml) se añadieron D29 (0,365 g, 1,664 mmol), acetato de paladio (II) (0,0126 g, 0,0555 mmol), carbonato de cesio (0,904 g, 2,774 mmol) y BINAP (0,0518 g, 0,0832 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción a continuación se cargó con una cantidad adicional de carbonato de cesio (0,05 eq) y BINAP (0,075 eq) y el calentamiento continuó a 100 °C durante un periodo adicional de 16 h. Después de este periodo, se añadió una cantidad adicional de carbonato de cesio (0,05 eq) y BINAP (0,075 eq) y la reacción se calentó a 80 °C durante dos días. A continuación la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido de ese modo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/EtOAc a de 100:0 a 50:50). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío. El residuo obtenido de ese modo se trituró con éter dietílico para producir E65 (0,195 g, 39 %).

15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃ δ ppm 1,72 (s, 6 H), 1,81 (s, 1 H), 1,91 (d a, J = 11,8 Hz, 2 H), 2,08 (cd, J = 12,7, 3,5 Hz, 2 H), 2,92 - 3,02 (m, 2 H), 3,64 (d, J = 11,6 Hz, 2 H), 3,70 (c, J = 9,8 Hz, 2 H), 3,81 (tt, J = 11,8, 3,8 Hz, 1 H), 6,82 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,13 - 7,22 (m, 1 H), 7,30 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 7,5 Hz, 1 H).

20 Ejemplo 67

7-{4-[2-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-piperidin-1-il}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (E67)

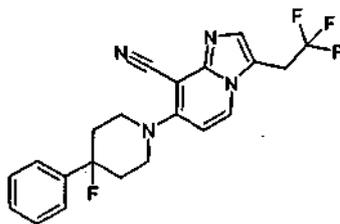


25 Una mezcla del compuesto D10 (0,23 g, 0,62 mmol), D29 (0,163 g, 0,744 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,162. ml, 0,93 mmol) en CH₃CN (10 ml) se sometió a calentamiento con microondas en un tubo cerrado herméticamente a 160 °C durante 60 min. La mezcla de reacción se cargó con D29 adicional (0,0598 g; 0,44 eq) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,054 ml, 0,5 eq) y se irradió de nuevo a 160 °C durante 45 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo obtenido de ese modo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/MeOH(NH₃) hasta un 3 % como eluyente) para dar el compuesto E67 (0,212 g, 77 %).

35 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,57 (s, 6 H), 1,76 - 1,92 (m, 4 H), 3,20 - 3,29 (m, 2 H), 3,91 - 4,00 (m, 1 H), 4,14 (c, J = 11,0 Hz, 2 H), 4,20 (d a, J = 13,6 Hz, 2 H), 5,07 (s, 1 H), 7,00 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,11 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,19 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1 H).

40 Ejemplo 68

7-(4-Fluoro-4-fenil-piperidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (E68)

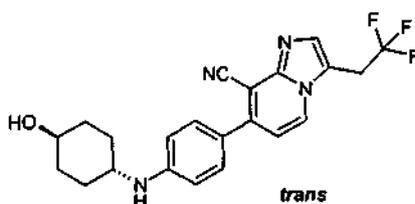


Una mezcla del compuesto D10 (0,626 g, 0,250 mmol), 4-fluoro-4-fenilpiperidina [C.A.S. 1056382-25-2] (0,1234 g, 0,689 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,161 mg, 1,252 mmol) en CH₃CN (5 ml) se sometió a calentamiento con microondas en un tubo cerrado herméticamente a 150 °C durante 25 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo obtenido de ese modo se recogió en DCM y se lavó con NaHCO₃ (solución acuosa sat.). La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/MeOH(NH₃) hasta un 10 % como eluyente) para dar el compuesto E68 (0,065 g, 24,5 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃ δ ppm 2,14 - 2,24 (m, 2 H), 2,29 (td, J = 13,9, 4,6 Hz, 1 H), 2,36 (td, J = 13,9, 4,9 Hz, 1 H), 3,63 (td, J = 13,0, 2,6 Hz, 2 H), 3,67 (c, J = 9,8 Hz, 2 H), 4,03 (ddd, J = 12,7, 2,3 Hz, 2 H), 6,69 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,31 - 7,36 (m, 1 H), 7,37 - 7,45 (m, 4 H), 7,54 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 7,8 Hz, 1 H).

Ejemplo 91

7-[4-(4-hidroxi-ciclohexilamino)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo. (E91, *trans*)

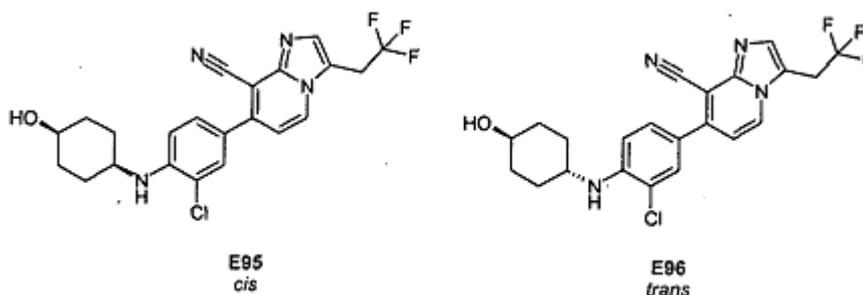


A una solución del compuesto intermedio D46 (0,060 g, 0,113 mmol) en THF (3 ml) agitado a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno, se añadió uno de tetrametilamonio - solución 1,0 M en tolueno/THF (0,170, 0,17 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente a continuación se evaporó al vacío. El residuo obtenido de ese modo se recogió en DCM y la solución resultante se lavó con agua. La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; partiendo de DCM/MeOH(NH₃) hasta un 2 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir E91 (0,016 g, 34 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ δ ppm 1,19 - 1,35 (m, 2 H), 1,38 - 1,55 (m, 3 H), 1,99 - 2,12 (m, 2 H), 2,13 - 2,24 (m, 2 H), 3,27 - 3,44 (m, 1 H), 3,67 - 3,75 (m, 1 H), 3,76 (c, J = 9,8 Hz, 2 H), 3,90 (s a, 1 H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,07 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 8,13 (d, J = 7,4 Hz, 1 H).

Ejemplo 95 y Ejemplo 96

7-[3-Cloro-4-(4-hidroxi-ciclohexilamino)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo. (E95-*cis*) (E96, *trans*)



A una mezcla del compuesto intermedio D36 (0,419 g, 0,938 mmol) en MeOH (40 ml) agitada a 0 °C, se añadió borohidruro sódico (0,039 mg, 1,031 mmol). La mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. A continuación la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido de ese modo se recogió en AcOEt, se lavó con cloruro sódico (solución acuosa sat.), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo obtenido de ese modo se purificó cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/EtOAc hasta un 20 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir E95 (*cis*) (0,05 g, 11,9 %) y E96 (*trans*) (0,075 g, 17,8 %).

E95, *cis*

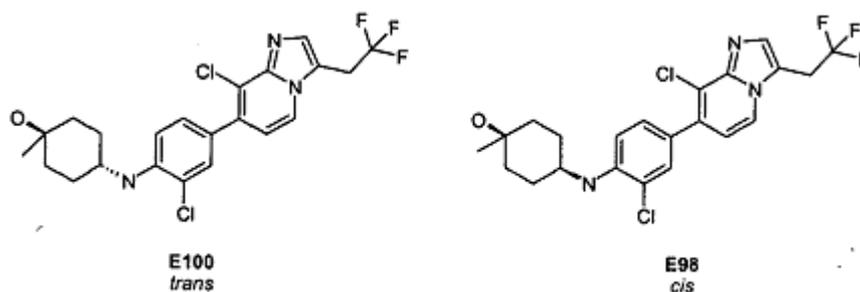
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,37 (s a, 1 H), 1,70 - 1,92 (m, 8 H), 3,48 - 3,57 (m, 1 H), 3,77 (c, J = 9,9 Hz, 2 H), 3,98 (s a, 1 H), 4,69 (d a, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J = 9,3, 2,1 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 7,2 Hz, 1 H).

E96, *trans*

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,26 (s a, 1 H), 1,30 - 1,42 (m, 2 H), 1,42 - 1,54 (m, 2 H), 2,03 - 2,13 (m, 2 H), 2,20 (d a, J = 12,0 Hz, 2 H), 3,35 - 3,47 (m, 1 H), 3,70 - 3,80 (m, 1 H), 3,77 (c, J = 9,7 Hz, 2 H), 4,51 (d a, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,59 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 7,2 Hz, 1 H).

20 Ejemplo 98 y Ejemplo 100

4-{2-Cloro-4-[8-cloro-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-fenilamino}-1-metil-ciclohexanol. (E100, *trans*) y (E98, *cis*)



25 A una solución del compuesto intermedio D36 (0,238 g, 0,449 mmol) en THF (50 ml), enfriada a -78 °C y en atmósfera de nitrógeno, se añadió bromuro de metilmagnesio - solución 1,4 M en tolueno/THF (0,352 ml, 0,493 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 10 min. A continuación la mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. A continuación la mezcla se cargó con bromuro de metilmagnesio adicional - solución 1,4 M en tolueno/THF (0,801, 0,572 mmol ml). La reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. Después de enfriar en un baño de hielo la mezcla se inactivó con cuidado con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y a continuación se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; partiendo de DCM/EtOAc a 1:1 como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir E98 (*cis*). (0,021 g) en forma de un sólido de color crema y E100 (*trans*) (0,052 g) en forma de un sólido de color blanco.

E98 (*cis*)

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,27 (s a, 1 H), 1,33 (s, 3 H), 1,49 - 1,67 (m, 4 H), 1,71 - 1,81 (m, 2 H), 2,05 - 2,15 (m, 2 H), 3,51 - 3,60 (m, 1 H), 3,75 (c, J = 9,9 Hz, 2 H), 4,50 (d a, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 6,9 Hz, 1 H).

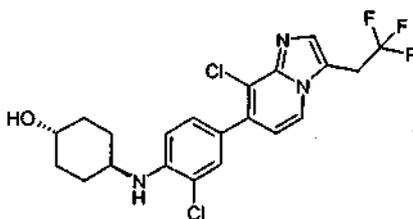
E100 (*trans*)

45 P.F, 205,1 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,14 (s a, 1 H), 1,30 (s, 3 H), 1,51 - 1,64 (m, 2 H), 1,62 - 1,73 (m, 2 H), 1,73 - 1,81 (m, 2 H), 1,93 - 2,03 (m, 2 H), 3,29 - 3,40 (m, 1 H), 3,75 (c, J = 9,9 Hz, 2 H), 4,45 (d a, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 6,9 Hz, 1 H).

50 Ejemplo 101

4-{2-Cloro-4-[8-cloro-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il] fenilamino}-ciclohexanol. (E101)

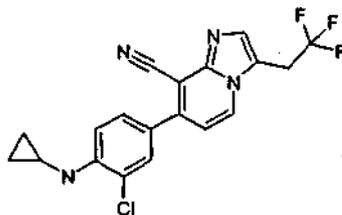


5 A una mezcla del compuesto D20 (0,480 g, 0,934 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadieron el compuesto D38 (0,394 g, 1,12 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,00539 g, 0,0467 mmol) y NaHCO₃ (1 ml, solución acuosa sat.). La mezcla de reacción se sometió a calentamiento con microondas a 150 °C durante 10 min. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con NaCl (solución acuosa sat.). La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; partiendo de DCM/MeOH(NH₃) hasta un 1 % y seguido de DCM/EtOAc a 7:3 como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto E101 (0,240 g, 56,1 %).

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,31 - 1,40 (m, 2 H), 1,43 - 1,53 (m, 2 H), 1,47 (s, 1 H), 2,08 (d a, J = 10,4 Hz, 2 H), 2,21 (d a, J = 11,6 Hz, 2 H), 3,33 - 3,43 (m, 1 H), 3,71 - 3,78 (m, 1 H), 3,75 (c, J = 9,8 Hz, 2 H), 4,37 (d a, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 7,2 Hz, 1 H).

Ejemplo 105

20 7-(3-Cloro-4-ciclopropilamino-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (E105)

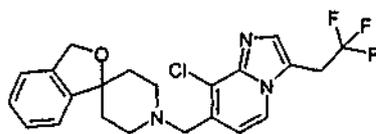


25 A una mezcla del compuesto D13 (0,150 g, 0,321 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadieron el compuesto D31 (0,113 g, 3,85 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,0185 g, 0,016 mmol) y NaHCO₃ (0,5 ml, solución acuosa sat.). La mezcla de reacción se sometió a calentamiento con microondas a 150 °C durante 10 min. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y se lavó con 1,4-dioxano. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/MeOH(NH₃) hasta un 10 % como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto E105 (0,017 g, 13,9 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,61 - 0,67 (m, 2 H), 0,84 - 0,90 (m, 2 H), 2,50 - 2,58 (m, 1 H), 3,78 (c, J = 9,9 Hz, 2 H), 5,03 (s a, 1 H), 7,06 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 7,4 Hz, 1 H).

Ejemplo 123

35 8-Cloro-7-(4-espiro-[3-(2,3-dihidro-benzofuran)]piperidin-1-ilmetil)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)imidazo[1,2-a]piridina (E123)

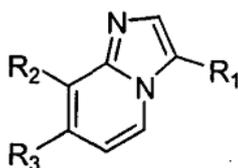


40 Una mezcla de D45 (0,1 g, 0,303 mmol) y D8 (0,124 g, 0,606 mmol) en EtOH (2 ml) se sometió a calentamiento con microondas a 150 °C durante 50 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo obtenido de ese modo se recogió en NaHCO₃ (solución acuosa sat.) y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El residuo obtenido de ese modo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; partiendo de DCM/MeOH hasta un 3 %). Las fracciones deseadas se

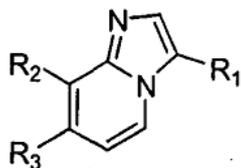
recogieron y se evaporaron al vacío para producir un residuo que se trituró con diisopropil éter para producir el compuesto E123 (0,059 g, 44,7 %) en forma de un sólido de color blanco.

5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃ δ ppm 1,78 (d a, J = 11,8 Hz, 2 H), 1,99 (td, J = 13,0, 4,6 Hz, 2 H), 2,57 - 2,67 (m, 2 H), 2,83 (d a, J = 11,3 Hz, 2 H), 3,73 (c, J = 9,9 Hz, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 7,13 - 7,18 (m, 1 H), 7,19 - 7,24 (m, 2 H), 7,24 - 7,31 (m, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 6,9 Hz, 1 H).

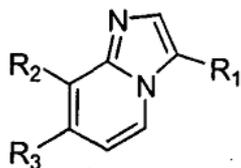
Tabla 1: Compuestos preparados de acuerdo con la Fórmula (I).



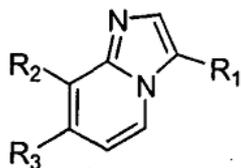
Co. n.º	Ej. n.º	R ¹	R ²	R ³
1	E1*		--CN	
2	E2*	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
3	E3*	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
4	E4*	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
5	E3	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	--CN	
6	E3	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	--CN	
7	E3		--CN	
8	E3	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	--CN	
9	E4	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	--CN	



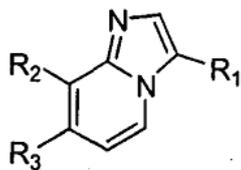
Co. n.º	Ej. n.º	R^1	R^2	R^3
10	E2		--CN	
11	E4	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	--CN	
12	E2	--CH ₂ -CH ₃	--CN	
13	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
14	E2	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	--CN	
15	E2	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	--CN	
16	E2	--CH ₂ -CH ₃	--CN	
17	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
18	E4	--CH ₂ -CH ₃	--CN	
19	E2	--CH ₂ -CH ₃	--CN	
20	E2		--CN	



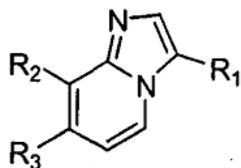
Co. n.º	Ej. n.º	R^1	R^2	R^3
21	E21*	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	--Cl	
22	E2	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	--CN	
23	E2	--CH ₂ -CH ₃	--CN	
24	E4	--CH ₃	--CN	
25	E4	--CH ₂ -CH ₃	--CN	
26	E3	--CH ₃	--CN	
27	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
28	E28*	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CF ₃	--CN	
29	E29*	--CHF ₃	--CN	
30	E3	--CH ₂ -CF ₃	--CN	



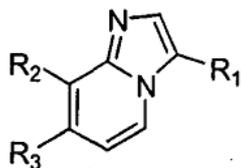
Co. n.º	Ej. n.º	R ¹	R ²	R ³
31	E3	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
32	E3	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
33	E3	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
34	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
35	E36	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
36	E36*	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
37	E36	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
38	D42	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
39	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
40	D42	--CH ₂ -CF ₃	--CN	



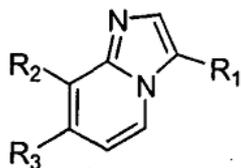
Co. n.º	Ej. n.º	R ¹	R ²	R ³
41	E36	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
42	E36	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
43	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
44	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
45	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
46	E36	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
47	E4		--CN	
48	E2		--CN	
49	E4		--CN	
50	E50*	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	



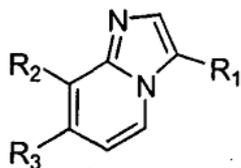
Co. n.º	Ej. n.º	R ¹	R ²	R ³
51	E51*	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
52	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
53	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
54	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
55	E28		--CN	
56	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
57	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
58	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
59	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
60	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	



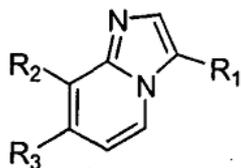
Co. n.º	Ej. n.º	R^1	R^2	R^3
61	E61 *	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
62	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
63	E65	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
64	E4	--CH ₂ -CF ₃	--Me	
65	E65*	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
66	E50	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
67	E67*	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
68	E68*	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
69	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
70	E50	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	



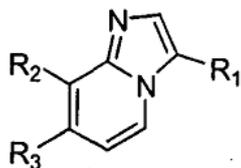
Co. n.º	Ej. n.º	R ¹	R ²	R ³
71	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
72	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
73	E28	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CF ₃	--CN	
74	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
75	E28		--CN	
76	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
77	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
78	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
79	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
80	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
81	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
82	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	



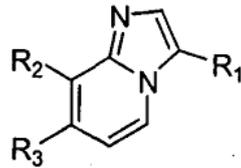
Co. n.º	Ej. n.º	R^1	R^2	R^3
83	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
84	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
85	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
86	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
87	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
88	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
89	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
90	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
91	E91*	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
92	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
93	E91	--CH ₂ -CF ₃	--CN	



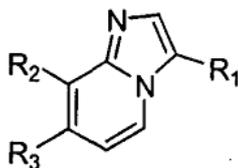
Co. n.º	Ej. n.º	R^1	R^2	R^3
94	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
95	E95*	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
96	E96*	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
97	E98	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
98	E98*	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
99	E4	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
100	E100*	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
101	E101*	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
102	E96	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
103	E95	--CH ₂ -CF ₃	--CN	



Co. n.º	Ej. n.º	R^1	R^2	R^3
104	E98	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
105	E105*	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
106	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
107	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
108	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
109	E50	-CH ₂ -CF ₃	--Cl	
110	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
111	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
112	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
113	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	



Co. n.º	Ej. n.º	R^1	R^2	R^3
114	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
115	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
116	E2	-CH ₂ -CF ₃	--CN	
117	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
118	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
119	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
120	E4	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
121	E2	--CH ₂ -CF ₃	--CN	
122	E95	--CH ₂ -CF ₃	--CN	



Co. n.º	Ej. n.º	R ¹	R ²	R ³
123	E123*	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
124	E123	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	
125	E21	--CH ₂ -CF ₃	--Cl	

Datos Físicoquímicos

Procedimiento general para instrumentos Waters MS (TOF, ZQ, SQD, Plataforma)

5 La medición de HPLC se realizó usando un HP 1100 de Agilent Technologies que comprendía una bomba (cuaternaria o binaria) con desgasificador, un automuestreador, un horno de columna, un detector de diodo-matriz (DAD) y una columna como se especifica en los respectivos métodos que siguen a continuación. El flujo desde la columna se dividió al espectrómetro de MS. El detector de MS se configuró con cualquiera de una fuente de ionización por electronebulización o una fuente de ionización doble ESCI (electronebulización combinada con ionización química a presión atmosférica). Como gas nebulizador se usó nitrógeno. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. La adquisición de los datos se realizó con el software MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general para el instrumento de MS de Agilent (MSD)

15 La medición de HPLC se realizó usando un HP 1100 de Agilent Technologies que comprendía una bomba binaria con desgasificador, un automuestreador, un horno de columna, un detector de diodo-matriz (DAD) y una columna como se especifica en los respectivos métodos que siguen a continuación. El flujo desde la columna se dividió a un espectrómetro de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización doble ESCI (electronebulización combinada con ionización química a presión atmosférica). Como gas nebulizador se usó nitrógeno. La temperatura de la fuente se mantuvo a 100 °C. La adquisición de los datos se realizó con el software Chemsation-Agilent Data Browser.

Procedimiento general para instrumentos de MS de Waters (Acquity-SQD)

25 La medición de UPLC se realizó usando un sistema Acquity de Waters que comprendía un organizador muestreador, una bomba binaria con desgasificador, un horno de cuatro columnas, un detector de diodo-matriz (DAD) y una columna como se especifica en los respectivos métodos que siguen a continuación. El flujo de la columna se usa sin dividirse al detector de MS. El detector de MS se configura con una fuente de ionización doble ESCI (electronebulización combinada con ionización química a presión atmosférica). Como gas nebulizador se usó nitrógeno. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. La adquisición de los datos se realizó con el software MassLynx-Openlynx.

Método 1

35 Además del procedimiento general: La cromatografía de HPLC de fase inversa se realizó 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 usado son: A al 90 % (0,5 g/l de solución de acetato de amonio), B al 5 % (acetonitrilo), C al 5 % (metanol) a B al 50 % y C al 50 % en 6,5 minutos, a B al 100 % a los 7 minutos y se equilibran a las condiciones iniciales a los 7,5 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección de 2 µl. Los espectros de masas de alta resolución (Tiempo de Vuelo,

40

TOF) se adquirieron solamente en modo de ionización positiva mediante barrido de 100 a 750 en 0,5 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja de capilaridad era de 2,5 kV y el voltaje del cono era de 20 V. Para la calibración de la masa de bloqueo se usó Leucina-Encefalina como sustancia patrón.

5 Método 2

Además del procedimiento general: La cromatografía de HPLC de fase inversa se realizó en un cartucho XDB-C18 (1,8 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 0,8 ml/min, a 60 °C. Las condiciones del gradiente usado son: A al 90 % (0,5 g/l de solución de acetato de amonio), B al 10 % (mezcla de Acetonitrilo/ Metanol, 1/1), a B al 100 % en 6,0 minutos, mantenido hasta 6,5 minutos y se equilibran a las condiciones iniciales a los 7,0 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección de 2 µl. Los espectros de masas de baja resolución (cuadripolo, SQD) se adquirieron en modo de ionización positiva mediante barrido de 100 a 1000 en 0,1 segundos usando un retraso inter-canal de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja de capilaridad era de 3 kV. El voltaje del cono era de 20 V y 50 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

15 Método 3

Además del procedimiento general: La cromatografía de UPLC de fase inversa se realizó en una columna BEH-C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 0,8 ml/min, a 60 °C sin dividirse al detector de MS. Las condiciones del gradiente usado son: A al 90 % (0,5 g/l de solución de acetato de amonio), B al 10 % (mezcla de acetonitrilo / metanol, 1/1), a A al 20 %, B al 80 % en 6,3 minutos, a B al 100 % en 6,85 minutos, mantenido hasta 7,50 minutos y se equilibran a las condiciones iniciales a los 7,75 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección de 0,5 µl. Los espectros de masas de baja resolución (cuadripolo, SQD) se adquirieron mediante barrido de 100 a 1000 en 0,1 segundos usando un retraso inter-canal de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja de capilaridad era de 3 kV. El voltaje del cono era de 20 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

25 Método 4

Además del procedimiento general: La cromatografía de UPLC de fase inversa se realizó en una columna BEH-C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 0,8 ml/min, a 60 °C sin dividirse al detector de MS. Las condiciones del gradiente usado son: A al 95 % (0,5 g/l de solución de acetato de amonio + acetonitrilo al 5 %), B al 5 % (mezcla de acetonitrilo / metanol, 1/1), a A al 20 %, B al 80 % en 4,9 minutos, a B al 100 % en 5,3 minutos, mantenido hasta 5,8 minutos y se equilibran a las condiciones iniciales a los 6,0 minutos hasta 7,0 minutos. Volumen de inyección de 0,5 µl. Los espectros de masas de baja resolución (cuadripolo, SQD) se adquirieron mediante barrido de 100 a 1000 en 0,1 segundos usando un retraso inter-canal de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja de capilaridad era de 3 kV. El voltaje del cono era de 20 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

35 Método 5

Este método se usó en Beerse para la validación de pureza/concentración (CLND) después de la separación de SFC. A continuación, los inventores validaron la pureza en Toledo usando el método S6009S6001.

40 Método 6.

Además del procedimiento general: La cromatografía de UPLC de fase inversa se realizó en una columna HSS-T3 (1,8 µm, 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 0,8 ml/min, a 60 °C sin dividirse al detector de MS. Las condiciones del gradiente usado son: A al 95 % (0,5 g/l de solución de acetato de amonio + acetonitrilo al 5 %), B al 5 % (mezcla de acetonitrilo / metanol, 1/1), a A al 20 %, B al 80 % en 6,3 minutos, a B al 100 % en 6,85 minutos, mantenido hasta 7,50 minutos y se equilibran a las condiciones iniciales a los 7,75 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección de 0,5 µl. Los espectros de masas de baja resolución (cuadripolo, SQD) se adquirieron mediante barrido de 100 a 1000 en 0,1 segundos usando un retraso inter-canal de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja de capilaridad era de 3 kV. El voltaje del cono era de 20 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

45 Método 7

Además del procedimiento general: La cromatografía de HPLC de fase inversa se realizó en una columna XBridge-C18 (2,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60 °C sin dividirse al detector de MS. Las condiciones del gradiente usado son: A al 95 % (0,5 g/l de solución de acetato de amonio + acetonitrilo al 5 %), B al 5 % (mezcla de acetonitrilo / metanol, 1/1), a B al 100 % en 6,5 minutos, mantenido hasta 7,0 minutos y se equilibran a las condiciones iniciales a los 7,3 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección de 2 µl. Los espectros de masas de baja resolución (cuadripolo, SQD) se adquirieron mediante barrido de 100 a 1000 en 0,1 segundos usando un retraso inter-canal de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja de capilaridad era de 3 kV. El voltaje del cono era de 20 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

Método 8

Además del procedimiento general: La cromatografía de HPLC de fase inversa se realizó en una columna Sunfire-C18 (2,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60 °C. Las condiciones del gradiente usado son: A al 95 % (0,5 g/l de solución de acetato de amonio + 5 % de acetonitrilo), B al 2,5 % (acetonitrilo), C al 2,5 % (metanol) a B al 50 %, 50 % C en 6,5 minutos, mantenido hasta 7,0 minutos y se equilibran a las condiciones iniciales a los 7,3 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección de 2 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. El voltaje de la aguja de capilaridad era de 2,5 kV para el modo de ionización positiva y 2,9 kV para el modo de ionización negativa. El voltaje del cono era de 20 V para los modos de ionización tanto positiva como negativa. Para la calibración de la masa de bloqueo se usó Leucina-Encefalina como sustancia patrón.

Método 9

Además del procedimiento general: La cromatografía de HPLC de fase inversa se realizó en una columna Sunfire-C18 (2,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60 °C sin dividirse al detector de MS. Las condiciones del gradiente usado son: A al 95 % (0,5 g/l de solución de acetato de amonio + acetonitrilo al 5 %), B al 5 % (mezcla de acetonitrilo / metanol, 1/1), a B al 100 % a los 6,5 minutos, mantenido hasta 7,0 minutos y se equilibran a las condiciones iniciales a los 7,3 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección de 2 µl. Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo, SQD) se adquirieron mediante barrido de 100 a 1000 en 0,1 segundos usando un retraso inter-canal de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja de capilaridad era de 3 kV. El voltaje del cono era de 20 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

Método 10

Además del procedimiento general: La cromatografía de HPLC de fase inversa se realizó en una columna Sunfire-C18 (2,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60 °C sin dividirse al detector de MS. Las condiciones del gradiente usado son: A al 95 % (0,5 g/l de solución de acetato de amonio + acetonitrilo al 5 %), B al 5 % (mezcla de acetonitrilo / metanol, 1/1), a B al 100 % en 5,0 minutos, mantenido hasta 5,15 minutos y se equilibran a las condiciones iniciales a los 5,30 minutos hasta 7,0 minutos. Volumen de inyección de 2 µl. Los espectros de masas de baja resolución (detector de SQD; cuadrupolo) se adquirieron en modo de ionización positiva mediante barrido de 100 a 1000 en 0,1 segundos usando un retraso inter-canal de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja de capilaridad era de 3 kV. El voltaje del cono era de 20 V y 50 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

Método 11

Además del procedimiento general: La cromatografía de HPLC de fase inversa se realizó en un cartucho XDB-C18 (1,8 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 0,8 ml/min, a 60 °C. Las condiciones del gradiente usado son: A al 90 % (1 g/l de solución de bicarbonato de amonio), B al 5 % (acetonitrilo), C al 5 % (metanol) a B al 50 % y C al 50 % en 6,0 minutos, a B al 100 % a los 6,5 minutos y se equilibran a las condiciones iniciales a los 7,0 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección de 2 µl. Los espectros de masas de alta resolución (Tiempo de Vuelo, TOF) se adquirieron solamente en modo de ionización positiva mediante barrido de 100 a 750 en 0,5 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja de capilaridad era de 2,5 kV para el modo de ionización positiva y el voltaje del cono era de 20 V. Para la calibración de la masa de bloqueo se usó Leucina-Encefalina como sustancia patrón.

Método 12

Además del procedimiento general: La cromatografía de HPLC de fase inversa se realizó en una columna Eclipse Plus-C18 (3,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60 °C sin dividirse al detector de MS. Las condiciones del gradiente usado son: A al 95 % (0,5 g/l de solución de acetato de amonio + acetonitrilo al 5 %), B al 5 % (mezcla de acetonitrilo / metanol, 1/1), a B al 100 % en 5,0 minutos, mantenido hasta 5,15 minutos y se equilibran a las condiciones iniciales a los 5,30 minutos hasta 7,0 minutos. Volumen de inyección de 2 µl. Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo, SQD) se adquirieron mediante barrido de 100 a 1000 en 0,1 segundos usando un retraso inter-canal de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja de capilaridad era de 3 kV. El voltaje del cono era de 20 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

Método 13

Además del procedimiento general: La cromatografía de HPLC de fase inversa se realizó en una columna Sunfire-C18 (2,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60 °C. Las condiciones del gradiente usado son: A al 95 % (0,5 g/l de solución de acetato de amonio + acetonitrilo al 5 %), B al 2,5 % (acetonitrilo), C al 2,5 % (metanol), a B al 50 %, 50 % C en 5,0 minutos, mantenido hasta 5,15 minutos y se equilibran a las condiciones iniciales a los 5,3 minutos hasta 7,0 minutos. Volumen de inyección de 2 µl. Los espectros de masas de alta

5 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. El voltaje de la aguja de capilaridad era de 2,5 kV para el modo de ionización positiva y 2,9 kV para el modo de ionización negativa. El voltaje del cono era de 20 V para los modos de ionización tanto positiva como negativa. Para la calibración de la masa de bloqueo se usó Leucina-Encefalina como sustancia patrón.

Método 14

10 Además del procedimiento general: La cromatografía de HPLC de fase inversa se realizó en una columna Sunfire-C18 (2,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60 °C. Las condiciones del gradiente usado son: A al 90 % (0,5 g/l de solución de acetato de amonio), B al 10 % (mezcla de acetonitrilo / metanol, 1/1), mantenido 0,20 minutos, a B al 100 % en 3,5 minutos, mantenido hasta 3,65 minutos y se equilibran a las condiciones iniciales a los 3,8 minutos hasta 5,0 minutos. Volumen de inyección de 2 µl. Los espectros de masas de baja resolución (Cuadrupolo, MSD) se adquirieron en modo electronebulización mediante barrido de 100 a 1000 en 0,99 segundos, tamaño de paso de 0,30 y anchura del pico de 0,10 minutos. El voltaje de la aguja de capilaridad era de 1,0 kV y el voltaje del fragmentador era de 70 V para los modos de ionización tanto positiva como negativa.

Método 15

20 Además del procedimiento general: La cromatografía de UPLC de fase inversa se realizó en una columna BEH-C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 0,8 ml/min, a 60 °C sin dividirse al detector de MS. Las condiciones del gradiente usado son: A al 90 % (0,5 g/l de solución de acetato de amonio), B al 10 % (mezcla de acetonitrilo / metanol, 1/1), mantenido 0,2 minutos, a A al 20 %, B al 80 % en 3,5 minutos, a B al 100 % en 3,8 minutos, mantenido hasta 4,15 minutos y se equilibran a las condiciones iniciales a los 4,3 minutos hasta 5,0 minutos. Volumen de inyección de 0,5 µl. Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo, SQD) se adquirieron mediante barrido de 100 a 1000 en 0,1 segundos usando un retraso inter-canal de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja de capilaridad era de 3 kV. El voltaje del cono era de 20 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

Método 16

30 Además del procedimiento general: La cromatografía de HPLC de fase inversa se realizó en un cartucho XDB-C18 (1,8 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 0,8 ml/min, a 60 °C. Las condiciones del gradiente usado son: A al 90 % (0,5 g/l de solución de acetato de amonio), B al 10 % (mezcla de acetonitrilo / metanol, 1/1), mantenido 0,2 minutos, a B al 100 % en 3,0 minutos, mantenido hasta 3,15 minutos y se equilibran a las condiciones iniciales a los 3,3 minutos hasta 5,0 minutos. Volumen de inyección de 2 µl. Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo, SQD) se adquirieron mediante barrido de 100 a 1000 en 0,1 segundos usando un retraso inter-canal de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja de capilaridad era de 3 kV. El voltaje del cono era de 20 V y 50 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

Método 17

40 Además del procedimiento general: La cromatografía de HPLC de fase inversa se realizó en un cartucho XDB-C18 (1,8 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1 ml/min, a 60 °C. Las condiciones del gradiente usado son: A al 90 % (0,5 g/l de solución de acetato de amonio), B al 5 % (acetonitrilo), C al 5 % (metanol), mantenido 0,2 minutos, a B al 50 %, 50 % C en 3,5 minutos, mantenido hasta 3,65 minutos y se equilibran a las condiciones iniciales a los 3,8 minutos hasta 5,0 minutos. Volumen de inyección de 2 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. El voltaje de la aguja de capilaridad era de 2,5 kV para el modo de ionización positiva y 2,9 kV para el modo de ionización negativa. El voltaje del cono era de 20 V para los modos de ionización tanto positiva como negativa. Para la calibración de la masa de bloqueo se usó Leucina-Encefalina como sustancia patrón.

Método 18

55 Además del procedimiento general: La cromatografía de HPLC de fase inversa se realizó en una columna Eclipse Plus-C18 (3,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60 °C. Las condiciones del gradiente usado son: A al 95 % (0,5 g/l de solución de acetato de amonio + acetonitrilo al 5 %), B al 5 % (mezcla de acetonitrilo / metanol, 1/1), mantenido 0,2 minutos, a B al 100 % en 3,0 minutos, mantenido hasta 3,15 minutos y se equilibran a las condiciones iniciales a los 3,3 minutos hasta 5,0 minutos. Volumen de inyección de 2 µl. Los espectros de masas de baja resolución (Cuadrupolo, MSD) se adquirieron en modo electronebulización mediante barrido de 100 a 1000 en 0,99 segundos, tamaño de paso de 0,30 y anchura del pico de 0,10 minutos. El voltaje de la aguja de capilaridad era de 1,0 kV y el voltaje del fragmentador era de 70 V para los modos de ionización tanto positiva como negativa.

60

Método 19

Además del procedimiento general: La cromatografía de HPLC de fase inversa se realizó 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 usado son: A al 90 % (0,5 g/l de solución de acetato de amonio), B al 5 % (acetonitrilo), C al 5 % (metanol) a B al 50 % y C al 50 % en 6,5 minutos, a B al 100 % a los 7 minutos y se equilibran a las condiciones iniciales a los 7,5 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección de 2 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. El voltaje de la aguja de capilaridad era de 2,5 kV para el modo de ionización positiva y 2,9 kV para el modo de ionización negativa. El voltaje del cono era de 20 V para los modos de ionización tanto positiva como negativa. Para la calibración de la masa de bloqueo se usó Leucina-Encefalina como sustancia patrón.

Método 20

Además del procedimiento general: La cromatografía de UPLC de fase inversa se realizó en una columna BEH-C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 0,8 ml/min, a 60 °C sin dividirse al detector de MS. Las condiciones del gradiente usado son: A al 95 % (0,5 g/l de solución de acetato de amonio + acetonitrilo al 5 %), B al 5 % (mezcla de acetonitrilo / metanol, 1/1), mantenido 0,2 minutos, a A al 20 %, B al 80 % en 3,5 minutos, a B al 100 % en 3,8 minutos, mantenido hasta 4,15 minutos y se equilibran a las condiciones iniciales a los 4,3 minutos hasta 5,0 minutos. Volumen de inyección de 0,5 µl. Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo, SQD) se adquirieron mediante barrido de 100 a 1000 en 0,1 segundos usando un retraso inter-canal de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja de capilaridad era de 3 kV. El voltaje del cono era de 20 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

Método 21

Además del procedimiento general: La cromatografía de HPLC de fase inversa se realizó en un cartucho XDB-C18 (1,8 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60 °C. Las condiciones del gradiente usado son: A al 90 % (0,5 g/l de solución de acetato de amonio), B al 10 % (mezcla de acetonitrilo / metanol, 1/1), mantenido 0,2 minutos, a B al 100 % en 3,5 minutos, mantenido hasta 3,65 minutos y se equilibran a las condiciones iniciales a los 3,8 minutos hasta 5,0 minutos. Volumen de inyección de 2 µl. Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo individual, detector de ZQ) se adquirieron mediante barrido de 100 a 1000 en 0,5 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja de capilaridad era de 3 kV. El voltaje del cono era de 20 V y 50 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

Método 22

Además del procedimiento general: La cromatografía de HPLC de fase inversa se realizó en un cartucho XDB-C18 (1,8 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60 °C. Las condiciones del gradiente usado son: A al 90 % (0,5 g/l de solución de acetato de amonio), B al 10 % (mezcla de acetonitrilo / metanol, 1/1), mantenido 0,20 minutos, a B al 100 % en 3,5 minutos, mantenido hasta 3,65 minutos y se equilibran a las condiciones iniciales a los 3,8 minutos hasta 5,0 minutos. Volumen de inyección de 2 µl. Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo individual, MSD detector) se adquirieron en modo electronebulización mediante barrido de 100 a 1000 en 0,99 segundos, tamaño de paso de 0,30 y anchura del pico de 0,10 minutos. El voltaje de la aguja de capilaridad era de 1,0 kV y el voltaje del fragmentador era de 70 V para los modos de ionización tanto positiva como negativa.

Método 23

Además del procedimiento general: La cromatografía de HPLC de fase inversa se realizó en un cartucho XDB-C18 (1,8 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60 °C. Las condiciones del gradiente usado son: A al 90 % (0,5 g/l de solución de acetato de amonio), B al 5 % (acetonitrilo), C al 5 % (metanol), mantenido 0,2 minutos, a B al 50 %, 50 % C en 3,5 minutos, mantenido hasta 3,65 minutos y se equilibran a las condiciones iniciales a los 3,8 minutos hasta 5,0 minutos. Volumen de inyección de 2 µl. Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo individual, detector de Plataforma) se adquirieron mediante barrido de 100 a 750 en 1,5 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,3 segundos. El voltaje de la aguja de capilaridad era de 3 kV.

El voltaje del cono era de 30 V y 70 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

Método 24

Además del procedimiento general: La cromatografía de HPLC de fase inversa se realizó en un cartucho XDB-C18 (1,8 μm , 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 0,8 ml/min, a 60 °C. Las condiciones del gradiente usado son: A al 90 % (0,5 g/l de solución de acetato de amonio), B al 10 % (mezcla de acetonitrilo / metanol, 1/1), mantenido 0,2 minutos, a B al 100 % en 3,0 minutos, mantenido hasta 3,15 minutos y se equilibran a las condiciones iniciales a los 3,3 minutos hasta 5,0 minutos. Volumen de inyección de 2 μl . Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo individual, MSD detector) se adquirieron en modo electronebulización mediante barrido de 100 a 1000 en 0,99 segundos, tamaño de paso de 0,30 y anchura del pico de 0,10 minutos. El voltaje de la aguja de capilaridad era de 1,0 kV y el voltaje del fragmentador era de 70 V para los modos de ionización tanto positiva como negativa.

Tabla 2: Datos fisicoquímicos para algunos compuestos (nd = no determinado)

Co. N.º	Punto de fusión (°C)	PM (teór)	[MH ⁺]	TA (min)	Método de LCMS
1	nd	392	393	5,32	1
2	239	387	388	3,34	1
3	nd	384	385	4,41	1
4	nd	426	427	4,11	1
5	126,8-131	412	413	5,13	1
6	161	344	345	4,73	1
7	nd	392	393	5,08	1
8	201,1	360	361	3,93	1
9	159	368	369	4,28	1
10	nd	378	379	5,01	1
11	181,8	368	369	4,25	1
12	150	330	331	4,39	1
13	nd	408	409	4,03	1
14	194,4	375	376	4,41	1
15	148,2	345	346	4,31	1
16	265	346	347	3,55	1
17	nd	426	427	4,02	1
18	nd	354	355	3,91	1
19	231,4	361	362	4,07	1
20	220	379	380	4,64	1
21	nd	369	370	4,17	1
22	176,4	347	348	3,56	1
23	nd	333	334	3,13	1
24	nd	340	341	3,55	1
25	197,6	372	373	3,92	1
26	nd	316	317	3,98	1
27	nd	398	399	4,74	1
28	128,5	412	413	4,9	1
29	nd	370	371	4,68	1
30	272,1	400	401	3,64	1
31	139,3	402	403	4,45	1

ES 2 637 794 T3

Co. N.º	Punto de fusión (°C)	PM (teór)	[MH ⁺]	TA (min)	Método de LCMS
32	>300	452	453	4,80	1
33	186,5	420	421	4,65	2
34	>300	415	416	4,15	1
35	154,8	425	426	4,9	1
36	161,4	410	411	3,8	1
37	156,9	444	445	4,7	1
38	181,2	432	433	3,7	1
39	nd	435	436	4,5	1
40	145	416	417	4,6	1
41	161,1	425	426	5,1	1
42	se descompone	407	408	5,1	1
43	196	444	445	3,7	1
44	152	416	417	4,9	1
45	nd	432	433	3,9	1
46	150,2	426	427	4,8	1
47	267	414	415	5,1	1
48	145,4	370	371	5,0	1
49	nd	342	343	4,5	1
50	220,7	411	412	5,2	1,5,6
51	263,1	393	394	4,9	1
52	nd	421	422	4,2	1
53	se descompone	400	401	4,0	1
54	155,4	442	443	4,1	2
55	se descompone	373	374	4,0	1
56	se descompone	401	402	3,7	1
57	nd	469	470	4,3	1
58	212,9	412	413	4,4	2
59	se descompone	428	429	3,8	1
60	se descompone	401	402	3,7	1
61	nd	432	433	4,6	1
62	289,8	418	419	3,8	3
63	189,3	451	452	4,3	7
64	213,9	373	374	5,2	1
65	234,7	451	452	4,7	8
66	174,4	421	422	3,8	4
67	227,5	442	443	3,4	4
68	214	402	403	4,4	1
69	nd	432	433	4,4	8
70	se descompone	420	421	5,0	1

ES 2 637 794 T3

Co. N.º	Punto de fusión (°C)	PM (teór)	[MH ⁺]	TA (min)	Método de LCMS
71	195,6	409	410	5,0	1
72	nd	427	428	4,8	1
73	234,1	454	455	4,4	1
74	163	411	412	4,7	1
75	277,2	412	413	4,6	1
76	se descompone	411	412	4,8	1
77	177,9	411	412	4,6	1
78	176	411	412	4,7	1
79	173,4	409	410	4,6	1
80	174,3	393	394	4,7	1
81	102,7	421	422	4,1	1
82	143,2	451	452	4,4	1
83	se descompone	437	438	3,0	1
84	nd	419	420	5,2	1
85	se descompone	405	406	4,8	1
86	nd	423	424	4,1	1
87	se descompone	393	394	4,7	1
88	nd	357	358	4,7	1
89	161,6	462	463	4,4	1
90	se descompone	435	436	4,2	1
91	137,5	414	415	3,4	1
92	230,7	434	435	4,3	1
93	155	414	415	3,6	1
94	202,6	462	463	4,4	1
95	nd	448	449	4,1	2
96	123,7	448	449	4,1	1
97	nd	463	464	3,3	4
98	nd	471	472	4,7	8
99	149,7	443	444	4,6	9
100	205,1	471	472	4,7	8
101	183,1	457	458	4,3	8
102	nd	449	450	3,3	4
103	210,2	449	450	3,1	4
104	nd	463	464	3,5	4
105	nd	390	391	4,5	1
106	nd	374	375	4,2	1
107	se descompone	384	385	4,8	1
108	se descompone	404	405	4,9	1
109	se descompone	393	394	5,1	1

Co. N.º	Punto de fusión (°C)	PM (teór)	[MH ⁺]	TA (min)	Método de LCMS
110	se descompone	420	421	4,2	1
111	nd	400	401	3,4	1
112	174	442	443	3,3	4
113	se descompone	425	426	4,8	1
114	207,1	425	426	4,7	1
115	198,7	426	427	4,7	1
116	252,5	396	397	4,35	2
117	se descompone	395	396	4,04	2
118	nd	430	431	4,55	2
119	nd	464	465	4,57	2
120	nd	407	408	4,75	2
121	se descompone	469	470	4,22	2
122	nd	406	407	2,77	4
123	164,2	435	436	4,63	9
124	nd	451	452	3,07	20
125	se descompone	434	435	4,17	12

nd significa no determinado

D. Ejemplos farmacológicos

Los compuestos que se proporcionan en la presente invención son moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Parece que estos compuestos potencian las respuestas a glutamato mediante la unión a un sitio alostérico distinto del sitio de unión a glutamato. La respuesta de mGluR2 a una concentración de glutamato aumenta cuando los compuestos de Fórmula (I) están presentes. Se espera que los compuestos de Fórmula (I) tengan su efecto sustancialmente en mGluR2 en virtud de su capacidad para aumentar la función del receptor. El comportamiento de los moduladores alostéricos positivos sometidos a ensayo en mGluR2 usando el método de ensayo de unión a [³⁵S]GTPγS que se describe a continuación y que es adecuado para la identificación de los compuestos de este tipo, y más particularmente los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), se muestra en la Tabla 3.

Ensayo de unión a [³⁵S]GTPγS

El ensayo de unión a [³⁵S]GTPγS es un ensayo basado en membrana funcional usado para estudiar la función del receptor acoplado a la proteína G (GPCR) mediante el cual se mide la incorporación de una forma no hidrolizable de GTP, [³⁵S]GTPγS (5'-trifosfato de guanosina, marcado con ³⁵S de emisión gamma). La subunidad α de la proteína G cataliza el intercambio del 5'-difosfato de guanosina (GDP) por trifosfato de guanosina (GTP) y mediante la activación del GPCR por un agonista, [³⁵S]GTPγS, se llega a incorporar y no se puede prescindir para continuar el ciclo de intercambio (Harper (1998) Current Protocols in Pharmacology 2,6,1-10, John Wiley & Sons, Inc.). La cantidad de incorporación de [³⁵S]GTPγS radiactivo es una medida directa de la actividad de la proteína G y por lo tanto se puede determinar la actividad del agonista. Se muestra que los receptores de mGluR2 están acoplados preferentemente a la proteína Gαi, un acoplamiento preferente para este método, y por lo tanto se usa ampliamente para estudiar la activación preferente del receptor de receptores mGluR2 tanto en líneas de células recombinantes como en tejidos (Schaffhauser *et al* 2003, Pinkerton *et al*, 2004, Mutel *et al* (1998) Journal of Neurochemistry. 71: 2558-64; Schaffhauser *et al* (1998) Molecular Pharmacology 53: 228-33). En el presente documento los inventores describen el uso del ensayo de unión a [³⁵S]GTPγS usando membranas de células transfectadas con el receptor mGluR2 humano y adaptadas a partir de Schaffhauser *et al* ((2003) Molecular Pharmacology 4: 798-810) para la detección de las propiedades de modulación alostérica positiva (PAM) de los compuestos de la presente invención.

Preparación de la membrana

Se cultivaron células CHO hasta la preconfluencia y se estimularon con butirato 5 mM durante 24 horas, antes de lavado con PBS y, a continuación recolección por raspado en tampón de homogeneización (tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, 4 °C). Los lisados celulares se homogeneizaron brevemente (15 s) usando un homogeneizador Ultra-Turrax.

El homogenato se centrifugó a 23.500 x g durante 10 minutos y se descartó el sobrenadante. Se resuspendió el aglomerado en Tris-HCl 5 mM a pH 7,4 y se volvió a centrifugar (30.000 x g, 20 min, 4 °C). El aglomerado final se resuspendió en HEPES 50 mM, pH 7,4 y se almacenó a -80 °C en alícuotas apropiadas antes de su uso. La concentración de proteína se determinó por el método Bradford (Bio-Rad, EE.UU.) usando como estándar albúmina de suero bovino.

Ensayo de unión de [³⁵S]GTPγS

La medición de la actividad de modulación alostérica positiva de mGluR2 de los compuestos de ensayo en membranas que contenían mGluR2 humano se llevó a cabo usando membranas congeladas que se descongelaron y se homogeneizaron brevemente antes de la incubación previa en microplacas de 96 pocillos (15 µg/pocillo de ensayo, 30 min, 30 °C), en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 3 mM, GDP 50 µM, 10 µg/ml de saponina), con concentraciones crecientes del modulador alostérico positivo (de 0,3 nM a 50 µM) y una concentración predeterminada mínima de glutamato (ensayo de PAM), o sin adición de glutamato. Para el ensayo de PAM, las membranas se incubaron previamente con glutamato a una concentración de CE₂₅, es decir, una concentración que da 25 % de la respuesta máxima de glutamato, y está de acuerdo con los datos publicados (Pin *et al.* (1999), *Eur. J. Pharmacol.* 375:277-294). Después de la adición de [³⁵S]GTPγS (0,1 nM, concentración final) para conseguir un volumen total de reacción de 200 µl, las microplacas se agitaron brevemente e incubaron adicionalmente para permitir la incorporación de [³⁵S]GTPγS tras la activación (30 min, 30 °C). La reacción se detuvo por filtración al vacío rápida sobre una microplaca de placas de filtro de fibra de vidrio (placas de filtro GFB de 96 pocillos Unifilter, Perkin-Elmer, Downers Grove, EE.UU.) usando un recolector de células de placa de 96 pocillos (Filtermate, Perkin-Elmer, EE.UU.) , y a continuación mediante lavado 3 veces con tampón de lavado enfriado en hielo (Na₂PO₄·2H₂O 10 mM, NaH₂PO₄·H₂O 10 mM, pH = 7,4). A continuación, los filtros se secaron con aire y se añadieron 40 µl de mezcla líquida de centelleo (Microscint-O) a cada pocillo, y se midió [³⁵S]GTPγS unido a la membrana en un lector de placas de centelleo de 96 pocillos (Top-Count, Perkin-Elmer, EE.UU.). La unión inespecífica de [³⁵S]GTPγS se determina en presencia de GTP 10 µM frío. Cada curva se llevó a cabo al menos una vez usando una muestra por duplicado por punto de datos y a 11 concentraciones.

Análisis de datos

Las curvas de concentración-respuesta de compuestos representativos de la presente invención en presencia de CE₂₅ añadida de agonista de mGluR2 glutamato para determinar la modulación alostérica positiva (PAM), se generaron usando el software Prism GraphPad (Graph Pad Inc, San Diego, USA).. Las curvas se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros ($Y = \text{Parte Inferior} + (\text{Parte Superior} - \text{Parte Inferior}) / (1 + 10^{-(\text{LogCE}_{50} - X) \cdot \text{Pendiente de Hill}})$) permitiendo la determinación de los valores de CE₅₀. La CE₅₀ es la concentración de un compuesto que causa una potenciación semimáxima de la respuesta a glutamato. Esto se calcula restando las respuestas máximas a glutamato en presencia de una concentración de saturación total de un modulador alostérico positivo a partir de la respuesta a glutamato en ausencia de un modulador alostérico positivo. La concentración que produce el efecto semimáximo se calcula a continuación como CE₅₀.

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

Co. N.º	GTPγS - hR2 PAM
	pCE ₅₀
1	6,29
2	6,07
3	6,91
4	6,16
5	6,97
6	6,81
7	6,75
8	6,50
9	6,50
10	6,40
11	6,37
12	6,30

ES 2 637 794 T3

Co. N.º	GTPyS - hR2 PAM
	pCE ₅₀
13	6,23
14	6,19
15	6,01
16	6,00
17	5,95
18	5,88
19	5,64
20	n.c.
21	n.c.
22	n.c.
23	n.c.
24	n.c.
25	n.c.
26	n.c.
27	6,53
28	6,88
29	6,11
30	6,38
31	7,09
32	7,09
33	7,21
34	6,35
35	6,22
36	n.c.
37	5,52
38	n.c.
39	5,86
40	5,89
41	6,36
42	6,25
43	n.c.
44	6,49
45	n.c.
46	5,76
47	6,64
48	7,03
49	6,17
50	6,71

ES 2 637 794 T3

Co. N.º	GTPyS - hR2 PAM
	pCE ₅₀
51	6,80
52	6,56
53	5,87
54	6,62
55	5,96
56	6,19
57	6,32
58	7,01
59	6,43
60	6,28
61	7,43
62	6,78
63	6,41
64	5,81
65	6,75
66	6,55
67	6,84
68	7,03
69	8,01
70	6,57
71	6,74
72	6,67
73	5,98
74	6,77
75	6,43
76	6,57
77	6,98
78	6,66
79	6,59
80	6,73
81	6,28
82	7,35
83	6,17
84	6,52
85	6,12
86	5,50
87	6,51
88	6,35

ES 2 637 794 T3

Co. N.º	GTPyS - hR2 PAM
	pCE ₅₀
89	6,56
90	6,17
91	5,95
92	6,15
93	5,87
94	6,76
95	6,73
96	6,53
97	6,22
98	6,31
99	6,20
100	6,90
101	6,81
102	6,07
103	6,03
104	5,98
105	6,85
106	5,2
107	6,63
108	6,34
109	6,56
110	5,67
111	5,98
112	6,17
113	6,81
114	6,85
115	6,67
116	6,76
117	6,16
118	7,20
119	7,24
120	6,80
121	5,68
122	6,26
123	n.c.
124	6,1
125	5,75

n.c. significa que la CE₅₀ no se pudo calcular

Los valores de CE₅₀ no se calculaban en el caso de que la curva de concentración-respuesta no alcanzara un nivel de meseta. Por definición, el valor de CE₅₀ de un compuesto es la concentración necesaria para alcanzar un 50 % de la sexta máxima alcanzada por ese compuesto.

- 5 Todos los compuestos se sometieron a ensayo en presencia de agonista de mGluR2, glutamato a una concentración de CE₂₅ predeterminada, para determinar la modulación alostérica positiva (GTPγS-PAM). Los valores mostrados son promedios de valores por duplicado de 11 curvas de respuesta - concentración, a partir de al menos un experimento. Todos los compuestos excepto los compuestos N.^{os} 20 a 26 (para los que no se pudo obtener una respuesta máxima) presentaban un valor de pCE₅₀ superior a 5,0, de 5,6 (actividad débil) a 7,2 (actividad muy elevada). Se calcula que el error de determinación de un valor de pCE₅₀ para un solo experimento es de aproximadamente 0,3 unidades log.

E. Ejemplos de composición

- 15 "Principio activo" como se usa a través de estos ejemplos se refiere a un compuesto final de fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, los solvatos y las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo. Los ejemplos habituales de recetas para la formulación de la invención son las que siguen a continuación:

1. Comprimidos

20	Principio activo	5 a 50 mg
	Fosfato di-cálcico	20 mg
	Lactosa	30 mg
	Talco	10 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
	Almidón de patata	a 200 mg

En este ejemplo, el principio activo se puede sustituir con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos usados a modo de ejemplo.

2. Suspensión

- 30 Una suspensión acuosa se prepara para administración oral de modo que cada 1 mililitro contiene de 1 a 5 mg de uno de los compuestos activos, 50 mg de carboximetil celulosa sódica, 1 mg de benzoato sódico, 500 mg de sorbitol y agua a 1 ml.

3. Inyectable

- 35 Una composición parenteral se prepara por agitación de un 1,5 % en peso de principio activo de la invención en un 10 % en volumen de propilenglicol en agua.

4. Pomada

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

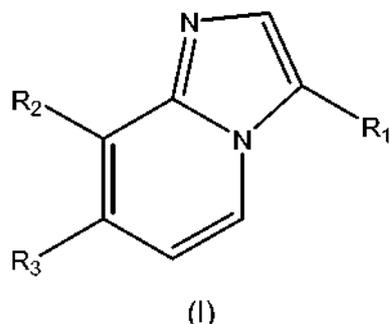
- 40 En este ejemplo, el principio activo se puede sustituir con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos usados como ejemplo.

Las variaciones razonables no se deben contemplar como una partida del alcance de la invención. Será evidente que los expertos en la materia pueden modificar de muchas maneras la invención descrita de ese modo.

45

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I)

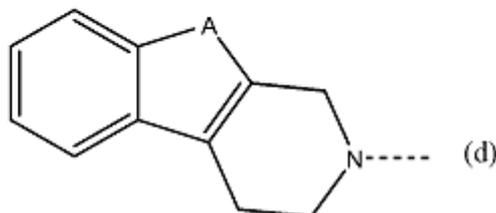
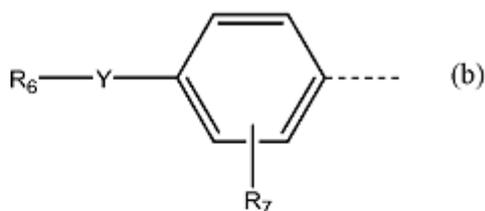
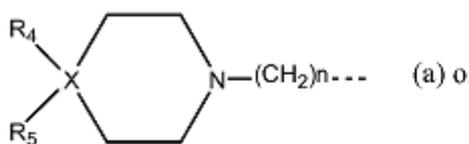


5

o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

10 R^1 es alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; trifluorometilo; alquilo C_{1-3} sustituido con trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetoxi, cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, o fenilo sustituido con alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , ciano, halo, trifluorometilo, o trifluorometoxi; fenilo; fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , ciano, halo, trifluorometilo, y trifluorometoxi; o 4-tetrahidropirranilo;
 R^2 es ciano, halo, trifluorometilo, alquilo C_{1-3} o ciclopropilo;
 R^3 es un radical de fórmula (a) o (b) o (c) o (d)

15



20

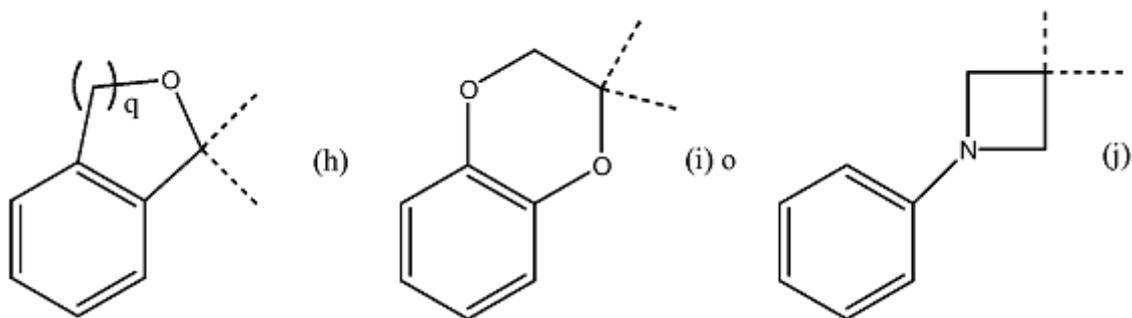
R^4 es hidrógeno; hidroxicicloalquilo C_{3-6} ; piridinilo; piridinilo sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} ; pirimidinilo; pirimidinilo sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} ; fenilo; fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , mono- o polihaloalquilo C_{1-3} , ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , mono- o polihaloalquilo C_{1-3} , alquilcarbonilo C_{1-3} , mono- y di(alquil C_{1-3})amino, y morfolinilo; o fenilo con dos sustituyentes vecinales que tomados en conjunto forman un radical divalente de fórmula

25

-N=CH-NH- (e),
 -CH=CH-NH- (f), u
 -O-CH₂-CH₂-NH- (g);

30

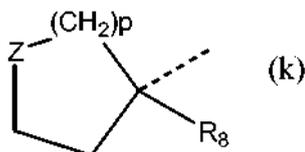
R^5 es hidrógeno, flúor, hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , morfolinilo o ciano;
 X es C o N en cuyo caso R^5 representa el par electrónico en N; o
 R^4 -X- R^5 representa un radical de fórmula (h) o (i) o (j)



n es 0 o 1;
q es 1 o 2;

5 R^6 es alquilo C_{1-3} ; cicloalquilo C_{3-6} ; hidroxialquilo C_{2-4} ; (cicloalquil C_{3-6})alquilo C_{1-3} ; fenilo; piridinilo; o fenilo o piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , trifluorometilo y $(CH_2)_m-CO_2H$, en el que $m = 0, 1$ o 2 ; o R^6 es un radical cíclico de fórmula (k)

10



15 en la que R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} ;
p es 1 o 2;
Z es O, CH_2 o $CR^9(OH)$ en el que R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; o
 R^8 y R^9 forman un radical $-CH_2-CH_2-$;

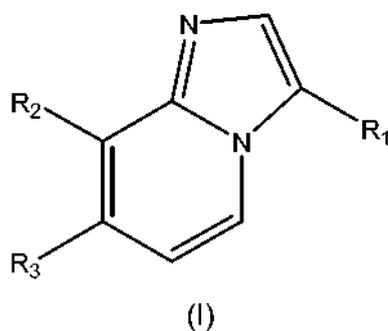
15

20 R^7 es hidrógeno, halo o trifluorometilo;
Y es un enlace covalente, O, NH, S, SO, SO_2 , $C(OH)(CH_3)$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, CHF o CF_2 ; o
 R^6-Y es morfolinilo, pirrolidinilo, o piperidinilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o hidroxialquilo C_{1-3} ; y
A es O o NH;
o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

20

25 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (l)

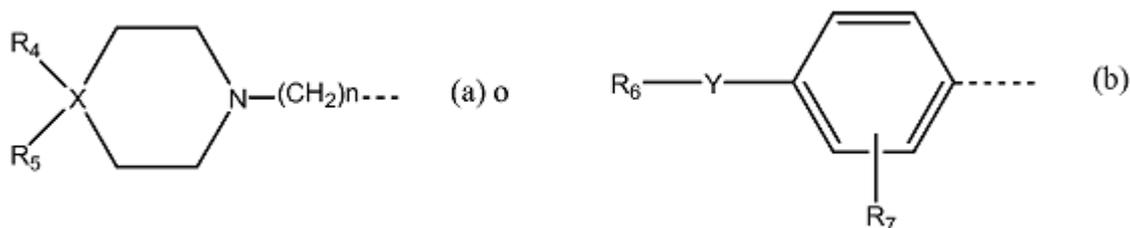
25



o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

30 R^1 es alquilo C_{1-6} ; trifluorometilo; alquilo C_{1-3} sustituido con trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetoxi, cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, o fenilo sustituido con halo, trifluorometilo, o trifluorometoxi; fenilo; fenilo sustituido con halo, trifluorometilo, o trifluorometoxi; o 4-tetrahidropiranilo;
 R^2 es ciano, halo, trifluorometilo, alquilo C_{1-3} o ciclopropilo;
 R^3 es un radical de fórmula (a) o (b)

35

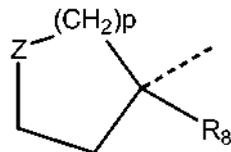


R⁴ es hidrógeno; piridinilo; pirimidinilo; pirimidinilo sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃; fenilo; fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, polihaloalquilo C₁₋₃, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, alquiloxi C₁₋₃alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃, polihaloalquiloxi C₁₋₃, alquilcarbonilo C₁₋₃, mono- y di(alquil C₁₋₃)amino, y morfolinilo; o fenilo con dos sustituyentes vecinales que tomados en conjunto forman un radical divalente de fórmula

-N=CH-NH- (e),
 -CH=CH-NH- (f), u
 -O-CH₂-CH₂-NH- (g);

R⁵ es hidrógeno, flúor, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₃, hidroxialquiloxi C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, fluoroalquiloxi C₁₋₃ o ciano; X es C o N en cuyo caso R⁵ representa el par electrónico en N; n es 0 o 1;

R⁶ es fenilo; piridinilo; o fenilo o piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, trifluorometilo y (CH₂)_m-CO₂H, en el que m = 0, 1 o 2; R⁶ es un radical cíclico de fórmula (k)

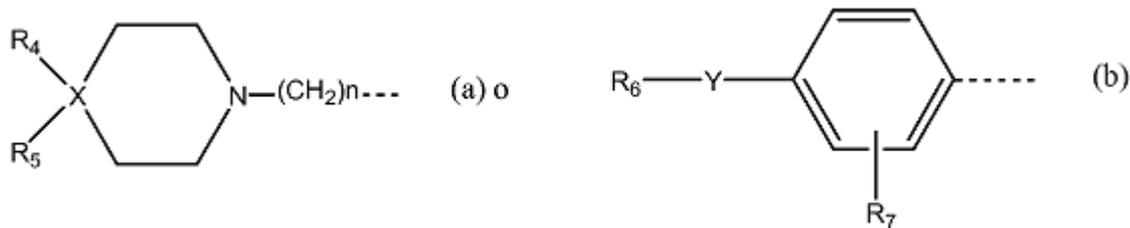


en la que R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃; p es 1 o 2; Z es O o CR⁹(OH) en el que R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; o R⁸ y R⁹ forman un radical -CH₂-CH₂-;

R⁷ es hidrógeno, halo o trifluorometilo; Y es un enlace covalente, O, NH, S, SO, SO₂, o CF₂; o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en el que

R¹ es alquilo C₁₋₆; trifluorometilo; alquilo C₁₋₃ sustituido con trifluorometilo, o fenilo; o fenilo;
 R² es ciano o halo;
 R³ es un radical de fórmula (a) o (b)



R⁴ es pirimidinilo; pirimidinilo sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃; fenilo; fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, polihaloalquilo C₁₋₃,
 R⁵ es hidrógeno o hidroxilo;
 X es C o N en cuyo caso R⁵ representa el par electrónico en N; n es 0 o 1;

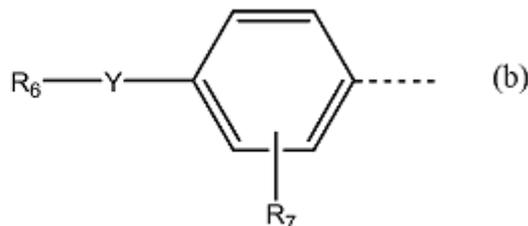
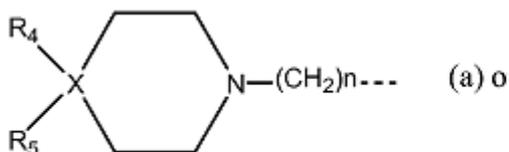
R⁶ es piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃;
 R⁷ es hidrógeno o halo;
 Y es O; o
 una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

5 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

R¹ es metilo; etilo, 1-propilo, trifluorometilo; 2,2,2-trifluoroetilo, 4,4,4-trifluorobutilo, fenilmetilo o fenilo;

R² es ciano;

10 R³ es un radical de fórmula (a) o (b)



15 R⁴ es pirimidinilo; pirimidinilo sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃; fenilo; fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro y trifluorometilo;

R⁵ es hidrógeno o hidroxilo;

X es C o N en cuyo caso R⁵ representa el par electrónico en N;

n es 0 o 1;

20 R⁶ es piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo;

R⁷ es hidrógeno, fluoro o cloro;

Y es O; o

una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

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

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso como un medicamento.

30 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, para su uso para tratar o prevenir un trastorno del sistema nervioso central seleccionado entre el grupo de trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, trastornos de personalidad, trastornos relacionados con sustancias, trastornos alimentarios, trastornos del estado de ánimo, migraña, epilepsia o trastornos convulsivos, trastornos infantiles, trastornos cognitivos, neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia.

35 8. Un compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de ansiedad, seleccionado entre el grupo de agorafobia, trastorno por ansiedad generalizada (GAD), trastorno obsesivo-compulsivo (OCD), trastorno por pánico, trastorno por estrés postraumático (PTSD), fobia social y otras fobias,

40 o en la que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno psicótico seleccionado entre el grupo de esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico inducido por sustancias, o

45 en la que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de personalidad seleccionado entre el grupo de trastorno de personalidad obsesivo-compulsivo y trastorno esquizoide, esquizotípico, o

50 en la que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con sustancias seleccionado entre el grupo de abuso de alcohol, dependencia de alcohol, abstinencia de alcohol, delirio por abstinencia de alcohol, trastorno psicótico inducido por alcohol, dependencia de anfetaminas, abstinencia de anfetaminas, dependencia de cocaína, abstinencia de cocaína, dependencia de nicotina, abstinencia de nicotina, dependencia de opioides y abstinencia de opioides, o

55 en la que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno alimentario seleccionado entre el grupo de anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, o

en la que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno del estado de ánimo seleccionado entre el grupo de trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo principal y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, o

en la que el trastorno del sistema nervioso central es migraña, o

5 en la que el trastorno del sistema nervioso central es epilepsia o un trastorno convulsivo seleccionado entre el 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 conciencia, espasmos infantiles, epilepsia parcial continua y otras formas de epilepsia, o

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

15 9. Un compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el trastorno infantil es trastorno por déficit de atención/hiperactividad.

10. Un compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el trastorno del sistema nervioso central se selecciona entre el grupo de ansiedad, esquizofrenia, migraña, depresión y epilepsia.

20 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con un agonista ortostérico de mGluR2 para su uso en el tratamiento o prevención de una afección como se menciona en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10.