

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 746**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.09.2014 PCT/EP2014/068676**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.03.2015 WO15032790**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2014 E 14758564 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 3041839**

54 Título: **Compuestos de tipo 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y su uso como moduladores alostéricos positivos de receptores mglur2**

30 Prioridad:

06.09.2013 EP 13183427

04.02.2014 EP 14153887

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

30.10.2017

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**CID-NÚÑEZ, JOSÉ, MARIA;
TRABANCO-SUÁREZ, ANDRÉS, AVELINO;
LAVREYSEN, HILDE y
CEUSTERS, MARC ANDRÉ**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 639 746 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de tipo 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y su uso como moduladores alostéricos positivos de receptores mglur2

CAMPO DE LA INVENCÓN

- 5 La presente invención se refiere a compuestos novedosos de tipo 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina como moduladores alostéricos positivos (PAM, por sus siglas en inglés) del receptor de glutamato metabotrópico de subtipo 2 ("mGluR2"). La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, a procesos para preparar tales compuestos y composiciones, y a tales compuestos y composiciones para prevenir o tratar trastornos en los que participa el subtipo mGluR2 de receptores metabotrópicos.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCÓN

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

El glutamato regula la neurotransmisión sináptica mediante la activación de canales de receptores ionotrópicos de glutamato (iGluR), así como receptores de kainato, NMDA y AMPA, que son los responsables de la transmisión rápida de estímulos excitantes.

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

El glutamato activa los mGluR mediante su unión al gran dominio aminoterminal extracelular del receptor, que en la presente se denomina el sitio ortostérico de unión. Esta unión induce un cambio conformacional en el receptor, que provoca la activación de la proteína G y de las vías de señalización intracelulares.

25 El subtipo mGluR2 se acopla negativamente a la adenilato-ciclasa mediante la activación de la proteína G α i y su activación provoca la inhibición de la liberación de glutamato en la sinapsis. En el sistema nervioso central (CNS, por sus siglas en inglés), los receptores mGlu2 son abundantes principalmente en la corteza, las regiones talámicas, el bulbo olfatorio accesorio, el hipocampo, el cuerpo amigdalino, el núcleo caudado-putamen y el núcleo accumbens.

30 Se ha demostrado en ensayos clínicos que la activación de mGluR2 es eficaz a la hora de tratar trastornos de ansiedad (para consultar estudios con agonistas de mGlu2/3 ortostéricos, remítase a Michelson *et al. Neuropharmacology* 2005, 49(S1), 84-257; Dunayevich *et al. Neuropsychopharmacology* 2008, 33(7), 1603-10), LY354740 ha sido evaluado previamente en sistemas modelo clínicos y no clínicos, los cuales predicen que sería útil en el tratamiento de trastornos de ansiedad distintos de la depresión-ansiedad generalizada (GAD, por sus siglas en inglés), p. ej., ataques de pánico (remítase a Dunayevich *et al.* 2008). Ciertos estudios no clínicos sugieren que los receptores mGlu2 y mGlu3 desempeñan ambos una función en el alivio de la ansiedad (Linden *et al. Neuropharmacology* 2005, 49, 120-134), en cambio se ha propuesto que la modulación alostérica positiva de mGluR2 puede ser suficiente para producir un efecto ansiolítico (Johnson *et al. Psychopharmacology* (Berl) 2005, 179(1), 271-283).

Además, se ha observado que la activación de mGluR2 puede ser potencialmente eficaz para el tratamiento de:

40 (a) la esquizofrenia (Patil *et al. Nat Med* 2007, 13(9), 1102-7); sin embargo, estudios posteriores no respaldan el tratamiento de exacerbaciones agudas de esquizofrenia con un modulador alostérico o agonista de mGluR2 (Adams *et al. BMC Psychiatry* 2013, 13(1), 143; Kinon *et al. J Clin Psychopharmacol.* 2013, 31(3), 349-55; Litman *et al.* (2013) Congreso de la NCDEU (resumen)), pero no excluyen su aplicación para otros grupos de síntomas específicos (p. ej., síntomas negativos (Kent *et al.* "Safety, tolerability and potential therapeutic efficacy of a novel glutamate modulator as adjunctive treatment in patients with schizophrenia" resumen N.º 3160 y póster NR10-47, 166.º Congreso Anual de la Asociación Americana de Psiquiatría 2013 (APA 2013), 18-22 de mayo de 2013, San Francisco, California, EE. UU.)) o para otras fases de la enfermedad (p. ej., síntomas residuales);

50 (b) la epilepsia, basándose en estudios no clínicos agudos con agonistas de receptores mGlu2/3 mixtos (Moldrich *et al. Eur J Pharmacol.* 2003, 476, 3-16; Barton *et al. Epilepsy Research* 2003, 56, 17-26); la administración continuada de un agonista de mGlu2/3 indujo, paradójicamente, actividad convulsiva en estudios de toxicología a largo plazo (Dunayevich *et al.* (2008), este efecto paradójico podría estar relacionado con cambios inducidos por el agonista en la sensibilidad de los sistemas receptores (taquifilaxia); en cambio, los moduladores alostéricos positivos modulan la neurotransmisión en curso pero no son directamente estimulantes, con lo que se reduce el riesgo de taquifilaxia;

(c) la adicción/dependencia de drogas (Barrett, *Neuropsychopharmacology* 2010, 35, 2007-2008; Foster, *Curr Drug*

Abuse Rev 2009, 2, 83-98);

(d) la enfermedad de Parkinson (remítase, por ejemplo, a Johnson *et al. CNS Neurol Disord Drug Targets* 2009, 8, 475-491; Konieczny *et al. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 1998, 358 (4), 500-502);

5 (e) el dolor (Chiechio y Nicoletti, *Curr Opin Pharmacol* 2012, 12, 28-34; Jones *et al. Neuropharmacology* 2005, 49, 206-218; Neugebauer, [artículo de revisión] *Pain* 2002, 98 (1-2),

1-8; Simmons *et al. Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2002, 73, 419-427);

(f) trastornos del sueño (Ahnaou *et al. European Journal of Pharmacology* 2009, 603, 62-72);

(f) la enfermedad de Huntington (basándose en un efecto modificador de la enfermedad potencial (Schiefer *et al. Brain Res* 2004, 1019, 246-254), que está por confirmar con estudios adicionales; y

10 (g) la depresión (aunque no se observó ninguna señal de eficacia en la medición del criterio de valoración principal, la administración conjunta de JNJ-40411813/ADX71149 en el intervalo de dosis evaluado en un estudio de placebo controlado, de doble enmascaramiento y de múltiples centros en adultos con un trastorno depresivo mayor con síntomas de ansiedad presentó señales de eficacia en varias mediciones de criterios de valoración secundarios tanto para la depresión como para la ansiedad (Kent *et al. "Efficacy and Safety of a Novel mGlu2 Receptor Positive*

15 *Allosteric Modulator as an Adjunctive Treatment to an SSRI/SNRI in the Treatment of Anxious Depression"*, resumen, póster y presentación oral, Congreso Anual de la Sociedad Americana de Psicofarmacología Clínica (ASCP, por sus siglas en inglés) 2014, 16-19 de junio de 2014, Westin Diplomat, Hollywood, Florida)).

Una nueva estrategia para desarrollar compuestos selectivos que actúen sobre mGluR consiste en identificar compuestos que actúen a través de mecanismos alostéricos, modulando el receptor mediante la unión a un sitio que sea distinto al sitio de unión ortostérico altamente conservado.

20

Recientemente, han aparecido moduladores alostéricos positivos de mGluR como entidades farmacológicas novedosas que ofrecen esta alternativa atractiva.

Se ha demostrado que tales compuestos no activan al receptor por sí mismos. En cambio, provocan que el receptor produzca una mayor respuesta a una concentración de glutamato, lo cual induce de por sí una respuesta mínima. El análisis mutacional ha demostrado de forma inequívoca que la unión de los moduladores alostéricos positivos de mGluR2 no se produce en el sitio ortostérico sino que, en su lugar, se produce en un sitio alostérico situado en la séptima región transmembranal del receptor.

25

Los datos de estudios con animales sugieren que los moduladores alostéricos positivos de mGluR2 ejercen unos efectos sobre los modelos de ansiedad y psicosis similares a los obtenidos con los agonistas ortostéricos. Se ha demostrado que los moduladores alostéricos de mGluR2 son activos en casos de sobresaltos potenciados por el miedo (Johnson *et al. J Med Chem* 2003, 46, 3189-3192; Johnson *et al. Psychopharmacology* 2005, 179, 271-283) y en modelos de ansiedad basados en hipertermia inducida por estrés (Johnson *et al.* 2005). Además, se ha demostrado que tales compuestos son activos en casos de hiperlocomoción inducida por ketamina (Govek *et al. Bioorg Med Chem Lett* 2005, 15(18), 4058-4072) o anfetaminas (Galici *et al. J Pharm Exp Ther* 2005, 315(3), 1181-1187) y en la remisión de la alteración inducida por anfetaminas de la inhibición de prepulsos en modelos de esquizofrenia basados en el efecto de sobresaltos acústicos (Galici *et al.* 2005).

30

35

JNJ-40411813/ADX71149, un PAM de mGlu2 (que presenta además actividad de antagonismo para 5-HT_{2A} en ratas debido a un metabolito específico para ratas) se ha sometido a ensayos clínicos para el tratamiento de la esquizofrenia y la ansiedad-depresión (remítase, por ejemplo, a [www. Clinicaltrials.gov](http://www.Clinicaltrials.gov)). Los datos no clínicos del modelo de ataques de pánico inducidos por lactato en roedores sugieren que podría tener potencial en el tratamiento de otros trastornos de ansiedad tales como el trastorno de pánico y fobias tales como la agorafobia (Shekhar *et al. Neuropsychopharmacology* 2013, 38, S435-S593 (W220)). También se ha observado que JNJ-40411813 reduce el ansia y mejora las carencias inducidas al dejar de fumar en cuanto a la atención y la memoria episódica en comparación con el placebo (Salih *et al. Journal of Psychopharmacology*, presentado) y ha presentado una señal de eficacia en síntomas negativos inducidos por S-ketamina en voluntarios sanos y en pacientes con síntomas negativos predominantes de esquizofrenia (De Boer *et al. Sociedad de Psiquiatría Biológica*, 68.^a Convención Científica Anual de la Sociedad de Psiquiatría Biológica, 16-18 de mayo de 2013, Hilton Union Square, San Francisco, California, resumen 2013-P-1060-SOBP).

40

45

Los moduladores alostéricos positivos permiten potenciar la respuesta al glutamato, pero también se ha demostrado que potencian la respuesta a agonistas ortostéricos de mGluR2 tales como LY379268 o DCG-IV. Estos datos proporcionan evidencias para otra estrategia terapéutica novedosa adicional para tratar las enfermedades neurológicas y psiquiátricas mencionadas anteriormente que implican mGluR2, que utilizaría una combinación de un modulador alostérico positivo de mGluR2 junto con un agonista ortostérico de mGluR2.

50

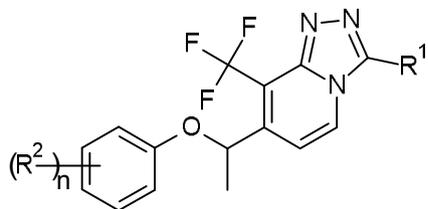
Se han descrito varios compuestos como moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Los documentos WO2010/130424, WO2010/130423, WO2010/130422 y WO2012/062750, WO2012/062751 y WO2012/062759,

55

publicados el 18 de noviembre de 2010 y el 18 de mayo de 2012, respectivamente, describen derivados de 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina como moduladores alostéricos positivos de mGluR2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a compuestos que son PAM de mGluR2 potentes con un equilibrio de propiedades favorable. De este modo, la presente invención se refiere a derivados de 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina de Fórmula (I)



y las formas estereoquímicamente isoméricas de estos, donde

R¹ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₁₋₆, (cicloalquil C₃₋₈)(alquilo C₁₋₃) y (alquiloxi C₁₋₃)(alquilo C₁₋₃);

10 cada R² se selecciona independientemente entre F, Cl, alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃, mono- o polihaloalquilo C₁₋₃ y mono- o polihaloalquiloxi C₁₋₃;

n es un número entero seleccionado entre 1, 2 y 3;

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

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

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

20 La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir trastornos neurológicos y psiquiátricos en los cuales participa mGluR2.

De forma adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) combinado con un agente farmacéutico adicional para la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir trastornos neurológicos y psiquiátricos en los cuales participa mGluR2.

25 Además, la invención se refiere a un proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la invención que se caracteriza por que un portador farmacéuticamente aceptable se mezcla bien con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

30 La invención también se refiere a un producto que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un agente farmacéutico adicional, como un preparado combinado para su uso simultáneo, secuencial o por separado en el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos neurológicos o psiquiátricos.

La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I), según se han definido anteriormente en la presente, y las formas estereoisoméricas de estos, donde

35 R¹ se selecciona del grupo constituido por CH₃CH₂, CH₃CH₂CH₂, (ciclopropil)metilo, (ciclobutil)metilo, etiloximetilo y metiloximetilo; y el resto de las variables son como se definen en la presente; y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), según se han definido anteriormente en la presente, y las formas estereoisoméricas de estos, donde

R¹ se selecciona del grupo constituido por CH₃CH₂, (ciclopropil)metilo, (ciclobutil)metilo y metiloximetilo; y el resto de las variables son como se definen en la presente; y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

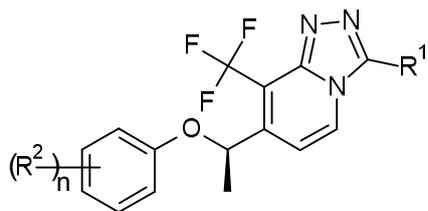
40 En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), según se han definido anteriormente en la presente, y las formas estereoisoméricas de estos, donde

R¹ se selecciona del grupo constituido por CH₃CH₂, (ciclopropil)metilo, (ciclobutil)metilo y etiloximetilo; y el resto de las variables son como se definen en la presente; y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), según se ha definido anteriormente en la presente, y las formas estereoisoméricas de este, donde

- 5 cada R² se selecciona independientemente entre F, Cl, CH₃, CH₃O y CF₃; y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de este.

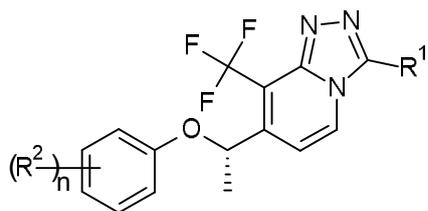
En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), según se definen en la presente, que tienen la Fórmula (Ia)



(Ia)

- 10 donde las variables son como se definen en la Fórmula (I) de la presente, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), según se definen en la presente, que tienen la Fórmula (Ib)



(Ib)

- 15 donde las variables son como se definen en la Fórmula (I) de la presente, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

Se pueden seleccionar compuestos particulares a partir del grupo siguiente:

- 3-(ciclopropilmetil)-7-[1-(4-fluorofenoxi)etil]-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 3-(ciclopropilmetil)-7-[(1*R)-1-(4-fluorofenoxi)etil]-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 20 3-(ciclopropilmetil)-7-[(1*S)-1-(4-fluorofenoxi)etil]-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 3-(ciclopropilmetil)-7-[(1S)-1-(2,4-difluorofenoxi)etil]-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 3-(ciclopropilmetil)-7-[(1R)-1-(2,4-difluorofenoxi)etil]-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 3-(ciclopropilmetil)-7-[1-(2,4-difluorofenoxi)etil]-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 3-(ciclopropilmetil)-7-[(1S)-1-(3,5-difluorofenoxi)etil]-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 25 3-(ciclopropilmetil)-7-[(1S)-1-(3,4-difluorofenoxi)etil]-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 3-(ciclopropilmetil)-7-[(1S)-1-(2,3-difluorofenoxi)etil]-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 3-(ciclopropilmetil)-7-[(1S)-1-(2,5-difluorofenoxi)etil]-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 3-(ciclopropilmetil)-7-[(1S)-1-(2,6-difluorofenoxi)etil]-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 3-(ciclopropilmetil)-7-[(1S)-1-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)etil]-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 30 3-(ciclobutilmetil)-7-[1-(2,4-difluorofenoxi)etil]-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 7-[(1S)-1-(2-cloro-4-metilfenoxi)etil]-3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;

- 3-(ciclopropilmetil)-7-[(1S)-1-(4-fluoro-2-metilfenoxi)etil]-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)-7-[(1S)-1-(2,4,6-trifluorofenoxi)etil][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 7-[1-(2,4-difluorofenoxi)etil]-3-(etoximetil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 3-etil-8-(trifluorometil)-7-[1-(2,4,6-trifluorofenoxi)etil][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 5 7-[1-(2,4-difluorofenoxi)etil]-3-etil-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 3-(ciclobutilmetil)-7-[(1*R)-1-(2,4-difluorofenoxi)etil]-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 3-(ciclobutilmetil)-7-[(1*S)-1-(2,4-difluorofenoxi)etil]-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 3-(etoximetil)-8-(trifluorometil)-7-[(1*R)-1-(2,4,6-trifluorofenoxi)etil][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 3-(etoximetil)-8-(trifluorometil)-7-[(1*S)-1-(2,4,6-trifluorofenoxi)etil][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 10 7-[(1*S)-1-(2,4-difluorofenoxi)etil]-3-(etoximetil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 7-[(1*R)-1-(2,4-difluorofenoxi)etil]-3-(etoximetil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 7-[(1*R)-1-(2,4-difluorofenoxi)etil]-3-etil-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 7-[(1*S)-1-(2,4-difluorofenoxi)etil]-3-etil-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 7-[1-(2,4-difluorofenoxi)etil]-3-propil-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 15 3-etil-8-(trifluorometil)-7-[(1*R)-1-(2,4,6-trifluorofenoxi)etil][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 3-etil-8-(trifluorometil)-7-[(1*S)-1-(2,4,6-trifluorofenoxi)etil][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 7-[(1*R)-1-(2,4-difluorofenoxi)etil]-3-propil-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina; y
 7-[(1*S)-1-(2,4-difluorofenoxi)etil]-3-propil-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina.

20 En el alcance de esta lista se incluyen las formas estereoisoméricas, así como también las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

En una realización adicional, el compuesto se puede seleccionar entre la sal de tipo clorhidrato de la 3-(ciclopropilmetil)-7-[(1S)-1-(2,4-difluorofenoxi)etil]-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina.

25 Los nombres de los compuestos de la presente invención se generaron de acuerdo con las reglas de nomenclatura que fueron acordadas por el Chemical Abstracts Service (C.A.S.) usando el software Advanced Chemical Development, Inc. (ACD/Name product, versión 10.01.0.14105, octubre de 2006). En el caso de formas tautoméricas, se generó el nombre de la forma tautomérica representada de la estructura. Sin embargo, debería aclararse que la otra forma tautomérica no representada también está incluida dentro del alcance de la presente invención.

Definiciones

30 La notación "alquilo C₁₋₃" o "alquilo C₁₋₆", tal como se utiliza en la presente, sola o como parte de otro grupo, define un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado que contiene, a menos que se indique lo contrario, de 1 a 3 o de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, 1-propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metil-propilo, 2-metil-1-propilo, 1,1-dimetiletilo, 3-metil-1-butilo, 1-pentilo, 1-hexilo y similares.

35 La notación "cicloalquilo C₃₋₈", tal como se utiliza en la presente, sola o como parte de otro grupo, define un radical hidrocarbonado saturado cíclico que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

La notación "halógeno" o "halo", tal como se utiliza en la presente, sola o como parte de otro grupo, se refiere a fluro, cloro, bromo o yodo, prefiriéndose el fluro o cloro.

40 La notación "mono- y polihaloalquilo C₁₋₃", tal como se utiliza en la presente, sola o como parte de otro grupo, se refiere a un alquilo C₁₋₃, tal como se ha definido anteriormente, sustituido con 1, 2, 3 o cuando sea posible con más átomos halógenos, tal como se han definido anteriormente.

45 Siempre que se utilice en la presente invención, el término "sustituido" hará referencia, a menos que se indique lo contrario o sea claro a partir del contexto, a que uno o más hidrógenos, preferentemente de 1 a 3 hidrógenos, más preferentemente de 1 a 2 hidrógenos, más preferentemente 1 hidrógeno, en el átomo o radical indicado en la expresión que utiliza el término "sustituido" se han reemplazado por una selección del grupo indicado, siempre que

no se exceda la valencia normal y que la sustitución de como resultado un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que sea lo suficientemente resistente como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y la formulación en un agente terapéutico.

5 El término "sujeto", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano, que es o que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utiliza en la presente, se refiere a una cantidad de compuesto o agente farmacéutico activo que estimula la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano, la cual un investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario desea obtener, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se esté tratando.

10 Se pretende que el término "composición", tal como se utiliza en la presente, abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Se apreciará que algunos de los compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoisoméricas.

15 Se pretende que la expresión "compuestos de la invención", tal como se utiliza en la presente, incluya los compuestos de Fórmula (I), y las sales y los solvatos de estos.

20 Tal como se utiliza en la presente, cualquier fórmula química con enlaces que se muestren solo como líneas continuas y no como enlaces en forma de cuña continua o en forma de cuña discontinua, o que se indique de otro modo que tiene una configuración particular (por ejemplo, *R*, *S*) alrededor de uno o más átomos, contemplará cada estereoisómero o mezcla de dos o más estereoisómeros posible.

Anteriormente y en lo sucesivo en la presente, se pretende que la expresión "compuesto de Fórmula (I)" incluya los estereoisómeros y las formas tautoméricas de este.

Las expresiones "estereoisómeros", "formas estereoisoméricas" o "formas estereoquímicamente isoméricas" anteriormente o en lo sucesivo en la presente se utilizan indistintamente.

25 La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, ya sea como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares entre sí que no se pueden superponer. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica.

30 Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, que no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración *E* o *Z*. Los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener tanto la configuración *cis* como la *trans*, por ejemplo, si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar tanto en la configuración *cis* como en la *trans*.

35 Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros *E*, isómeros *Z*, isómeros *cis*, isómeros *trans* y mezclas de estos, siempre que sea químicamente posible.

Los expertos en la técnica estarán familiarizados con el significado de todos estos términos, es decir, enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros *E*, isómeros *Z*, isómeros *cis*, isómeros *trans* y mezclas de estos.

40 La configuración absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica como *R* o *S*. Los estereoisómeros resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se pueden designar como (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que hagan rotar el plano de la luz polarizada. Por ejemplo, los enantiómeros resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se pueden designar como (+) o (-) dependiendo de la dirección en la cual hagan rotar el plano de la luz polarizada.

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

50 Algunos de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Dichas formas, en la medida que puedan existir, aunque no se indique explícitamente en la fórmula anterior, deben incluirse dentro del alcance de la presente invención.

De esto se desprende que un solo compuesto puede existir tanto en formas estereoisoméricas como tautoméricas.

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

Se pretende que las sales de adición de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables tal como se mencionan anteriormente o en lo sucesivo en la presente comprendan las formas salinas de adición de ácidos y bases atóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de Fórmula (I) sean capaces de formar. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente tratando la forma básica con un ácido adecuado de este tipo. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrohálidos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares. A la inversa, dichas formas salinas se pueden convertir en la forma básica libre tratándolas con una base adecuada.

Los compuestos de Fórmula (I) que contienen un protón ácido también se pueden convertir en sus formas salinas de adición de amina o metal atóxicas tratándolos con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas salinas de adición de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, p. ej., sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, p. ej., aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de la butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; la benzatina, *N*-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. Por el contrario, la forma salina puede convertirse en la forma ácida libre tratándola con ácido.

El término solvato comprende las formas de adición de disolventes, así como también las sales de estas, que los compuestos de Fórmula (I) puedan formar. Algunos ejemplos de dichas formas de adición de disolventes son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

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

Preparación

Los compuestos de acuerdo con la invención, por lo general, se pueden preparar mediante una sucesión de pasos, con cada uno de los cuales estará familiarizado un experto en la técnica. En particular, los compuestos se pueden preparar de acuerdo con los siguientes métodos de síntesis.

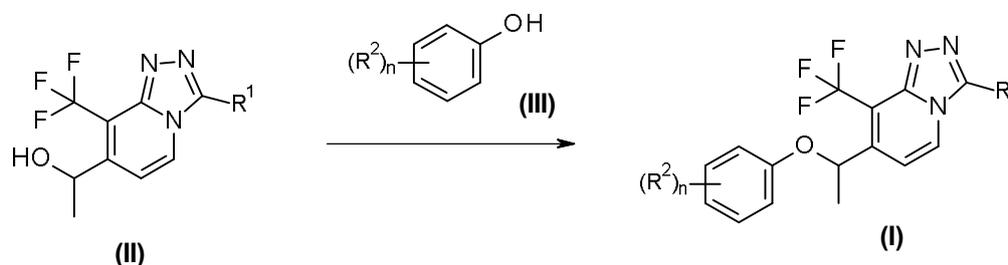
Los compuestos de Fórmula (I) se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar uno del otro siguiendo los procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de Fórmula (I) se pueden convertir en las formas salinas diastereoméricas correspondientes por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas salinas diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante una cristalización fraccionada o selectiva, y los enantiómeros se liberan de estas con álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de Fórmula (I) implica la cromatografía líquida o la cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden obtenerse a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción tenga lugar de manera estereoespecífica.

A. Preparación de los compuestos finales

Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (III) de acuerdo con el esquema de reacción (1), una reacción que se lleva a cabo en condiciones clásicas de Mitsunobu. La reacción se lleva a cabo preferentemente con una fosfina y una amida o éster azodicarboxílico en tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, tolueno, benceno, diclorometano o mezclas de estos, a una temperatura comprendida entre -30 y 150 °C, con calentamiento térmico o irradiación de microondas. Las fosfinas que se utilizan habitualmente son trifenilfosfina y tributilfosfina, las cuales se combinan normalmente con azodicarboxilato de dimetilo, azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo,

azodicarboxilato de di(4-clorobencilo), azodicarboxilato de dibencilo, azodicarboxilato de di-*tert*-butilo, bis(dimetilamida) del ácido azodicarboxílico, dipiperiduro del ácido azodicarboxílico o dimorfoliduro del ácido azodicarboxílico. En el esquema de reacción (1), todas las variables son como se han definido en la Fórmula (I).

Esquema de reacción 1

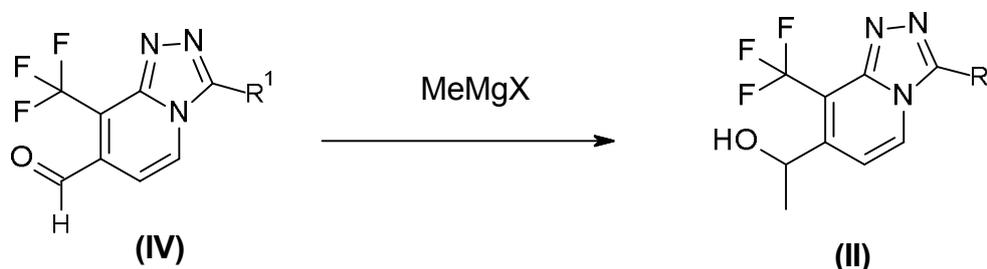


B. Preparación de los intermedios

Procedimiento experimental 2

10 Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (II) se pueden preparar sometiendo un intermedio de Fórmula (IV) a condiciones con las cuales estarán familiarizados los expertos en la técnica. Esto se ilustra en el esquema de reacción (2), donde todas las variables se definen como se ha mencionado anteriormente en la presente. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con los métodos para llevar a cabo estas transformaciones. El tratamiento del aldehído de Fórmula (IV) con un compuesto organometálico tal como el bromuro de metilicio o de metilmagnesio proporciona un compuesto de Fórmula (II). Un disolvente adecuado para esta reacción es un éter tal como el tetrahidrofurano y la reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura comprendida entre -78°C y 40°C . En el esquema de reacción (2), todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

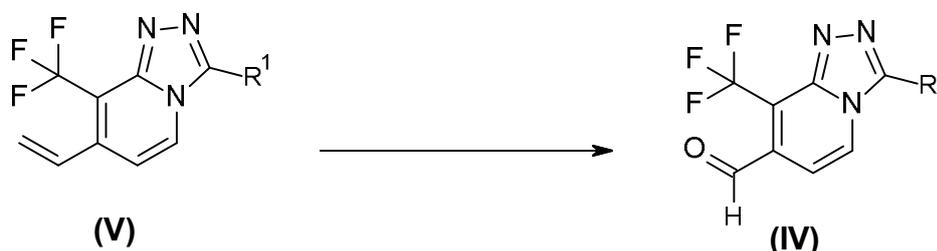
Esquema de reacción 2



20 Procedimiento experimental 3

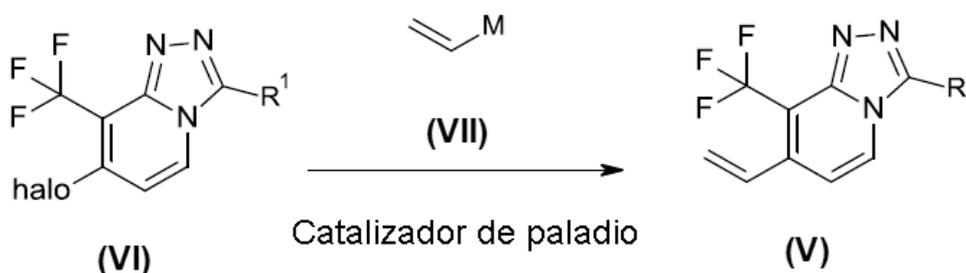
25 Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (IV) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (V) en condiciones de dihidroxilación y escisión oxidativa con las cuales estarán familiarizados los expertos en la técnica y que se pueden llevar a cabo, por ejemplo, con oxone y tetraóxido de osmio. El proceso se puede llevar a cabo opcionalmente en un disolvente tal como 1,4-dioxano, agua y generalmente a temperaturas comprendidas entre aproximadamente -100°C y aproximadamente 100°C . Se puede consultar un resumen de estos métodos en "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, (1989), R.C.Larock, págs. 595-596. Esto se ilustra en el esquema de reacción (3), donde todas las variables se definen como se ha mencionado anteriormente en la presente.

Esquema de reacción 3

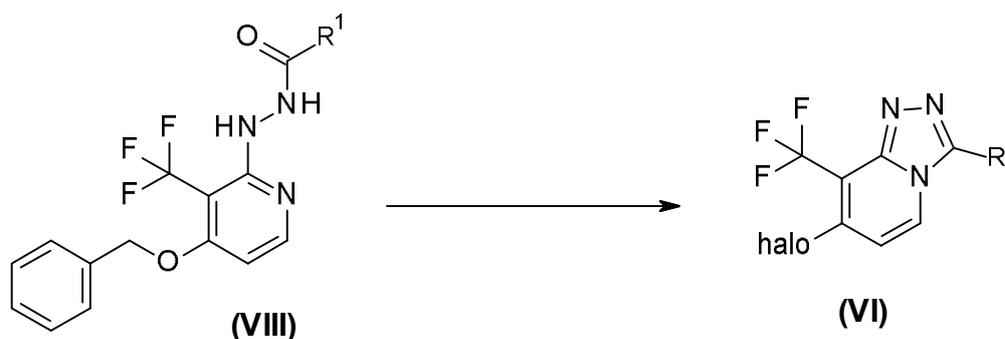


Procedimiento experimental 4

Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (V) se pueden preparar mediante reacciones de acoplamiento, tales como las reacciones de Stille o Suzuki, de un intermedio de Fórmula (VI) con un compuesto de Fórmula (VII) en condiciones con las cuales estarán familiarizados los expertos en la técnica. El proceso se puede llevar a cabo opcionalmente en un disolvente tal como 1,4-dioxano, agua y generalmente a temperaturas comprendidas entre temperatura ambiente y aproximadamente 200 °C en presencia de una base. Esto se ilustra en el esquema de reacción (4), donde todas las variables se definen como se ha mencionado anteriormente en la presente, donde M es trialquilestaño, ácido borónico o un éster de tipo boronato, y un catalizador de paladio, y halo es cloro, bromo o yodo.

10 Esquema de reacción 4Procedimiento experimental 5

Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (VI) se pueden preparar siguiendo procedimientos conocidos en la técnica mediante la ciclación de un compuesto intermedio de Fórmula (VIII) en presencia de un agente halogenante tal como, por ejemplo, oxiclورو de fósforo (V) (POCl_3) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dicloroetano, agitado con irradiación de microondas, durante un periodo de tiempo adecuado que permita que se complete la reacción tal como, por ejemplo, 5 min a una temperatura comprendida entre 140 y 200 °C. En el esquema de reacción (5), R^1 se define como en la Fórmula (I) y halo es cloro, bromo o yodo.

Esquema de reacción 5

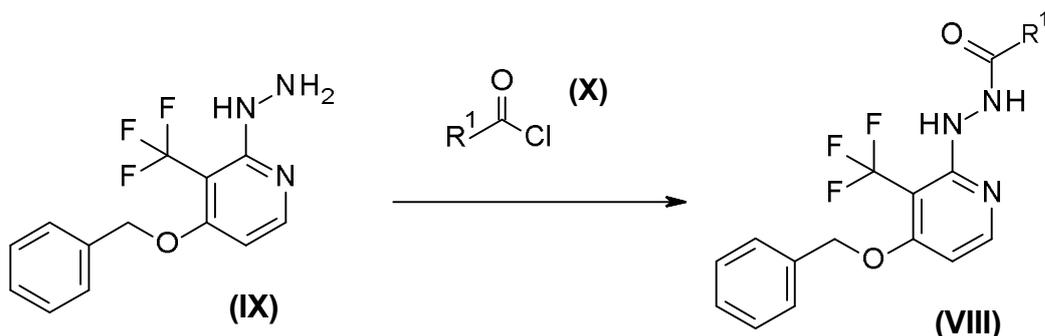
20

Procedimiento experimental 6

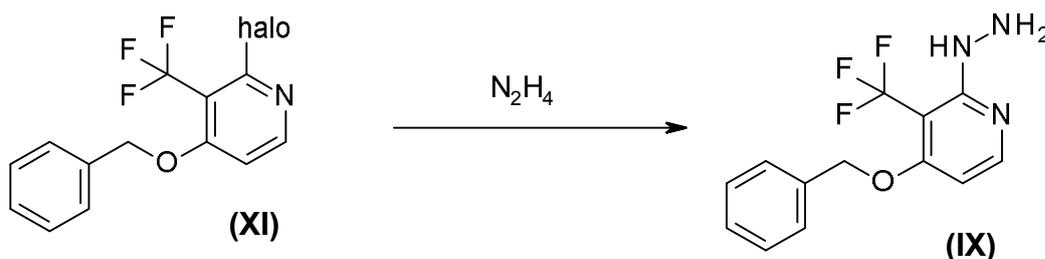
Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (VIII) se pueden preparar utilizando procedimientos conocidos en la técnica mediante la reacción de un intermedio de tipo hidrazina de Fórmula (IX) con haluros de ácido de Fórmula (X). La reacción se puede llevar a cabo utilizando un disolvente inerte tal como, por ejemplo, DCM, en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina, por ejemplo, a temp. amb. durante un periodo de tiempo adecuado que permita que se complete la reacción, por ejemplo, 20 min. En el esquema de reacción (6), R^1 se define como en la Fórmula (I).

25

Esquema de reacción 6

Procedimiento experimental 7

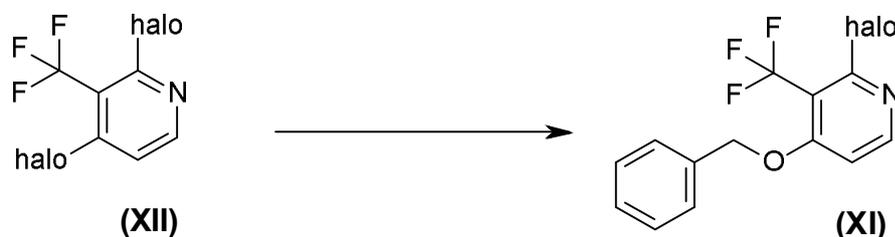
5 Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (IX) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XI) con hidrazina de acuerdo con el esquema de reacción (7), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente inerte en la reacción adecuado tal como, por ejemplo, etanol, THF o 1,4-dioxano en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción, por ejemplo, a 160 °C con irradiación de microondas durante 30 min o empleando un calentamiento térmico clásico a 70 °C durante 16 h. En el esquema de reacción (7), halo es cloro, bromo o yodo.

Esquema de reacción 7

10

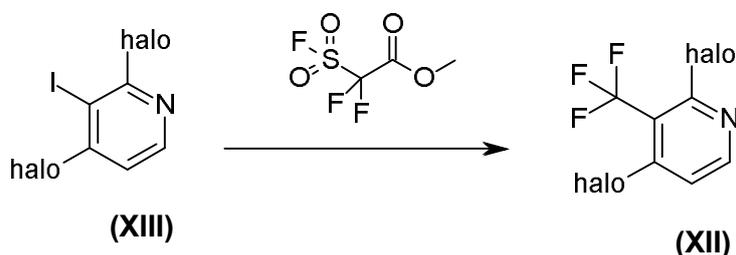
Procedimiento experimental 8

15 Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (XI) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XII) con alcohol bencílico de acuerdo con el esquema de reacción (8), una reacción que se lleva a cabo en un disolvente inerte en la reacción adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidruro de sodio a temp. amb. durante un periodo de tiempo adecuado que permita que se complete la reacción tal como, por ejemplo, 1 h. En el esquema de reacción (8), halo es cloro, bromo o yodo.

Esquema de reacción 8Procedimiento experimental 9

25 Los compuestos intermedios de Fórmula (XII) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (XIII) con un agente trifluorometilante adecuado tal como, por ejemplo, el éster metílico del ácido fluorosulfonil(difluoro)acético, de acuerdo con el esquema de reacción (9). Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte en la reacción adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como, por ejemplo, yoduro de cobre (I), en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción, por ejemplo, a 160 °C con irradiación de microondas durante 45 min. En el esquema de reacción (9), halo es cloro, bromo o yodo.

Esquema de reacción 9



Los materiales de partida de acuerdo con las Fórmulas (II), (VII), (X) o (XIII) son compuestos que se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

Farmacología

Los compuestos proporcionados en esta invención son moduladores alostéricos positivos (PAM) de receptores metabotrópicos de glutamato, en particular son moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Al parecer los compuestos de la presente invención no se unen al sitio de reconocimiento del glutamato, que representa el sitio ortostérico del ligando, sino que en su lugar se unen a un sitio alostérico situado dentro de la séptima región transmembranal del receptor. En presencia de glutamato o un agonista de mGluR2, los compuestos de esta invención incrementan la respuesta a mGluR2. Cabe esperar que los compuestos proporcionados en esta invención ejerzan su efecto sobre mGluR2 en virtud de su capacidad para incrementar la respuesta de tales receptores al glutamato o los agonistas de mGluR2.

Se pretende que el término "tratamiento", tal como se utiliza en la presente, se refiera a todos los procesos en los cuales se pueda producir una ralentización, interrupción, detención o finalización del avance de una enfermedad o un alivio de sus síntomas, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

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

La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), las formas estereoisoméricas y los tautómeros de este y los solvatos y las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, para la elaboración de un medicamento.

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), las formas estereoisoméricas y los tautómeros de este y los solvatos y las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, para su uso en el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de una afección en un mamífero, incluido un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o propiciado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2, en particular moduladores alostéricos positivos de este.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), las formas estereoisoméricas y los tautómeros de este y los solvatos y las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de una afección en un mamífero, incluido un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o propiciado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2, en particular moduladores alostéricos positivos de este.

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

Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), las formas estereoisoméricas y los tautómeros de este y los solvatos y las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, para la elaboración de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de padecer varios trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato en un mamífero, incluido un ser

humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o propiciado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos positivos de mGluR2.

- 5 En particular, los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato incluyen una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como, por ejemplo, deficiencias cerebrales tras un injerto y una operación de baipás cardíaco, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneal, hipoxia perinatal, paro cardíaco, lesión neuronal hipoglicémica, demencia (incluida la demencia inducida por el SIDA), enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson
- 10 idiopática e inducida por fármacos, espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad muscular, que incluyen temblores, epilepsia, convulsiones, migraña (incluido el dolor de cabeza provocado por la migraña), incontinencia urinaria, dependencia/abuso de sustancias, síndrome de abstinencia de sustancias (incluidas sustancias tales como, por ejemplo, opiáceos, nicotina, productos de tabaco, alcohol, bebdiazepinas, cocaína, sedantes, productos hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (que incluye el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno obsesivo-compulsivo), trastornos del estado de ánimo (que incluyen depresión, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, manía, trastornos bipolares tales como la manía bipolar), trastorno de estrés postraumático, neuralgia trigeminal, pérdida de la audición, tinnitus, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, dolor (incluidos los estados crónicos y agudos, el dolor grave, el dolor intratable, el dolor neuropático y el dolor postraumático), discinesia tardía, trastornos del sueño (incluida la narcolepsia), trastorno de hiperactividad/déficit de atención y trastorno de la conducta.
- 15
- 20 En particular, la afección o enfermedad es un trastorno del sistema nervioso central seleccionado del grupo constituido por trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, trastornos de la personalidad, trastornos relacionados con sustancias, trastornos de la alimentación, trastornos del estado de ánimo, migraña, epilepsia o trastornos convulsivos, trastornos de la infancia, trastornos cognitivos, neurodegeneración, trastornos autísticos, neurotoxicidad e isquemia.
- 25 En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de ansiedad, seleccionado del grupo constituido por agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), depresión y ansiedad mixtas, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático (TEPT), fobia social y otras fobias. Un trastorno de ansiedad adicional es el ataque de pánico.
- 30 En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno psicótico seleccionado del grupo constituido por esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico inducido por sustancias; más concretamente, síntomas negativos o síntomas residuales de la esquizofrenia. Tales trastornos manifiestan psicosis como síntoma principal. Por consiguiente, la invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), las formas estereoisoméricas y los tautómeros de este y los solvatos y las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, para su uso en el tratamiento, la prevención, la mejora, el control o la reducción de la psicosis.
- 35
- En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la personalidad seleccionado del grupo constituido por un trastorno de la personalidad obsesivo-compulsivo, un trastorno de la personalidad límite y un trastorno esquizotípico, esquizoide.
- 40 En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con sustancias o el abuso de estas seleccionado del grupo constituido por el abuso del alcohol, la adicción al alcohol, la dependencia del alcohol, la abstinencia del alcohol, delirium trémens debido al alcohol, un trastorno psicótico inducido por el alcohol, la adicción a las anfetaminas, la dependencia de las anfetaminas, el síndrome de abstinencia de las anfetaminas, la adicción a la cocaína, la dependencia de la cocaína, el síndrome de abstinencia de la cocaína, la adicción a la nicotina, la dependencia de la nicotina, el síndrome de abstinencia de la nicotina, la dependencia de opioides y el síndrome de abstinencia de opioides. El tratamiento o la prevención de los trastornos relacionados con sustancias o el abuso de estas mencionados en la presente puede implicar la prevención de la recaída de estos.
- 45
- En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la alimentación seleccionado del grupo constituido por la anorexia nerviosa y la bulimia nerviosa.
- 50 En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno del estado de ánimo seleccionado del grupo constituido por trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, depresión bipolar y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias.
- En particular, el trastorno del sistema nervioso central es la migraña.
- 55 En particular, el trastorno del sistema nervioso central es epilepsia o un trastorno convulsivo seleccionado del grupo constituido por epilepsia no convulsiva generalizada, epilepsia convulsiva generalizada, estado epiléptico de tipo pequeño mal, estado epiléptico de tipo gran mal, epilepsia parcial con o sin pérdida del conocimiento, espasmos infantiles, epilepsia parcial continua y otras formas de epilepsia. Otros trastornos englobados en la epilepsia o el

- trastorno convulsivo incluyen cualquier trastorno en el cual un sujeto (preferentemente un adulto, niño o bebé humano) experimente una o más convulsiones y/o temblores. Los ejemplos adecuados incluyen, sin carácter limitante, epilepsia (que incluye, sin carácter limitante, epilepsias relacionadas con la localización, epilepsias generalizadas, epilepsias con convulsiones tanto generalizadas como locales y similares), convulsiones de inicio
- 5 parcial con o sin generalización, convulsiones mioclónicas, convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias, en particular en pacientes con epilepsia generalizada idiopática, convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut, convulsiones como una complicación de una enfermedad o afección (tales como las convulsiones asociadas con una encefalopatía, fenilcetonuria, enfermedad de Gaucher juvenil, epilepsia mioclónica progresiva de
- 10 Lundborg, accidente cerebrovascular, traumatismo craneal, estrés, cambios hormonales, uso o síndrome de abstinencia de drogas, uso o síndrome de abstinencia del alcohol, privación de sueño, fiebre, infección y similares) estados epilépticos (convulsivos o no convulsivos), temblor esencial, síndrome del miembro inquieto y similares. Preferentemente, el trastorno se selecciona entre epilepsia (independientemente del tipo, causa subyacente u origen), temblor esencial o síndrome del miembro inquieto. Más preferentemente, el trastorno es epilepsia
- 15 (independientemente del tipo, causa subyacente u origen) o temblor esencial. En particular, el trastorno es epilepsia refractaria, también denominada epilepsia resistente a la terapia o al tratamiento. Este término se utiliza a menudo cuando el tratamiento de los pacientes con tres o más fármacos antiepilépticos (FAE) ha fracasado. La epilepsia refractaria también incluye la epilepsia parcial refractaria y la epilepsia generalizada refractaria (incluida la idiopática o sintomática).
- 20 En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de hiperactividad/déficit de atención.
- En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno autístico seleccionado entre autismo y trastornos de espectro autista tales como el síndrome de Asperger.
- En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo seleccionado del grupo constituido por delirio, delirio persistente inducido por sustancias, demencia, demencia debida a la enfermedad del VIH,
- 25 demencia debida a la enfermedad de Huntington, demencia debida a la enfermedad de Parkinson, demencia de tipo alzheimer, síntomas de demencia psicológicos y de comportamiento, demencia persistente inducida por sustancias y deterioro cognitivo leve.
- Los ejemplos particulares de los síntomas de demencia psicológicos y de comportamiento (SDPC) incluyen, sin carácter limitante, agresión, agitación y psicosis.
- 30 En particular, el trastorno del sistema nervioso central se selecciona del grupo constituido por esquizofrenia, síntomas de demencia psicológicos y de comportamiento, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, depresión bipolar, ansiedad, depresión, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés postraumático, manía bipolar, epilepsia, trastorno de hiperactividad/déficit de atención, abuso de sustancias, y depresión y ansiedad mixtas.
- 35 En particular, el trastorno del sistema nervioso central se selecciona del grupo constituido por esquizofrenia, epilepsia, trastorno obsesivo-compulsivo, adicción al alcohol, adicción a la cocaína, adicción a la nicotina, trastorno de la personalidad límite, trastorno bipolar, síntomas de demencia psicológicos y de comportamiento, síndrome de Asperger, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, ansiedad, depresión, trastorno de ansiedad generalizada, y depresión y ansiedad mixtas.
- 40 En particular, el trastorno del sistema nervioso central se selecciona del grupo constituido por esquizofrenia (en particular, síntomas negativos o síntomas residuales de esta), trastorno de ansiedad generalizada, trastorno bipolar (I o II), migraña, síntomas de demencia psicológicos y de comportamiento, epilepsia o trastornos convulsivos, trastorno de pánico, depresión y ansiedad mixtas y agorafobia.
- En particular, el trastorno del sistema nervioso central se selecciona del grupo constituido por esquizofrenia (en particular, síntomas negativos o síntomas residuales de esta), trastorno de ansiedad generalizada, trastorno bipolar
- 45 (I o II), migraña, epilepsia, trastorno de pánico, depresión y ansiedad mixtas y agorafobia. Entre los trastornos mencionados anteriormente, es de particular importancia el tratamiento de la psicosis, esquizofrenia, síntomas de demencia psicológicos y de comportamiento, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, depresión bipolar, ansiedad, depresión, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés postraumático,
- 50 manía bipolar, abuso de sustancias y depresión y ansiedad mixtas.
- Entre los trastornos mencionados anteriormente, es de particular importancia el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, trastorno bipolar (I o II), epilepsia, trastorno de pánico y agorafobia.
- Entre los trastornos mencionados anteriormente, es de particular importancia el tratamiento de la ansiedad, esquizofrenia, migraña, depresión y epilepsia.
- 55 Entre los trastornos mencionados anteriormente, es de particular importancia el tratamiento de la ansiedad y la epilepsia.

En la actualidad, la cuarta edición del "Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders" (DSM-IV) de la Asociación Psiquiátrica Estadounidense proporciona una herramienta de diagnóstico para la identificación de los trastornos descritos en la presente. El experto en la técnica se dará cuenta de que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en la presente, y que estos aumentan con los avances médicos y científicos.

Un experto en la técnica estará familiarizado con nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para las enfermedades o afecciones a las que se hace referencia en la presente. Por ejemplo, el "American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", quinta edición, Arlington, VA, Asociación Psiquiátrica Estadounidense, 2013 (DSM-5™) utiliza términos tales como trastornos de ansiedad, en particular agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad social (fobia social) y ataque de pánico; trastornos de espectro esquizofrénico y otros trastornos psicóticos, en particular esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico inducido por sustancias/medicación; trastornos de la personalidad, en particular trastorno de la personalidad obsesivo-compulsivo, trastorno de la personalidad límite, trastorno de la personalidad esquizoide y trastorno de la personalidad esquizotípico; trastornos adictivos y relacionados con sustancias, en particular trastorno debido al uso de alcohol, síndrome de abstinencia del alcohol, trastorno debido al uso de opioides, síndrome de abstinencia de opioides, trastorno debido al uso de estimulantes (cocaína, sustancia de tipo anfetamina), síndrome de abstinencia de estimulantes (cocaína, sustancia de tipo anfetamina), trastorno debido al uso de tabaco y síndrome de abstinencia del tabaco; trastornos depresivos, en particular trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo persistente (distimia) y trastorno depresivo inducido por sustancias/medicación; trastornos bipolares y trastornos relacionados, en particular trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar inducido por sustancias/medicación y trastornos relacionados; trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos relacionados, en particular trastorno obsesivo-compulsivo; trastornos relacionados con situaciones traumáticas y estrés, en particular trastorno de estrés posttraumático y trastorno de estrés agudo; discapacidad mental, en particular trastorno de espectro autista y trastorno de hiperactividad/déficit de atención; trastornos neurocognitivos (TNC) (tanto mayores como leves), en particular delirio, delirio por intoxicación con sustancias, TNC debido a la enfermedad de Alzheimer, TNC debido a una infección por VIH, TNC debido a la enfermedad de Huntington, TNC debido a la enfermedad de Parkinson y TNC inducido por sustancias/medicación. Tales términos pueden ser utilizados por el experto en la técnica como una nomenclatura alternativa para algunas de las enfermedades o afecciones a las que se hace referencia en la presente.

Por consiguiente, la invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), las formas estereoisoméricas y los tautómeros de este y los solvatos y las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de este, para su uso en el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), las formas estereoisoméricas y los tautómeros de este y los solvatos y las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de este, para su uso con el fin de tratar cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

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

La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), las formas estereoisoméricas y los tautómeros de este y los solvatos y las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de este, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cualquiera de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente en la presente.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), las formas estereoisoméricas y los tautómeros de este y los solvatos y las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de este, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente en la presente.

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

Teniendo en cuenta la utilidad de los compuestos de Fórmula (I), se describe un método para tratar a animales de sangre caliente, incluidos los seres humanos, que padecen cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente, y un método para prevenir que animales de sangre caliente, incluidos los seres humanos, padezcan cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

Dichos métodos comprenden la administración, es decir, la administración sistémica o tópica, preferentemente la administración oral, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), una forma estereoisomérica o un tautómero de este y un solvato o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de este, a

animales de sangre caliente, incluidos los seres humanos.

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

Un experto en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de los PAM de la presente invención es la cantidad suficiente para modular la actividad de mGluR2 y que esta cantidad varía, entre otras cosas, dependiendo del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica y el estado de salud del paciente. Generalmente, la cantidad de PAM que se ha de administrar como agente terapéutico para tratar enfermedades en las que la modulación del mGluR2 es beneficiosa, tales como los trastornos descritos en la presente, será determinada según cada caso por el médico responsable.

En general, una dosis adecuada es aquella que dé como resultado una concentración del PAM en el sitio de tratamiento comprendida en el rango de entre 0.5 nM y 200 µM, y más habitualmente entre 5 nM y 50 µM. Para obtener estas concentraciones de tratamiento, a un paciente que necesite tratamiento se le administrará probablemente una cantidad diaria terapéuticamente eficaz de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 2.5 mg/kg de peso corporal, incluso más preferentemente de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.5 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, al que también se hace referencia en la presente como principio activo, que es necesaria para lograr un efecto terapéutico variará, evidentemente según cada caso, con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado de salud del receptor y el trastorno o la enfermedad particular que se esté tratando. Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen que comprenda entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan preferentemente antes de la admisión. Tal como se describe a continuación en la presente, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procedimientos conocidos utilizando ingredientes conocidos y de los que se puede disponer fácilmente.

Debido a que tales moduladores alostéricos positivos de mGluR2, incluidos los compuestos de Fórmula (I), potencian la respuesta de mGluR2 frente al glutamato, el hecho de que los métodos de la presente utilicen glutamato endógeno representa una ventaja.

Debido a que los moduladores alostéricos positivos de mGluR2, incluidos los compuestos de Fórmula (I), potencian la respuesta de mGluR2 frente a agonistas, se sobreentenderá que la presente invención se extiende al tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato mediante la administración de una cantidad eficaz de un modulador alostérico positivo de mGluR2, incluidos los compuestos de Fórmula (I), combinada con un agonista de mGluR2 (o agonista de mGluR2/3). Los ejemplos de agonistas de mGluR2/mGluR2/3 incluyen, por ejemplo, LY-379268; DCG-IV; LY-354740; LY-404039; LY-544344; LY-2140023; LY-181837; LY-389795; LY-446433; LY-450477; talaglumetad; MGS0028; MGS0039; (-)-2-oxa-4-aminobicyclo[3.1.0]hexano-4,6-dicarboxilato; ácido (+)-4-amino-2-sulfonilbicyclo[3.1.0]hexano-4,6-dicarboxílico; ácido (+)-2-amino-4-fluorobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 1S,2R,5S,6S-2-amino-6-fluoro-4-oxobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 1S,2R,4S,5S,6S-2-amino-6-fluoro-4-hidroxybicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 1S,2R,3R,5S,6S-2-amino-3-fluorobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 1S,2R,3S,5S,6S-2-amino-6-fluoro-3-hidroxybicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido (+)-4-amino-2-sulfonilbicyclo[3.1.0]hexano-4,6-dicarboxílico; ácido (+)-2-amino-4-fluorobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 1S,2R,5S,6S-2-amino-6-fluoro-4-oxobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 1S,2R,4S,5S,6S-2-amino-6-fluoro-4-hidroxybicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 1S,2R,3R,5S,6S-2-amino-3-fluorobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; o ácido 1S,2R,3S,5S,6S-2-amino-6-fluoro-3-hidroxybicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico. Más preferentemente, los agonistas de mGluR2 incluyen LY-379268; DCG-IV; LY-354740; LY-404039; LY-544344 o LY-2140023.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar combinados con uno o más fármacos diferentes en el tratamiento, la prevención, el control, la mejora o la reducción del riesgo de padecer enfermedades o afecciones para las que los compuestos de Fórmula (I) o los otros fármacos pueden resultar útiles, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos por sí solos.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar enfermedades en las que la modulación del receptor mGlu2 es beneficiosa, tales como los trastornos descritos en la presente. Aunque es posible administrar el principio activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como principio 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 de este, un solvato de este, o un tautómero o una forma estereoquímicamente isomérica de este. El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de que sea compatible con los demás ingredientes de la composición y no sea nocivo para los receptores de este.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención, en particular los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables de estos, los solvatos, las formas estereoquímicamente isoméricas y los tautómeros de estos, o cualquier subgrupo o combinación de estos se pueden formular en varias formas farmacéuticas a los efectos de la administración. Como composiciones adecuadas, se pueden citar todas las composiciones empleadas normalmente para administrar fármacos por vía sistémica.

10 Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, utilizando métodos tales como los descritos en Gennaro *et al. Remington's Pharmaceutical Sciences* (18.^a ed., Mack Publishing Company, 1990, remítase especialmente a la Parte 8: Preparados farmacéuticos y su elaboración). Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal, como el principio activo se combina mezclándose bien con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, pudiendo
15 tomar dicho portador o diluyente una gran variedad de formas, dependiendo de la forma del preparado deseada para la administración. Resulta deseable que estas composiciones farmacéuticas adopten una forma farmacéutica unitaria adecuada, en particular, para la administración oral, tópica, rectal o percutánea, por inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, a la hora de preparar las composiciones en una forma farmacéutica oral, se pueden emplear cualesquiera medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales tales como, por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como, por ejemplo, almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a que su administración resulta sencilla, se prefiere la administración oral, y los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más convenientes, en cuyo caso se emplean obviamente
20 portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador normalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, a pesar de que también se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, surfactantes, para fomentar la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprenda solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares que sean adecuados. También se incluyen preparados en forma sólida que deben convertirse, poco antes de su uso, en preparados en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinados con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, donde los aditivos no provocan ningún efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varias formas, p. ej., como un parche transdérmico, como una unción dorsal puntual o como una pomada.

Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas farmacéuticas unitarias debido a la uniformidad de la dosis y a que se pueden administrar fácilmente. La expresión
40 "forma farmacéutica unitaria", tal como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, asociada con el portador farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluidos los comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, sobres de polvos, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, cucharaditas, cucharadas y múltiples segregados de estos.

Dado que los compuestos de acuerdo con la invención son compuestos que se pueden administrar oralmente, las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos adyuvantes para la administración oral son especialmente convenientes.

50 Para mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de Fórmula (I) en las composiciones farmacéuticas, puede resultar conveniente emplear α -, β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, p. ej., 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina. Asimismo, codisolventes, tales como los alcoholes, pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de acuerdo con la invención en las composiciones farmacéuticas.

55 La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de Fórmula (I) utilizado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, el alcance del trastorno y el estado físico general del paciente particular, así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención.

60 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá entre un 0.05 y un 99% en

peso, preferentemente entre un 0.1 y un 70% en peso, más preferentemente entre un 0.1 y un 50% en peso del principio activo, y entre un 1 y un 99.95% en peso, preferentemente entre un 30 y un 99.9% en peso, más preferentemente entre un 50 y un 99.9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, estando todos los porcentajes basados en el peso total de la composición.

5 La cantidad de un compuesto de Fórmula (I) que se puede combinar con un material portador para producir una única forma farmacéutica variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero y el modo particular de administración. Sin embargo, como norma general, las dosis unitarias adecuadas para los compuestos de la presente invención pueden contener, por ejemplo, preferentemente entre 0.1 mg y aproximadamente 1000 mg del compuesto activo. Una dosis unitaria preferida es aquella comprendida entre 1 mg y aproximadamente 500 mg.
10 Una dosis unitaria más preferida es aquella comprendida entre 1 mg y aproximadamente 300 mg. Una dosis unitaria aún más preferida es aquella comprendida entre 1 mg y aproximadamente 100 mg. Tales dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día, pero preferentemente 1 o 2 veces al día, de forma que la dosis total para un adulto de 70 kg está comprendida en el rango de 0.001 a aproximadamente 15 mg por kg de peso del sujeto por administración. Una dosis preferida es aquella comprendida entre 0.01 y
15 aproximadamente 1.5 mg por kg de peso del sujeto por administración, y dicha terapia se puede prolongar durante varias semanas o meses y, en algunos casos, años. Sin embargo, se sobreentenderá que el nivel posológico específico para cualquier paciente particular dependerá de varios factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del individuo que esté siendo tratado; el tiempo y la vía de administración; la tasa de excreción; otros fármacos que hayan sido administrados previamente; y la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando, como bien sabrán los expertos en la técnica.

Una dosis típica puede ser un comprimido de 1 mg a aproximadamente 100 mg, o de 1 mg a aproximadamente 300 mg tomado una vez al día o varias veces al día, o una cápsula o un comprimido de liberación lenta tomado una vez al día y que contenga un contenido proporcionalmente superior de principio activo. El efecto de liberación lenta se
25 puede obtener con materiales capsulares que se disuelven a valores de pH diferentes, con cápsulas que se liberan lentamente por acción de la presión osmótica, o mediante cualquier otro método conocido de liberación controlada.

Puede ser necesario emplear dosis que no estén comprendidas en estos rangos en algunos casos como será evidente para los expertos en la técnica. Además, cabe destacar que el profesional sanitario o médico responsable del tratamiento sabrá cómo y cuándo comenzar, interrumpir, ajustar o finalizar la terapia teniendo en cuenta la
30 respuesta del paciente individual.

Tal como se ha mencionado anteriormente, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos de acuerdo con la invención y uno o más fármacos diferentes para su uso como un medicamento o para su uso en el tratamiento, la prevención, el control, la mejora o la reducción del riesgo de padecer enfermedades o afecciones para las que los compuestos de Fórmula (I) o los otros fármacos pueden ser
35 útiles. También se contempla el uso de una composición de este tipo para la elaboración de un medicamento, así como el uso de una composición de este tipo para la elaboración de un medicamento en el tratamiento, la prevención, el control, la mejora o la reducción del riesgo de padecer enfermedades o afecciones para las que los compuestos de Fórmula (I) o los otros fármacos pueden ser útiles. La presente invención también se refiere a una combinación de un compuesto de acuerdo con la presente invención y un agonista ortostérico de mGluR2 (o un agonista ortostérico de mGluR2/3). La presente invención también se refiere a una combinación de este tipo 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 de este o un solvato de este, y (b) un agonista ortostérico de mGluR2 (o un agonista ortostérico de mGluR2/3), como un preparado combinado para el uso
40 simultáneo, secuencial o por separado en el tratamiento o la prevención de una afección en un mamífero, incluido un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o propiciado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2, en particular moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Los diferentes fármacos de una combinación o producto de este tipo se pueden combinar en un único preparado junto con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, o pueden estar presentes, cada uno de ellos, en un preparado por separado junto con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

50 Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren el alcance de la presente invención, pero sin limitarla.

Química

En los siguientes Ejemplos se ilustran diversos métodos para preparar los compuestos de esta invención. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron a partir de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional.

55 En lo sucesivo en la presente, “ac.” significa acuoso; “DCE” significa 1,2-dicloroetano, “DCM” significa diclorometano; “DIPE” significa éter diisopropílico; “DIPEA” significa *N,N*-diisopropiletilamina; “DMF” significa *N,N*-dimetilformamida; “ES” significa electronebulización; “Et₃N” significa trietilamina; “Et₂O” significa éter dietílico; “EtOAc” significa acetato de etilo; “h” significa horas; “HPLC” significa cromatografía líquida de alta resolución; “HRMS” significa espectrometría/espectro de masas de alta resolución; “l” o “L” significa litro; “LRMS” significa

espectrometría/espectro de masas de baja resolución; "MeOH" significa metanol; "min" significa minuto(s); "pf" significa punto de fusión; "Pd(PPh₃)₄" significa tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0); "RP" significa fase inversa; "t.a." significa temperatura ambiente; "s" significa segundos; "sat." significa saturado/a; "SFC" significa cromatografía de fluidos supercríticos; "sol." significa solución; "THF" significa tetrahidrofurano.

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

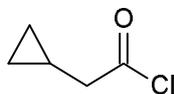
La cromatografía de capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas de gel de sílice 60 F254 (Merck) utilizando disolventes de grado reactivo. La cromatografía en columna abierta se realizó sobre gel de sílice, con un tamaño de partícula de 60 Å y una malla = 230-400 (Merck) utilizando técnicas estándar. La cromatografía en columna flash automatizada se realizó utilizando cartuchos listos para conectarse de Merck, en gel de sílice irregular, con un tamaño de partícula de 15-40 µm (columnas flash desechables de fase normal) en un sistema SPOT o LAFLASH de Armen Instrument.

La configuración estereoquímica absoluta para algunos de los compuestos se determinó utilizando dicroísmo circular vibracional (VCD). Se midió en un instrumento Bruker Equinox 55 dotado de un PMA 37, en una celda para líquidos de KBr utilizando CD₂Cl₂ como disolvente (PEM: 1350 cm⁻¹, LIA: 1 mV, resolución: 4 cm⁻¹). En Dyatkin A.B. *et al.*, *Chirality*, 14:215-219 (2002) se puede consultar una descripción sobre el uso de VCD para la determinación de la configuración absoluta.

Siempre que se indique la notación "RS" en la presente, significará que el compuesto es una mezcla racémica, a menos que se indique de otro modo. La configuración estereoquímica para algunos compuestos se ha designado como "R" o "S" cuando la mezcla se ha separado; para algunos compuestos, la configuración estereoquímica se ha designado como "*R" o "*S" cuando la estereoquímica absoluta no se ha determinado, aunque el compuesto en sí se ha aislado como un único estereoisómero y es enantioméricamente puro. El exceso enantiomérico de los compuestos descritos en la presente se determinó analizando la mezcla racémica mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) y a continuación comparando las SFC del o de los enantiómeros separados.

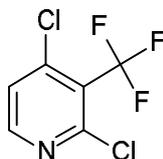
25 Preparación de los intermedios

Descripción 1 - Intermedio 1



Se disolvió ácido ciclopropilacético ([CAS 5239-82-7], 50 g, 500 mmol) en CH₂Cl₂ (300 mL) y a continuación se añadió SOCl₂ (100 mL). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h y a continuación se evaporó el disolvente para proporcionar el intermedio 1 (53 g, 90%), el cual se utilizó sin purificación adicional.

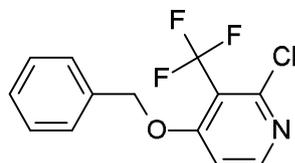
Descripción 2 - Intermedio 2



A una solución de 2,4-dicloro-3-yodopiridina ([CAS 343781-36-2], 290 g, 1058 mmol) en DMF (1.7 L), se añadieron 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo ([CAS 680-15-9], 403 g, 2098 mmol) y CuI (403 g, 2.13 mol), a continuación la reacción se calentó a 100 °C durante 5 h.

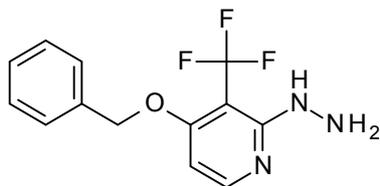
La reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se diluyó con H₂O, se extrajo con Et₂O y se lavó con una solución de NH₃. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 2 (160 g), el cual se utilizó sin purificación adicional.

Descripción 3 - Intermedio 3

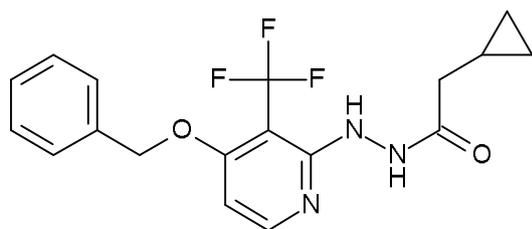


40

- 5 A una solución de NaH (al 60% el aceite, 24 g, 600 mmol) en DMF (2 L) a 0 °C, se añadió alcohol bencílico (35 g, 325 mmol), a continuación la reacción se agitó durante 2 min. Se añadió el intermedio 2 (160 mg, 741 mmol) en una porción y se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se diluyó añadiendo H₂O y se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc = 20/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para proporcionar el intermedio 3 (100 g, 38%).

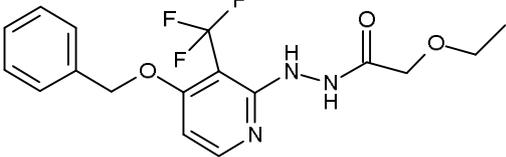
Descripción 4 - Intermedio 4

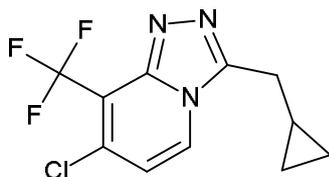
- 10 A una solución del intermedio 3 (100 g, 277 mmol) en 1,4-dioxano (1.5 L), se añadió NH₂NH₂ hidratada (solución al 85% en agua, 300 g, 9.11 mol), a continuación la reacción se calentó en un tubo sellado a 160 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO₃. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 4 (90 g, 90%), el cual se utilizó sin purificación adicional.

Descripción 5 - Intermedio 5

- 15 A una solución del intermedio 4 (90 g, 318 mmol) en CH₂Cl₂ (1.5 L), se añadió trietilamina (64.3 g, 636 mmol), la mezcla se enfrió hasta 0 °C y a continuación se añadió una solución del intermedio 1 (53 g, 449 mmol) en CH₂Cl₂. La solución se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con una sol. ac. sat. de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 5 (104.4 g, 90%).
- 20 Los siguientes intermedios se sintetizaron siguiendo una secuencia sintética análoga a la que se ha indicado en la Descripción 5 (D5).

Intermedio	Cloruro de ácido	Condiciones
<p>Intermedio 6</p>	cloruro de propionilo ([CAS 79-03-8])	Adición realizada a t.a.
<p>Intermedio 7</p>	cloruro de ciclobutanacetilo ([CAS 59543-38-3])	Condiciones como las de D5.

Intermedio	Cloruro de ácido	Condiciones
 <p>Intermedio 8</p>	cloruro de 2-etoxiacetilo ([CAS 14077-58-8])	Condiciones como las de D5.
 <p>Intermedio 25</p>	cloruro de butirilo ([CAS 141-75-3])	Condiciones como las de D5.

Descripción 6**a) Intermedio 9**

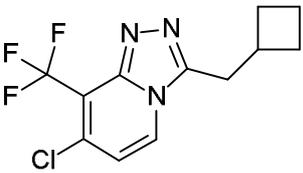
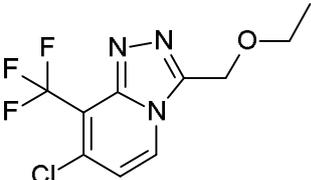
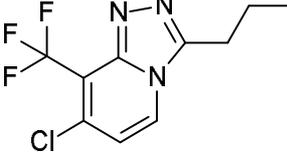
5 A una solución de intermedio **5** (101 g, 277 mmol) en CH₃CN (1.2 L), se añadieron oxiclورو de fósforo (V) (84.7 g, 553 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (71.3 g, 553 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 38 h. A continuación, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de Na₂CO₃. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc = 4/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para proporcionar el intermedio **9** (31.39 g, 41%).

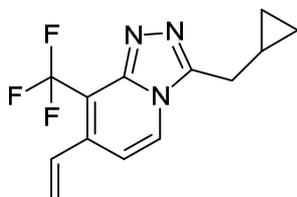
10 b) Intermedio 10

La reacción se llevó a cabo en 4 lotes, los cuales se combinaron a continuación para realizar el tratamiento y la purificación.

15 A una solución del intermedio **6** (7 g, 20.6 mmol) en DCE (50 mL), se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (3.96 mL, 22.69 mmol) y a continuación oxiclورو de fósforo (2.12 mL, 22.69 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 150 °C durante 5 min. A continuación, se añadió DCM y la fase orgánica se lavó con una sol. sat. de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (elución en gradiente: desde DCM al 100% hasta MeOH.NH₃ al 2% en DCM) para proporcionar el intermedio **10** (2.5 g, 49%).

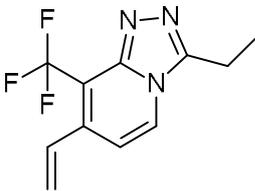
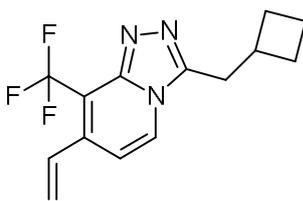
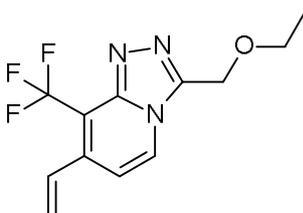
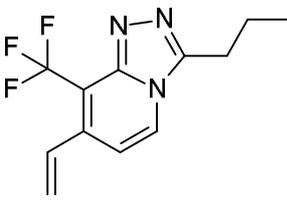
20 Los siguientes intermedios se sintetizaron siguiendo una secuencia sintética análoga a la que se ha indicado en la Descripción 6(a) o (b).

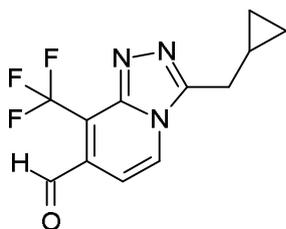
Intermedio	Material de partida	Condiciones
 <p>Intermedio 11</p>	Intermedio 7	Reacción llevada a cabo como en (a) pero en CH ₃ CN. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió sobre agua/hielo, a continuación se lavó con una sol. sat. de NaHCO ₃ y se extrajo con DCM, se secó (Na ₂ SO ₄), se filtró y se concentró. La purificación se llevó a cabo en un instrumento Spot (cartucho de Si, eluyente de DCM/EtOAc hasta un 10-20%).
 <p>Intermedio 12</p>	Intermedio 8	Reacción llevada a cabo como en (b). Purificación mediante cromatografía flash en columna (sílice; EtOAc en DCM desde 0/100 hasta 40/60).
 <p>Intermedio 26</p>	Intermedio 25	Reacción llevada a cabo como en (a). Purificación mediante cromatografía flash en columna (sílice; MeOH en CH ₂ Cl ₂ , desde 0/100 hasta 4/96).

Descripción 7 - Intermedio 13

5 Se añadió (Ph₃P)₄Pd (2.096 g, 1.81 mmol) a una solución agitada del intermedio **9** (10 g, 36.28 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano ([CAS 75927-49-0], 7.77 mL, 43.53 mmol) en dioxano desoxigenado (30 mL) y una solución saturada de NaHCO₃ desoxigenada (30 mL) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla se diluyó con EtOAc/agua y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas. El filtrado se trató con salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporaron los disolventes al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (sílice; EtOAc en CH₂Cl₂ desde 0/100 hasta 5/95). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para proporcionar el intermedio **13** (6.08, 63%) como un sólido amarillo.

10 Los siguientes intermedios se sintetizaron siguiendo una secuencia sintética análoga a la que se ha indicado en la Descripción 7.

Intermedio	Material de partida	Condiciones
 <p>Intermedio 14</p>	Intermedio 10	Reacción llevada a cabo a 150 °C. Purificación mediante cromatografía flash en columna (sílice; solución de amoníaco 7 N en metanol en DCM desde 0/100 hasta 1/9).
 <p>Intermedio 15</p>	Intermedio 11	Extracción con DCM, purificación mediante cromatografía flash en columna (sílice; MeOH en DCM 4/96).
 <p>Intermedio 16</p>	Intermedio 12	Purificación mediante cromatografía flash en columna (sílice; EtOAc en DCM desde 0/100 hasta 10/90).
 <p>Intermedio 27</p>	Intermedio 26	Mezcla de reacción llevada a cabo a 150 °C en un microondas. Purificación mediante cromatografía flash en columna (sílice; EtOAc en DCM desde 0/100 hasta 10/90).

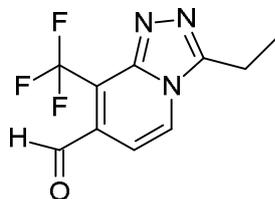
Descripción 8**a) Intermedio 17**

5 Se añadieron tetraóxido de osmio (al 2.5% en *t*-BuOH, 10.103 mL, 0.781 mmol) y a continuación peryodato de sodio (12.53 g, 58.58 mmol) en agua (48.5 mL) a una suspensión del intermedio 13 (6.08 g, 20.02 mmol) en dioxano (192 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.

La mezcla se trató con agua y EtOAc, y se separó por filtración a través de un lecho de tierra de diatomeas. El filtrado se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporaron los disolventes al vacío. El producto crudo se lavó con Et₂O, se filtró y se secó para proporcionar el intermedio 17 (4.25 g, 79%)

como un sólido marrón.

b) Intermedio 18



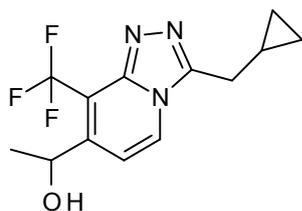
5 Se añadió una suspensión de peryodato de sodio (5.04 g, 23.54 mmol) en agua destilada (19 mL) a una solución agitada de tetraóxido de osmio (al 2.5% en *t*-BuOH, 4.06 mL, 0.31 mmol) y el intermedio **14** (2.08 g, 7.85 mmol) en dioxano (75 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 150 min, a continuación la mezcla se trató con NaHCO₃ sat. y salmuera, y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto se lavó disgregándolo con Et₂O, se filtró al vacío y finalmente se introdujo en un desecador a 50 °C durante 18 h, para proporcionar el intermedio **18** (1.6 g, 80%) como un sólido marrón.

10 Los siguientes intermedios se sintetizaron siguiendo una secuencia sintética análoga a la que se ha indicado en la Descripción 8.

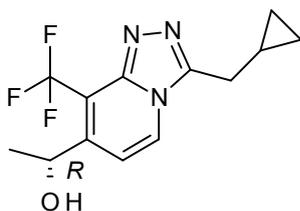
Intermedio	Material de partida	Condiciones
<p>Intermedio 19</p>	Intermedio 15	Procedimiento como el de (a).
<p>Intermedio 20</p>	Intermedio 16	Procedimiento como el de (a).
<p>Intermedio 28</p>	Intermedio 27	Procedimiento como el de (a), orden de adición: se añadió tetraóxido de osmio a una solución agitada del intermedio 27 en 1,4-dioxano, a continuación se añadió una suspensión de peryodato de sodio en agua y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a t.a. No se realizó la filtración a través de un lecho de tierra de diatomeas.

Descripción 9

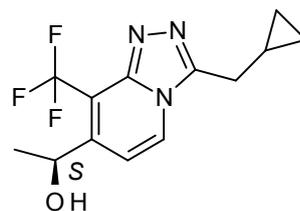
(a) Intermedios 21a, 21b y 21c



Intermedio 21a

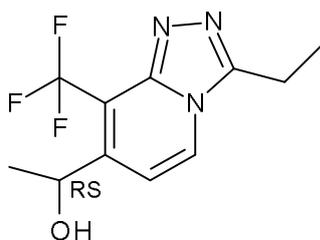


Intermedio 21b



Intermedio 21c

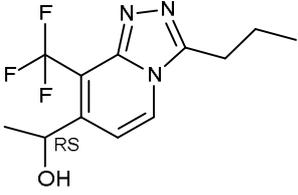
5 Se añadió bromuro de metilmagnesio (1.4 M en THF, 12.40 mL, 17.37 mmol) gota a gota a una suspensión agitada del intermedio **17** (4.25 g, 15.79 mmol) en THF (281.07 mL) a -20 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a -20 °C durante 45 minutos. El crudo se trató con una sol. sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (sílice; MeOH en DCM desde 0/100 hasta 4/96). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para proporcionar el intermedio **21a** (mezcla racémica) (2.96 g, 66%). El intermedio **21a** (1.82 g) se purificó mediante SFC quiral: [fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H (5 μm, 250 x 20 mm), fase móvil: 80% de CO₂, 20% de EtOH] para proporcionar **21b** (enantiómero *R*) (0.453 g, 10%) como un sólido gris pálido y el intermedio **21c** (enantiómero *S*) (0.439 g, 10%).

10 **b) Intermedio 22**

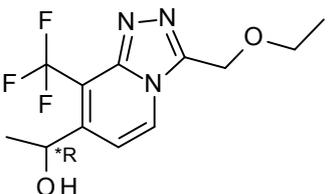
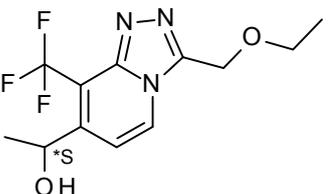
15 Se añadió bromuro de metilmagnesio (1.4 M en THF, 3.97 mL, 5.56 mmol) gota a gota a una suspensión agitada del intermedio **18** (1.23 g, 5.06 mmol) en THF (90 mL) a -20 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a -20 °C durante 45 minutos. El crudo se trató con una sol. sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (sílice; MeOH en DCM desde 0/100 hasta 4/96). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío. El residuo obtenido de este modo se lavó disgregándolo con Et₂O para proporcionar el intermedio **22** (620 mg, 35%) como un sólido amarillo pálido.

20 Los siguientes intermedios se sintetizaron siguiendo una secuencia sintética análoga a la que se ha indicado en la Descripción 9.

Intermedio	Material de partida	Condiciones
 Intermedio 23	Intermedio 19	Procedimiento (b).
 Intermedio 20	Intermedio 20	Procedimiento (b).

Intermedio 24a		
	Intermedio 28	Procedimiento (b).
Intermedio 29		

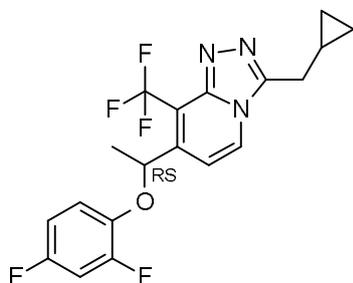
El intermedio **24a** se separó adicionalmente para obtener el intermedio **24b** y el intermedio **24c**:

	
Intermedio 24b	Intermedio 24c
Condiciones de SFC quiral: fase estacionaria: Chiralpak AD-H, 5 µm, 250*30 mm; fase móvil: 80% de CO ₂ , 15% de EtOH	

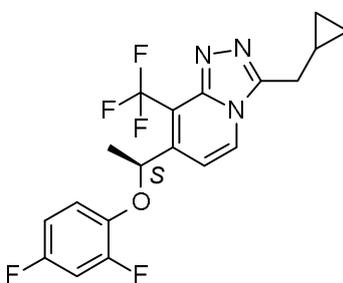
Preparación de los compuestos finales

Ejemplo 1

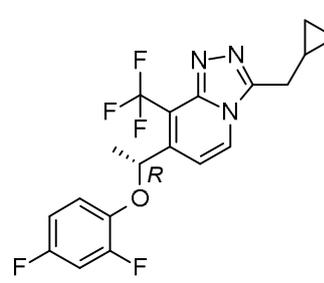
(a) Síntesis de los compuestos 4, 6 y 5



Compuesto 4



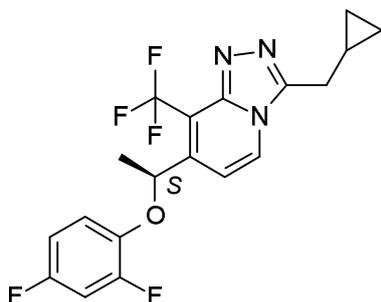
Compuesto 6



Compuesto 5

- 5 Se añadió DIAD (2.07 mL, 10.52 mmol) gota a gota a una solución agitada del intermedio **21a** (2 g, 7.01 mmol), 2,4-difluorofenol (1.00 mL, 10.52 mmol) y trifenilfosfina (2.76 g, 10.52 mmol) en THF (74.18 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C durante 10 minutos con irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una sol. sat. de NaHCO₃. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (sílice; MeOH en DCM desde 0/100 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío. El residuo se lavó disgregándolo con DIPE para proporcionar el compuesto **4** (1.46 g, 52%) como un sólido blanco, el cual se purificó mediante SFC quiral [fase estacionaria: Chiralpak AD (5 µm, 250*30 mm, fase móvil: 85% de CO₂, 15% de iPrOH)], para proporcionar el compuesto **6** (0.659 g, 24%) y el compuesto **5** (0.693 g, 25%).

(b) Síntesis alternativa del compuesto 6

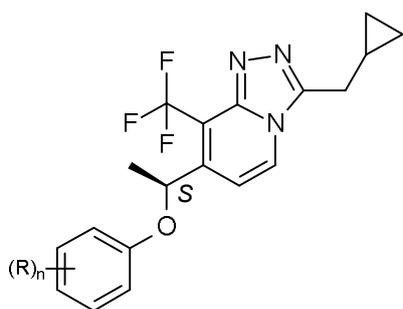


5 Se añadió DIAD (31.06 μ L, 0.16 mmol) gota a gota a una solución agitada del intermedio **21b** (30 mg, 0.11 mmol), 2,4-difluorofenol (15.07 μ L, 0.16 mmol) y trifenilfosfina (41.38 mg, 0.16 mmol) en THF (1.11 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C durante 10 minutos con irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una sol. sat. de NaHCO_3 . La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (sílice; MeOH en DCM desde 0/100 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío. El residuo se lavó disgregándolo con DIPE para obtener el compuesto **6** (40 mg, 96%) como un sólido blanco.

(c) Síntesis de la sal clorhídrica del compuesto **6** (.HCl)

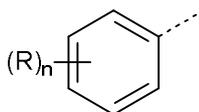
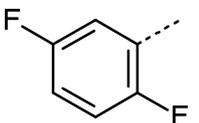
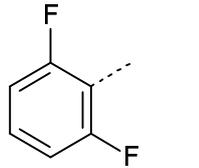
10 Se añadió DIAD (207.06 μ L, 1.05 mmol) gota a gota a una solución agitada del intermedio **21b** (200 mg, 0.70 mmol), 2,4-difluorofenol (100.45 μ L, 1.05 mmol) y trifenilfosfina (275.84 mg, 1.0516 mmol) en THF (4 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C durante 15 minutos con irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una sol. sat. de NaHCO_3 . La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante RP HPLC (fase estacionaria: C18 XBridge 30 x 100 mm, 5 μ m; fase móvil: gradiente desde un 60% de una solución en agua al 0.1% de $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$ de pH 9, 40% de CH_3CN hasta un 43% de una solución en agua al 0.1% de $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$ de pH 9, 57% de CH_3CN), para proporcionar un residuo sólido blanco que se disolvió en Et_2O (8 mL) y 1,4-dioxano (0.5 mL). A la solución obtenida de este modo, se añadió HCl (4 M en dioxano, 200 μ L) gota a gota. El precipitado sólido blanco se filtró, se lavó con Et_2O , se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El residuo blanco obtenido de este modo se lavó disgregándolo con Et_2O para obtener el compuesto **6** .HCl (110 mg, 36%) como un sólido blanco.

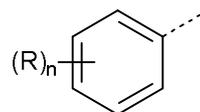
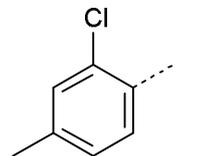
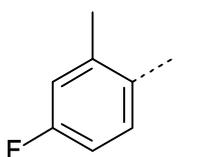
Los siguientes compuestos se sintetizaron siguiendo una secuencia sintética análoga a la que se ha indicado en el Ejemplo 1(b), partiendo del intermedio **21b**.



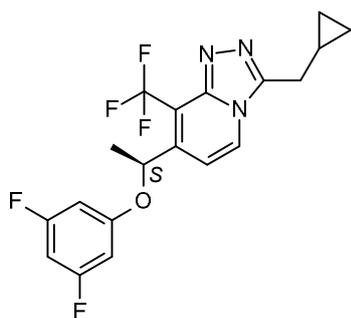
Comp. N.º	
9	

Comp. N.º	
12	

Comp. N.º	
10	
11	

Comp. N.º	
13	
14	

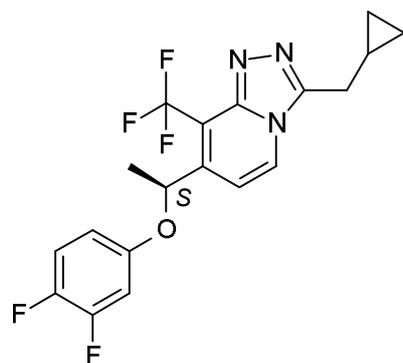
Ejemplo 2 - Síntesis del compuesto 7



5 Procedimiento (a): Se añadió DIAD (31.06 μ L, 0.158 mmol) gota a gota a una solución agitada del intermedio **21b** (30 mg, 0.105 mmol), 3,5-difluorofenol (20.52 mg, 0.158 mmol) y trifetilfosfina (41.38 mg, 0.158 mmol) en THF (1.113 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C durante 10 minutos con irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una sol. sat. de NaHCO_3 . La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (sílice; MeOH en DCM desde 0/100 hasta 96/4). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío. El residuo se lavó disgregándolo con DIPE para obtener el compuesto **7** (21 mg, 50%) como un sólido blanco.

10 Procedimiento (b): Como alternativa, el compuesto **7** también se sintetizó siguiendo una secuencia sintética análoga a la que se ha indicado en el Ejemplo 1(b), partiendo del intermedio **21b**.

Ejemplo 3 - Síntesis del compuesto 8

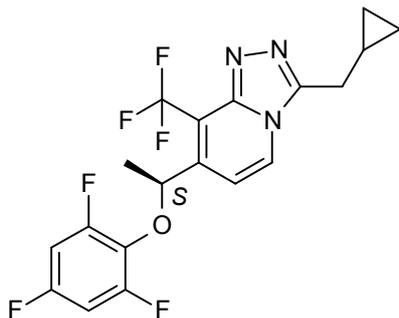


15 Procedimiento (a): Se añadió DIAD (31.06 μ L, 0.158 mmol) gota a gota a una solución agitada del intermedio **21b** (30 mg, 0.105 mmol), 3,4-difluorofenol (20.52 mg, 0.158 mmol) y trifetilfosfina (41.38 mg, 0.158 mmol) en THF (1.11

mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C durante 10 minutos con irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una sol. sat. de NaHCO₃. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (sílice; MeOH en DCM desde 0/100 hasta 96/4). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío. El residuo se lavó disgregándolo con DIPE para obtener el compuesto **8** (10.6 mg, 25%) como un sólido blanco.

Procedimiento (b): Como alternativa, el compuesto **8** también se sintetizó siguiendo una secuencia sintética análoga a la que se ha indicado en el Ejemplo 1(b), partiendo del intermedio **21b**.

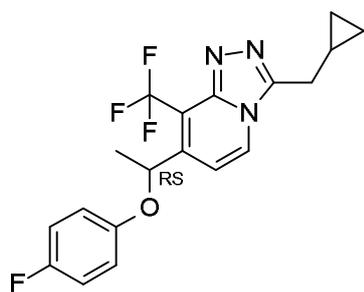
Ejemplo 4 - Síntesis del compuesto 15



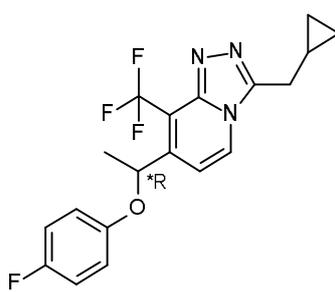
10 Procedimiento (a): Se añadió DIAD (155.3 µL, 0.789 mmol) gota a gota a una solución agitada del intermedio **21b** (150 mg, 0.526 mmol), 2,4,6-trifluorofenol (116.8 mg, 0.789 mol) y trifetilfosfina (206.88 mg, 0.789 mmol) en THF (5.56 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C durante 10 minutos con microondas. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con una sol. sat. de NaHCO₃. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (sílice; MeOH/NH₃ 7 N en DCM desde 0/100 hasta 90/10). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío, a continuación se purificaron mediante RP HPLC (fase estacionaria: C18 XBridge 30 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: gradiente desde un 54% de una solución en agua al 0.1% de NH₄CO₃H/NH₄OH de pH 9, 46% de CH₃CN hasta un 64% de una solución en agua al 0.1% de NH₄CO₃H/NH₄OH de pH 9, 36% de CH₃CN), para proporcionar un aceite incoloro, que cristalizó al dejarlo en reposo (2 días). El sólido se lavó disgregándolo con heptano para obtener el compuesto **15** (129.8 mg, 59%) como un sólido blanco.

Procedimiento (b): Como alternativa, el compuesto **15** también se sintetizó siguiendo una secuencia sintética análoga a la que se ha indicado en el Ejemplo 1(b), partiendo del intermedio **21b**.

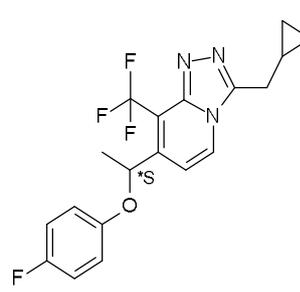
Ejemplo 5 - Síntesis de los compuestos 1, 2 y 3



Compuesto 1



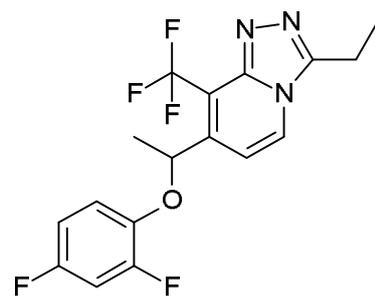
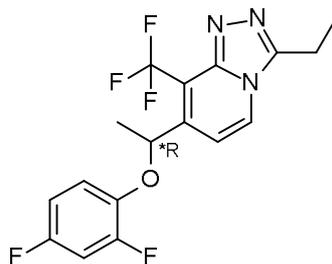
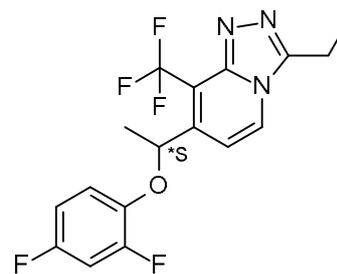
Compuesto 2



Compuesto 3

25 Los compuestos **1**, **2** y **3** se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1(a). De este modo, la reacción de DIAD (500.05 µL, 2.54 mmol), el intermedio **21a** (483 mg, 1.69 mmol), 4-fluorofenol (227.77 mg, 2.03 mmol) y trifetilfosfina (666.14 mg, 2.54 mmol) en THF (17.91 mL) según se ha descrito en el Ejemplo 1(a) proporcionó un residuo que se purificó mediante cromatografía flash en columna (sílice; EtOAc en DCM desde 0/100 hasta 90/10). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío. El residuo resultante se lavó disgregándolo con DIPE para proporcionar el compuesto **1** (320 mg, 50%) como un sólido blanco, el cual se purificó mediante SFC quiral [fase estacionaria: Chiralpak AD (5 µm, 250*30 mm, fase móvil: 77% de CO₂, 23% de MeOH)], para proporcionar el compuesto **2** (131 mg, 20%) y el compuesto **3** (129 mg, 20%) como sólidos blancos.

Ejemplo 6 - Síntesis de los compuestos 24, 26 y 27

**Compuesto 24****Compuesto 26****Compuesto 27**

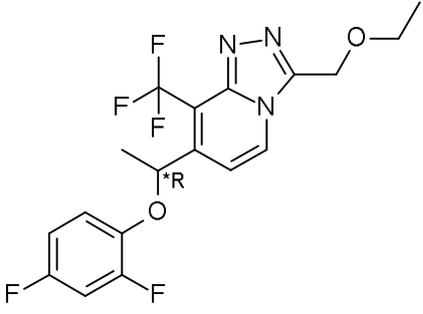
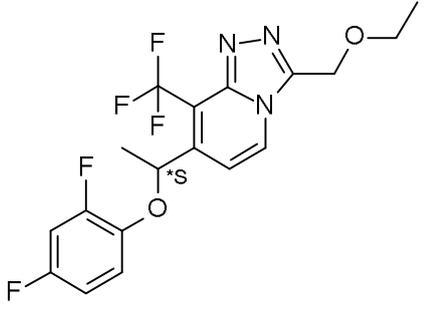
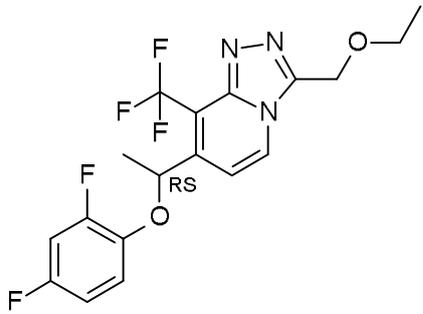
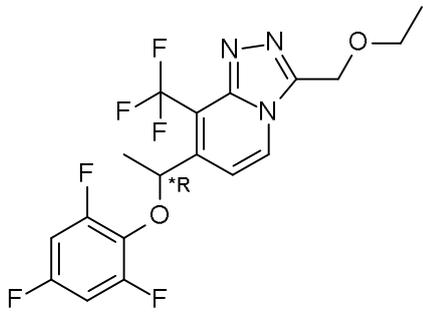
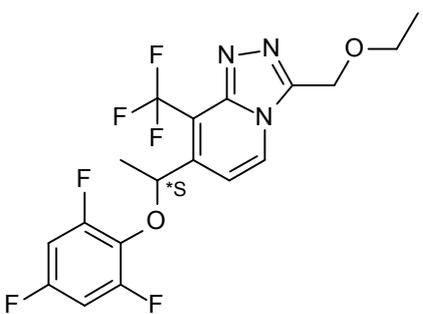
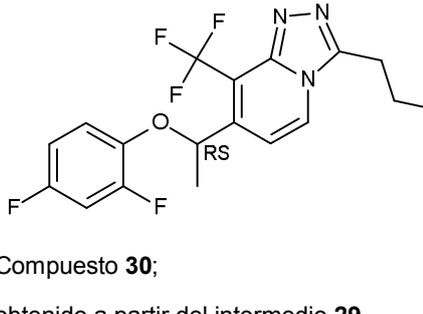
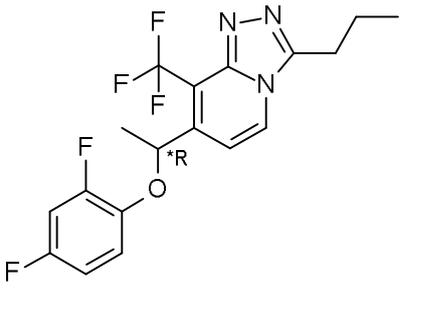
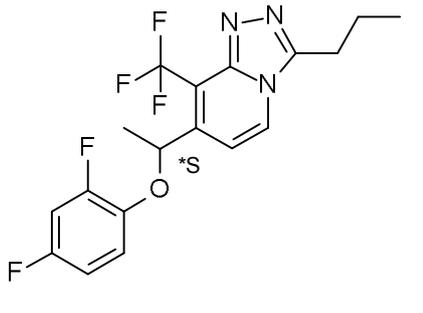
Los compuestos **24**, **26** y **27** se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1(a). De este modo, la reacción de DIAD (364.57 μ L, 1.85 mmol), el intermedio **22** (320 mg, 1.23 mmol), 2,4-difluorofenol (176.86 μ L, 1.85 mmol) y trifenilfosfina (485.67 mg, 1.85 mmol) en THF (13.06 mL) según se ha descrito en el Ejemplo 1(a) proporcionó un residuo que se purificó mediante cromatografía flash en columna (sílice; MeOH en DCM desde 0/100 hasta 96/4). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite incoloro que se cristalizó con DIPE para obtener el compuesto **24** como un sólido blanco, el cual se purificó mediante RP HPLC (fase estacionaria: C18 XBridge 30 x 100 mm, 5 μ m; fase móvil: gradiente desde un 54% de una solución en agua al 0.1% de $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$ de pH 9, 46% de CH_3CN hasta un 64% de una solución en agua al 0.1% de $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$ de pH 9, 36% de CH_3CN), para proporcionar un aceite incoloro, que cristalizó al lavarlo disgregándolo con heptano para obtener 240 mg (52%) del compuesto **24** como un sólido blanco, el cual se purificó a continuación mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H, 5 μ m, 250 x 20 mm; fase móvil: 85% de CO_2 , 15% de iPOH (0.3% de iPrNH₂)), para proporcionar el compuesto **26** (103 mg, 22%) y el compuesto **27** (107 mg, 23%).

Los siguientes compuestos se obtuvieron siguiendo una secuencia sintética similar a la que se ha indicado en el Ejemplo 1(a).

<p>Compuesto 25</p>	<p>Compuesto 28</p>	<p>Compuesto 29</p>
<p>Material de partida: intermedio 22</p> <p>Condiciones de SFC quiral: fase estacionaria: Chiralpak AD-H, 5μm, 250 x 20 mm; fase móvil: 85% de CO_2, 15% de una mezcla de EtOH/iPrOH 50/50 v/v (+ 0.3% de iPrNH₂)</p>		
<p>Compuesto 16</p>	<p>Compuesto 17</p>	<p>Compuesto 18</p>
<p>Material de partida: intermedio 23</p> <p>Condiciones de SFC quiral: fase estacionaria: Chiralpak AD-H (5 μm, 250*30 mm); fase móvil: 80% de CO_2, 20%</p>		

de una mezcla de MeOH/iPrOH 50/50 v/v (+ 0.3% de iPrNH₂)

Los siguientes compuestos se sintetizaron siguiendo una secuencia sintética análoga a la que se ha indicado en el Ejemplo 1(b), partiendo de los intermedios indicados.

 <p>Compuesto 20; obtenido a partir del intermedio 24c</p>	 <p>Compuesto 21; obtenido a partir del intermedio 24b</p>
 <p>Compuesto 19; obtenido a partir del intermedio 24a</p>	 <p>Compuesto 22; obtenido a partir del intermedio 24c</p>
 <p>Compuesto 23; obtenido a partir del intermedio 24b</p>	 <p>Compuesto 30; obtenido a partir del intermedio 29</p>
	

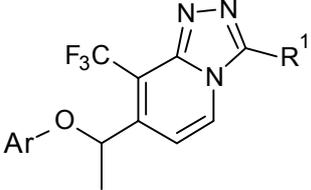
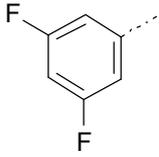
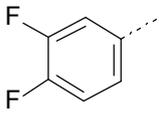
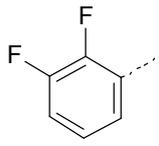
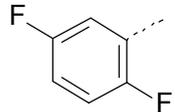
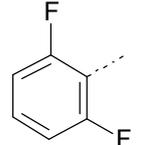
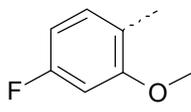
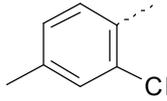
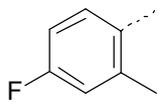
Compuesto 31;	Compuesto 32;
Material de partida: intermedio 30	
Condiciones de SFC quirál: fase estacionaria: Chiralpak AD-H, 5µm, 250 x 20 mm; fase móvil: 85% de CO ₂ , 15% de iPrOH.	

La Tabla 1 a continuación enumera compuestos adicionales de Fórmula (I) que se prepararon por analogía con los ejemplos anteriores (Exp. n.º).

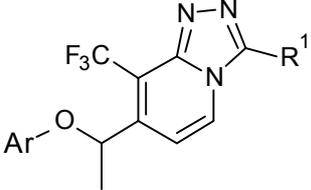
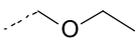
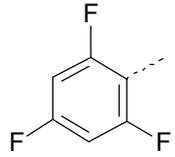
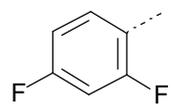
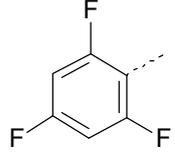
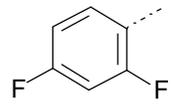
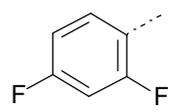
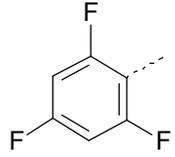
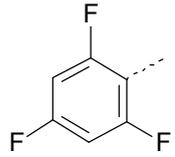
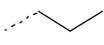
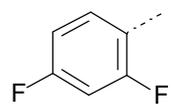
Tabla 1: Ejemplos de compuestos de acuerdo con la Fórmula (I).

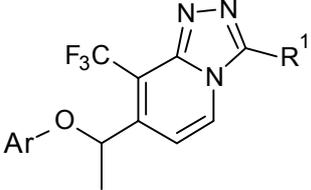
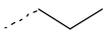
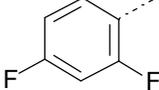
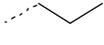
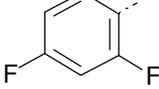
indica que el procedimiento experimental se describe en los ejemplos.

Comp. n.º	Exp. n.º	R ¹	Ar	Estereoquímica
1	E5 [#]			RS
2	E5 [#]			*R
3	E5 [#]			*S
4	E1 [#]			RS
5	E1 [#]			R
6	E1(a) y (b) [#]			S
6. HCl	E1(c)*			

				
Comp. n.º	Exp. n.º	R ¹	Ar	Estereoquímica
7	E2 [#]			S
8	E3 [#]			S
9	E1(b)			S
10	E1(b)			S
11	E1(b)			S
12	E1(b)			S
13	E1(b)			S
14	E1(b)			S

Comp. n.º	Exp. n.º	R ¹	Ar	Estereoquímica
15	E4 [#]			S
16	E1(a)			RS
17	E1(a)			*R
18	E1(a)			*S
19	E1(b)			RS
20	E1(b)			*R
21	E1(b)			*S
22	E1(b)			*R

				
Comp. n.º	Exp. n.º	R ¹	Ar	Estereoquímica
23	E1(b)			*S
24	E6 [#]			RS
25	E1(a)			RS
26	E6 [#]			*R
27	E6 [#]			*S
28	E1(a)			*R
29	E1(a)			*S
30	E1(b)			RS

				
Comp. n.º	Exp. n.º	R ¹	Ar	Estereoquímica
31	E1(b)			*R
32	E1(b)			*S

Parte analítica**Rotaciones ópticas**

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro 341 de Perkin-Elmer con una lámpara de sodio y se presentan como se indica a continuación: $[\alpha]_D^{25}$ (λ , c g/100 mL, disolvente, T °C).

- 5 $[\alpha]_D^{25} = (100\alpha) / (l \times c)$: donde l es la longitud del recorrido en dm y c es la concentración en g/100 mL para una muestra a una temperatura T (°C) y una longitud de onda λ (en nm). Si la longitud de onda de la luz utilizada es de 589 nm (la línea D del sodio), entonces podría utilizarse el símbolo D en su lugar. El signo de rotación (+ o -) debería proporcionarse siempre. Cuando se utiliza esta ecuación, la concentración y el disolvente siempre se proporcionan entre paréntesis después de la rotación. La rotación se indica utilizando grados y no se proporcionan unidades de
- 10 concentración (se asume que son g/100 mL).

LCMS

Para la caracterización por (LC)MS de los compuestos de la presente invención, se emplearon los siguientes métodos.

Procedimiento general

- 15 La medición de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se llevó a cabo utilizando una bomba de LC, un haz de diodos (DAD) o un detector de UV y una columna, según se especifica en los métodos respectivos. Cuando fue necesario, se incluyeron detectores adicionales (remítase a la tabla de los métodos a continuación).

- 20 El flujo procedente de la columna se introdujo en un espectrómetro de masas (MS), el cual se configuró con una fuente de iones a presión atmosférica. Un experto en la técnica será capaz de fijar los parámetros ajustados (p. ej., rango de barrido, tiempo de permanencia...) para obtener iones que permitan la identificación del peso molecular monoisotópico nominal del compuesto (PM). La adquisición de datos se llevó a cabo con el software adecuado.

- 25 Los compuestos se describen según sus tiempos de retención experimentales (t_R) e iones. Si no se especifica de otro modo en la tabla de datos, el ión molecular descrito corresponde a $[M+H]^+$ (molécula protonada) y/o $[M-H]^-$ (molécula desprotonada). En el caso de que el compuesto no se pueda ionizar directamente, se especifica el tipo de aducto (es decir, $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, etc.). Para moléculas con múltiples patrones isotópicos (Br, Cl...), el valor indicado es el que se obtiene para la masa isotópica más baja. Todos los resultados se obtuvieron con las incertidumbres experimentales que se asocian habitualmente con el método utilizado.

En lo sucesivo en la presente, "SQD" significa detector de cuadrupolo único, "TA" temperatura ambiente, "BEH" híbrido con puente de etilsiloxano/sílice, "HSS" sílice de alta resistencia, "DAD" detector de haz de diodos.

- 30 **Tabla 2.** Códigos del método de LCMS (flujo expresado en mL/min; temperatura de la columna (T) en °C; tiempo de análisis en minutos).

Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo --- T de la col.	Tiempo de análisis	Método de LCMS
Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Agilent: Eclipse Plus C18 RRHD (1.8 µm, 2.1 x 50 mm)	A: 95% de CH ₃ COONH ₄ 6.5 mM + 5% de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Desde un 95% de A hasta un 5% de A en 4.6 min, se mantiene durante 0.4 min	1 ----- 50	5	1
Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: CSH™ C18 (1.7 µm, 2.1 x 50 mm)	A: 95% de CH ₃ COONH ₄ 6.5 mM + 5% de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Desde un 95% de A hasta un 5% de A en 4.6 min, se mantiene durante 0.4 min	1 ----- 50	5	2
Waters: Acquity UPLC® - DAD y Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1 x 100 mm)	A: 95% de CH ₃ COONH ₄ 7 mM / 5% de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	un 84.2% de A durante 0.49 min, hasta un 10.5% de A en 2.18 min, se mantiene durante 1.94 min, nueva- mente hasta un 84.2% de A en 0.73 min, se mantiene durante 0.73 min.	0.343 ----- 40	6.2	3
Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: CSH™ C18 (1.7 µm, 2.1 x 50 mm)	A: 95% de CH ₃ COONH ₄ 6.5 mM + 5% de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Desde un 95% de A hasta un 5% de A en 7.8 min, se mantiene durante 1.2 min	1 ----- 50	9	4

Puntos de fusión

Los valores son valores máximos y se obtienen con las incertidumbres experimentales que se asocian habitualmente con este método analítico.

Aparato Mettler FP 81HT / FP90

- 5 Para una serie de compuestos, los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos en un aparato FP 81HT / FP90 (Mettler-Toledo). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 1, 3, 5 o 10 °C/minuto. La temperatura máxima fue de 300 °C. El punto de fusión se leyó en una pantalla digital.

Tabla 3: Datos físicoquímicos para algunos compuestos, tiempo de retención (t_R) en min, pico de $[M+H]^+$ (molécula protonada), método de LCMS y pf (punto de fusión en °C). (n.d. = no determinado).

ES 2 639 746 T3

Comp. n.º	Pf (°C)	t _R (min)	[MH ⁺]	Método de LCMS	Rotación óptica
1	156.3	2.32	380	1	
2	176.9	2.93	380	3	-58.5 ° (589 nm, c 0.53% p/v, DMF, 20 °C)
3	177.3	2.93	380	3	+59.4 ° (589 nm, c 0.52% p/v, DMF, 20 °C)
4	121.7	2.41	398	1	
5	142	2.99	398.3	3	+95.7 ° (589 nm, c 0.69% p/v, DMF, 20 °C)
6	142.4	2.99	398.2	3	-95.4 ° (589 nm, c 0.7% p/v, DMF, 20 °C)
7	170.08	2.37	398	2	-55.7 ° (589 nm, c 0.96% p/v, DMF, 20 °C)
8	n.d.	2.32	398	2	n.d.
9	n.d.	2.32	398	2	n.d.
10	n.d.	2.25	398	2	n.d.
11	n.d.	2.28	398	2	n.d.
12	n.d.	2.16	410	2	n.d.
13	144.1	2.68	410	2	n.d.
14	161.7	2.51	394	2	n.d.
15	80.3	2.37	416	2	-167.0 ° (589 nm, c 0.55% p/v, DMF, 20 °C)
16	n.d.	2.50	412	2	n.d.
17	n.d.	3.12	412	3	n.d.

Comp. n.º	Pf (°C)	t _R (min)	[MH ⁺]	Método de LCMS	Rotación óptica
18	n.d.	3.12	412	3	n.d.
19	n.d.	2.39	402	2	n.d.
20	n.d.	2.3	402	2	n.d.
21	n.d.	3.36	402		n.d.
22	n.d.	2.35	420	2	n.d.
23	n.d.	2.35	420	2	n.d.
24	135.7	2.05	372	2	n.d.
25	138.3	2.13	390	2	n.d.
26	n.d.	2.80	372	3	-83.9 ° (589 nm, c 0.52% p/v, DMF, 25 °C)
27	n.d.	2.80	372	3	+92.1 ° (589 nm, c 0.55% p/v, DMF, 25 °C)
28	n.d.	2.85	390	3	-129.2 ° (589 nm, c 0.5% p/v, DMF, 25 °C)
29	n.d.	2.85	390	3	+137.3 ° (589 nm, c 0.51% p/v, DMF, 25 °C)
30	130.6	2.29	386	2	n.d.
31	127.85	2.29	386	2	-67.5 ° (589 nm, c 0.83% p/v, DMF, 20 °C)
32	127.69	2.29	386	2	+89.5 ° (589 nm, c 0.83% p/v, DMF, 20 °C)

SFC-MS**Procedimiento General**

5 La medición por SFC se llevó a cabo utilizando el sistema analítico de un instrumento Berger que comprendía un módulo de control de fluido de bomba dual FCM-1200 para suministrar dióxido de carbono (CO₂) y un modificador, un muestreador de líquidos automático CTC Analytics, un módulo de control térmico TCM-20000 para calentar la columna desde temperatura ambiente hasta 80 °C. Se empleó un detector de haz de fotodiodos Agilent 1100 UV que disponía de una celda de flujo de alta presión que soportaba una presión de hasta 400 bares. El flujo procedente de la columna se desvió a un espectrómetro MS. El detector del MS se configuró con una fuente de ionización de

presión atmosférica. Los siguientes son los parámetros de ionización para el espectrofotómetro de masas Waters ZQ: corona: 9 μ a, temp. de la fuente: 140 °C, cono: 30 V, temp. de la sonda: 450 °C, extractor: 3 V, 400L/h del gas de desolvatación, 70 L/h del gas del cono. Se empleó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un procesador de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

5 **Método 1:** además del procedimiento general: la separación analítica quiral en SFC-MS se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AD DAICEL (10 μ m, 4.6 x 250 mm) a 35 °C con una tasa de flujo de 3.0 mL/min. La fase móvil es un 85% de CO₂ y un 15% de iPrOH (+ 0.3% de iPrNH₂) manteniendo estas condiciones durante 7 min en modo isocrático.

10 **Método 2:** además del procedimiento general: la separación analítica quiral en SFC-MS se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AD DAICEL (10 μ m, 4.6 x 250 mm) a 35 °C con una tasa de flujo de 3.0 mL/min. La fase móvil es un 75% de CO₂ y un 15% de iPrOH (+ 0.3% de iPrNH₂) manteniendo estas condiciones durante 7 min en modo isocrático.

15 **Método 3:** además del procedimiento general: la separación analítica quiral en SFC-MS se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AD DAICEL (10 μ m, 4.6 x 250 mm) a 35 °C con una tasa de flujo de 3.0 mL/min. La fase móvil es un 80% de CO₂, un 10% de metanol + un 10% de iPrOH (+ 0.3% de iPrNH₂) manteniendo estas condiciones durante 7 min en modo isocrático.

Tabla 4: Datos de SFC analítica – t_R significa tiempo de retención (en minutos), [M+H]⁺ significa la masa protonada del compuesto y el método se refiere al método utilizado para el análisis de SFC/MS de los compuestos enantioméricamente puros. La medición se comparó respecto a la mezcla.

Comp. N.º	t _R	[M+H] ⁺	% de área UV	Método	Orden de elución de los isómeros*
6	4.28	398	100	1	A
5	5.98	398	100	1	B
2	2.13	380	100	2	A
3	2.97	380	100	2	B
17	2.46	412	100	3	A
18	3.12	412	100	3	B
31	2.93	386	100	1	A
32	3.81	386	100	1	B

20 *A se refiere al primer isómero que se eluye. B se refiere al segundo isómero que se eluye.

Resonancia magnética nuclear (RMN)

Para una serie de compuestos, los espectros de ¹H RMN se registraron en un espectrómetro Bruker DPX-400 o un Bruker AV-500 con secuencias de pulsos estándar, que operaban a 400 MHz y 500 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos (δ) se presentan en partes por millón (ppm) a un campo más bajo respecto al tetrametilsilano (TMS), que se utilizó como patrón interno.

25 **Comp. N.º 6:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.30 - 0.38 (m, 2 H), 0.59 - 0.68 (m, 2 H), 1.14 - 1.22 (m, 1 H), 1.72 (d, J=6.5 Hz, 3 H), 3.02 - 3.14 (m, 2 H), 5.84 (c, J=6.3 Hz, 1 H), 6.67 - 6.73 (m, 1 H), 6.80 - 6.89 (m, 2 H), 7.30 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 8.11 (d, J=7.4 Hz, 1 H)

30 **Comp. N.º 7:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.30 - 0.39 (m, 2 H), 0.59 - 0.68 (m, 2 H), 1.11 - 1.23 (m, 1 H), 1.70 (d, J=6.5 Hz, 3 H), 3.01 - 3.14 (m, 2 H), 5.83 (c, J=6.2 Hz, 1 H), 6.35 - 6.45 (m, 3 H), 7.13 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=7.4 Hz, 1 H)

Comp. N.º 8: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.30 - 0.38 (m, 2 H), 0.58 - 0.68 (m, 2 H), 1.11 - 1.22 (m, 1 H), 1.69 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 3.01 - 3.13 (m, 2 H), 5.79 (c, J=6.2 Hz, 1 H), 6.53 (dtd, J=9.2, 3.1, 3.1, 1.7 Hz, 1 H), 6.72 (ddd, J=11.6, 6.5, 3.1 Hz, 1 H), 6.95 - 7.04 (m, 1 H), 7.15 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=7.4 Hz, 1 H)

35 **Comp. N.º 15:** ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.30 - 0.41 (m, 2 H), 0.59 - 0.71 (m, 2 H), 1.16 - 1.25 (m, 1 H), 1.70 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 3.05 - 3.16 (m, 2 H), 5.80 (c, J=6.4 Hz, 1 H), 6.62 - 6.70 (m, 2 H), 7.45 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=7.2 Hz, 1 H)

Comp. N.º 13: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.27 - 0.39 (m, 2 H), 0.58 - 0.67 (m, 2 H), 1.12 - 1.21 (m, 1 H), 1.73 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 3.06 (cd, $J=15.4, 6.6$ Hz, 2 H), 5.92 (c, $J=6.4$ Hz, 1 H), 6.71 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 6.89 (dd, $J=8.4, 1.4$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 8.07 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H)

5 **Comp. N.º 14:** ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.28 - 0.39 (m, 2 H), 0.57 - 0.69 (m, 2 H), 1.12 - 1.21 (m, 1 H), 1.70 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 3.01 - 3.12 (m, 2 H), 5.79 (c, $J=6.6$ Hz, 1 H), 6.55 (dd, $J=9.0, 4.3$ Hz, 1 H), 6.69 (td, $J=8.5, 3.0$ Hz, 1 H), 6.87 (dd, $J=9.0, 2.9$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 8.06 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H)

Comp. N.º 20: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.22 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.72 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H), 3.58 (c, $J=7.1$ Hz, 2 H), 5.03 - 5.10 (m, 2 H), 5.84 (c, $J=6.5$ Hz, 1 H), 6.67 - 6.74 (m, 1 H), 6.81 - 6.88 (m, 2 H), 7.34 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 8.40 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H)

10 **Comp. N.º 22:** ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.23 (t, $J=6.9$ Hz, 3 H), 1.70 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H), 3.58 (c, $J=7.0$ Hz, 2 H), 5.05 - 5.12 (m, 2 H), 5.81 (c, $J=6.6$ Hz, 1 H), 6.62 - 6.70 (m, 2 H), 7.48 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 8.45 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H)

Comp. N.º 31: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.07 (t, $J=7.40$ Hz, 3 H) 1.72 (d, $J=6.24$ Hz, 3 H) 1.92 (sext., $J=7.63$ Hz, 2 H) 2.98 - 3.14 (m, 2 H) 5.84 (c, $J=6.47$ Hz, 1 H) 6.65 - 6.74 (m, 1 H) 6.78 - 6.89 (m, 2 H) 7.29 (d, $J=7.40$ Hz, 1 H) 8.02 (d, $J=7.40$ Hz, 1 H).

15 Ejemplos farmacológicos

A) Farmacología *in vitro*

Los compuestos proporcionados en la presente invención son moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Al parecer estos compuestos potencian las respuestas al glutamato mediante la unión a un sitio alostérico distinto del sitio de unión al glutamato. La respuesta de mGluR2 a una concentración de glutamato aumenta cuando los compuestos de Fórmula (I) están presentes. Cabe esperar que los compuestos de Fórmula (I) ejerzan su efecto sustancialmente sobre mGluR2 en virtud de su capacidad para potenciar la función del receptor. En la Tabla 5 se muestran los efectos de moduladores alostéricos positivos evaluados en mGluR2 utilizando el método de ensayo de unión a $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ descrito a continuación y que es adecuado para la identificación de tales compuestos y más particularmente los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I).

25 Ensayo de unión a $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$

El ensayo de unión a $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ es un ensayo funcional basado en una membrana que se utiliza 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, $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ (guanosina 5'-trifosfato, marcada con ^{35}S que emite radiación gamma). La subunidad α de la proteína G cataliza el intercambio de guanosina 5'-difosfato (GDP) por guanosina trifosfato (GTP) y, cuando el GPCR es activado por un agonista, $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ se incorpora y no se puede escindir para continuar el ciclo de intercambio (Harper (1998) *Current Protocols in Pharmacology* 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.). La cantidad de incorporación de $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ radioactiva es una medición directa de la actividad de la proteína G y, por lo tanto, se puede determinar la actividad del agonista. Se ha demostrado que los receptores mGlu2 se acoplan preferencialmente a la proteína G α_i , un acoplamiento preferencial para este método, y, por lo tanto, este se utiliza de forma extensiva para estudiar la activación de receptores mGlu2 tanto en líneas celulares recombinantes como en tejidos. En la presente describimos el uso del ensayo de unión a $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ utilizando membranas de células transfectadas con el receptor mGlu2 humano y adaptadas según Schaffhauser *et al.* (*Molecular Pharmacology*, 2003, 4:798-810) para la detección de las propiedades de modulación alostérica positiva (PAM) de los compuestos de esta invención.

40 **Preparación de las membranas**

Se cultivaron células CHO hasta la preconfluencia y se estimularon con butirato 5 mM durante 24 h. A continuación, las células se recogieron mediante un raspado en PBS y la suspensión celular se centrifugó (10 min a 4000 RPM en una centrifugadora de mesa). Se descartó el sobrenadante y se volvió a suspender el pellet cuidadosamente en Tris-HCl 50 mM, pH 7.4 mezclándolo con un vórtex y pipeteándolo hacia arriba y hacia abajo. La suspensión se centrifugó a 16 000 RPM (Sorvall RC-5C más rotor SS-34) durante 10 minutos y se descartó el sobrenadante. El pellet se homogeneizó en Tris-HCl 5 mM, pH 7.4 utilizando un homogeneizador ultra-turrax y se centrifugó nuevamente (18 000 RPM, 20 min, 4 °C). El pellet final se volvió a suspender en Tris-HCl 50 mM, pH 7.4 y se conservó a -80 °C en alícuotas adecuadas antes de su uso. La concentración de proteínas se determinó mediante el método de Bradford (Bio-Rad, EE. UU.) con albúmina de suero bovino como estándar.

50 **Ensayo de unión a $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$**

La medición de la actividad moduladora alostérica positiva de mGluR2 de los compuestos de prueba se llevó a cabo como se indica a continuación. Se diluyeron los compuestos de prueba y glutamato en tampón de ensayo que contenía ácido HEPES 10 mM, sal de HEPES 10 mM, pH 7.4, NaCl 100 mM, MgCl_2 3 mM y GDP 10 μM . Las membranas que contenían el receptor mGlu2 humano se descongelaron en hielo y diluyeron en tampón de ensayo complementado con 14 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de saponina. Las membranas se preincubaron con compuesto solo o junto con una

concentración predefinida (~CE₂₀) de glutamato (ensayo PAM) durante 30 min a 30 °C. Después de la adición de [³⁵S]GTPγS (f.c. 0.1 nM), las mezclas de ensayo se agitaron brevemente y se incubaron adicionalmente para permitir la incorporación de [³⁵S]GTPγS en la activación (30 minutos, 30 °C). Las mezclas de ensayo finales contenían 7 μg de proteína de membrana en ácido HEPES 10 mM, sal de HEPES 10 mM, pH 7.4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 3 mM, GDP 10 μM y 2 μg/mL de saponina. El volumen de reacción total fue de 200 μL. Las reacciones se interrumpieron mediante la filtración rápida a través de placas Unifilter-96 GF/B (Perkin Elmer, Massachusetts, EE. UU.) utilizando un cosechador universal Filtermate de 96 pocillos. Los filtros se lavaron 6 veces con NaH₂PO₄ 10 mM/Na₂HPO₄ 10 mM, pH 7.4, enfriado con hielo. A continuación, los filtros se secaron al aire y se añadieron 40 μL de cóctel de centelleo líquido (Microscint-O) a cada pocillo. Se contó la radiactividad unida a las membranas con un contador de luminiscencia y centelleo para microplacas de Perkin Elmer.

Análisis de datos

Las curvas de concentración-respuesta de los compuestos representativos de la presente invención -obtenidas en presencia de CE₂₀ de glutamato agonista de mGluR2 para determinar la modulación alostérica positiva (PAM)- se generaron utilizando la interfaz del programa Lexis (desarrollado en J&J). Los datos se calcularon como el % de la respuesta al glutamato de control, se definieron como la respuesta máxima que se genera tras la adición de glutamato solo. Las curvas de concentración-respuesta sigmoideas que representan estos porcentajes con respecto a la concentración logarítmica del compuesto de prueba se analizaron utilizando análisis de regresión no lineal. A continuación, se calcula la concentración que produce la mitad del efecto máximo como CE₅₀.

Los valores de pCE₅₀ que se muestran a continuación se calcularon como -log CE₅₀, cuando la CE₅₀ se expresa en M. Se define E_{máx} como el efecto máximo relativo (es decir, el % del efecto máximo con respecto a la respuesta al glutamato de control).

La Tabla 5 a continuación muestra los datos farmacológicos obtenidos para los compuestos de Fórmula (I).

Tabla 5. Datos farmacológicos para los compuestos de acuerdo con la invención.

Comp. N.º	GTPγS hmGluR2, PAM, pCE ₅₀	GTPγS hmGluR2, PAM, E _{máx}
1	6.59	296
2	6.84	228
3	5.79	187
6	7.39	256
5	6.06	141
4	7.04	329
7	7.31	292
8	7.04	244
9	7.3	260
10	7.47	218
11	8.25	239
12	6.99	178
16	7.54	284
13	7.75	280
14	7.53	281
15	8.16	293
19	6.71	297
25	6.9	233

Comp. N.º	GTPyS hmGluR2, PAM, pCE ₅₀	GTPyS hmGluR2, PAM, E _{máx}
24	6.42	193
17	7.73	317
18	6.24	213
22	7.61	325
23	5.94	167
21	6.32	102
20	7.07	332
26	6.78	214
27	n.c.	51
30	6.9	227
28	7.19	234
29	5.85	77
31	7.05	251
32	5.71	116

n.c. significa que no se pudo calcular pCE₅₀

Los valores de pCE₅₀ no se calcularon en los casos en que la curva de concentración-respuesta no alcanzó un nivel lineal.

- 5 Todos los compuestos se evaluaron en presencia de glutamato agonista de mGluR2 para una concentración CE₂₀ predeterminada, con el fin de determinar la modulación alostérica positiva. Los valores de pCE₅₀ se calcularon a partir de un experimento de concentración-respuesta de al menos 8 concentraciones.

B) Farmacología *in vivo*

Actividad motora (seguimiento por vídeo)

Aparato y procedimiento general

- 10 El día de los experimentos, los ratones se trasladaron a la sala de procedimiento. Se acomodaron individualmente y se permitió que se aclimataran durante al menos media hora antes de la evaluación. Aunque los estudios se llevaron a cabo durante el ciclo de luz (desde las 8:00 hasta las 16:00 h), la sala de procedimiento estaba solamente un poco iluminada (de 3 a 30 LUX) con el fin de proporcionar un mejor contraste para el seguimiento por vídeo. Se utilizó iluminación local para los procedimientos de inyección. Durante cada ensayo, se colocó un ratón individual en un
- 15 escenario de campo abierto (cilindro de PVC gris con una altura de 40 cm y un diámetro de 22.5 cm). Cada escenario se colocó en una caja de iluminación de 8 x 8 LED con LED infrarrojo (caja cuadrada de PVC blanco; 40 x 40 cm²; altura de 12.5 cm). Cada ratón se colocó en el centro del escenario y se le permitió que explorase libremente durante 30 min. Después de cada ensayo, el escenario se limpió con un paño húmedo y posteriormente con un paño seco. Se montaron una cámara tubular sensible a infrarrojos y una fuente de luz blanca (en el escenario: 4-7 LUX)
- 20 en el techo situado encima de la cámara de observación para registrar e introducir la actividad en una computadora. El comportamiento de los animales se registró y analizó utilizando el sistema de seguimiento por vídeo Noldus Ethovision XT (Versión 3.1; Noldus, Wageningen, Países Bajos). Se calculó la distancia total recorrida (cm). A continuación, los datos se exportaron a sistemas de gestión de datos para su análisis posterior y para la elaboración de informes.

25 1) Hiperlocomoción inducida por fenciclidina (PCP) en ratones

Se administró compuesto de prueba o disolvente en un tiempo predefinido antes de la medición (estándar: 30 min) a ratones NMRI macho que habían sido estimulados con fenciclidina (PCP; 5 mg/kg, s.c.) 30 min antes de la medición. Se midió la actividad durante un periodo de 30 min. Criterio para la inhibición de la hiperlocomoción inducida por el fármaco: distancia total < 5500 recuentos (3.9% de positivos falsos en los controles; n = 154).

2) Ensayo de respuesta de evasión condicionada (CAR, por sus siglas en inglés) en ratas**Aparato**

El aparato consistía en una caja interna rodeada por una caja externa. La caja interna estaba compuesta por cuatro paredes de un material sintético transparente (longitud x anchura x altura: 30 x 30 x 30 cm), una parte superior abierta y un fondo de rejilla constituido por 15 pares de barras de hierro (2 mm de diámetro; 6 mm de distancia entre las barras). Las barras pares e impares estaban conectadas con una fuente de corriente alternativa (1.0 mA; distribuidor/dispositivo de choque de estado sólido de Coulbourn Instruments), la cual se podía cortar con un interruptor. La caja externa estaba compuesta por el mismo material (longitud x anchura x altura: 40 x 40 x 36 cm), también disponía de una parte superior abierta, con una distancia de 5 cm entre la caja interna y la externa en todas las caras. Para reducir la cantidad de estímulos ambientales, tres paredes de la caja externa se hicieron de un material no transparente. Se dejó que la pared frontal fuera transparente para permitir la inspección necesaria del animal durante la prueba. El borde superior de la caja externa y de la interna servía como diana para las ratas sobre la cual saltar con las patas delanteras y traseras, respectivamente.

Condicionamiento de la evasión y selección de los animales

Se acomodaron ratas Wiga Wistar macho (230 ± 30 g) en jaulas individuales dotadas de material adecuado para reposar, desde su llegada al laboratorio el día del experimento. Las ratas recibieron 5 sesiones de entrenamiento en intervalos de tiempo de 15 min durante un periodo de 1 h, durante las cuales las ratas fueron condicionadas para que evitasen el choque eléctrico: la rata se colocó en el suelo de rejilla no electrificada y 10 s después la rejilla se electrificó durante no más de 30 s, en el caso de que la rata no saltara hacia fuera de la caja. En los experimentos posteriores se incluyeron únicamente las ratas que mostraron respuestas de evasión correctas en las 3 últimas sesiones de entrenamiento y estas recibieron el compuesto de prueba o disolvente inmediatamente después de la última sesión de entrenamiento.

Sesiones experimentales

Las ratas se evaluaron 3 veces, es decir, 60, 90 y 120 min después de la inyección del compuesto de prueba o disolvente. Se registró la latencia para la evasión. La respuesta de evasión mediana obtenida en las tres sesiones experimentales para cada rata se utilizó para los cálculos posteriores. Se seleccionó una latencia de evasión mediana > 8 s como criterio de total-o-nula para la inhibición de la evasión inducida por el fármaco (que ocurrió en tan solo un 1.5% de ratas de control pretratadas con disolvente; n = 66).

Los resultados de las pruebas 1) y 2) se muestran en la tabla 6 a continuación.

Tabla 6. Datos farmacológicos para los compuestos de acuerdo con la invención en las pruebas 1) y 2) descritas anteriormente. PCP significa inhibición inducida por el fármaco de la hiperlocomoción inducida por PCP; CAR significa respuesta de evasión condicionada; DE₅₀ significa dosis eficaz mediana; PO significa vía oral.

Comp. N.º	Vía	DE ₅₀ (mg/kg)	
		PCP	CAR
6	PO	28.3	8.1*

* el compuesto 6 estaba en suspensión en un 20% de hidroxipropil-b-ciclodextrina que contenía un 1% de polisorbato 80.

3) Estudios anticonvulsivos**Preparación del artículo de prueba y los controles**

Los compuestos de prueba se administraron utilizando una proporción óptima de volumen de fluido frente a fluido corporal. Se administró a los ratones un volumen de los compuestos de prueba de 0.01 mL/g de peso corporal (White, H.S., et al., *General principles: Experimental selection, quantification, and evaluation of antiepileptic drugs*, en *Antiepileptic Drugs*, cuarta edición, R.H. Levy, R.H. Mattson y B.S. Meldrum, editores. 1995, Raven Press, Ltd.: Nueva York. págs. 99-110). El compuesto de prueba número 6 se administró por vía oral (p.o.). Para cada uno de los ensayos realizados con el compuesto de prueba, se preparó en primer lugar una solución patrón al 40% de hidroxipropil-β-ciclodextrina (Hp-β-CD) y se utilizó para formular el compuesto de prueba número 6 con las concentraciones deseadas con el fin de evaluarlo mediante la vía oral (p.o.). Los concentraciones del compuesto final se administraron como suspensiones en Hp-β-CD al 20%. Para los grupos de vehículo, se utilizó una solución de Hp-β-CD al 20%.

Reactivos críticos**a) Soluciones de vehículo**

Solución patrón de hidroxipropil- β -ciclodextrina (Hp- β -CD) al 40%.

b) Soluciones misceláneas

Se añadió tetracaína (solución al 0.5% p/v) gota a gota a partir de una botella de plástico con cuentagotas a los ojos de todos los animales que recibirían posteriormente una estimulación eléctrica mediante electrodos corneales.

5 **Animales y cría de animales**

Se obtuvieron ratones albinos CF N.^o 1 macho adultos (26-35 g) a partir de Charles River, Portage, Michigan. Los animales siguieron una dieta adecuada (Prolab RMH 3000) y se les permitió acceso libre a comida y agua, excepto en el tiempo breve durante el cual se retiraron de su jaula para ser evaluados. Se permitió que los animales recién recibidos en el laboratorio se tomaran el tiempo suficiente para corregir posibles restricciones de comida y agua que hubieran tenido lugar durante el tránsito antes de su inscripción en la evaluación. Todos los ratones se acomodaron en jaulas de plástico en salas especialmente construidas con humedad controlada, intercambio de aire e iluminación controlada (12 horas encendida - 12 horas apagada). Los animales se acomodaron, alimentaron y manipularon de acuerdo con las recomendaciones de la Publicación del Consejo Nacional "Guide for the Care and Use of Laboratory animals".

15 **Diseño del experimento**

Métodos generales

Deficiencia motora mínima (MMI, por sus siglas en inglés): Se evaluó la MMI aguda mediante una combinación de observaciones directas del animal en busca de síntomas manifiestos de la función muscular o neurológica del animal. En ratones, se utilizó el procedimiento Rotarod para describir la deficiencia muscular o neurológica mínima. Cuando se coloca un ratón en un rodillo que gira a una velocidad de 6 rpm, el animal puede mantener su equilibrio durante periodos de tiempo prolongados. Se consideró que el animal estaba intoxicado si se caía de su rodillo giratorio tres veces durante un periodo de 1 min.

Determinación de TPE: Se administraron compuestos de prueba a grupos de cuatro animales cada uno y cada grupo se evaluó en uno de los cinco puntos de evaluación siguientes: 0.25, 0.5, 1, 2 o 4 h después del tratamiento (White *et al.* 1995). El TPE se determinó utilizando el ensayo de 6 Hz (32 mA). Se consideró que el tiempo (0.25, 0.5, 1, 2 o 4 h después del tratamiento) en el cual se observó una protección máxima era el tiempo del efecto máximo (TPE, por sus siglas en inglés).

Los compuestos se evaluaron en el ensayo de 6 Hz (32 y/o 44 mA) en el TPE determinado para este estudio, o determinado previamente, para varias dosis, que comprendían dosis que inducían desde una protección escasa o nula hasta una protección total. La DE₅₀ y el intervalo de confianza del 95% (IC) se calcularon utilizando el análisis de Probit en un programa informático proporcionado en el laboratorio (Finney "Probit Analysis" 34d ED 1971, Londres: Cambridge University Press).

Recolección de suero para el análisis pK/pD: En varias pruebas, los animales se sacrificaron tras el ensayo, y se recolectó sangre del torso y/o tejido cerebral (cerebros enteros) para la cuantificación de los niveles de fármaco. Inmediatamente después de la prueba, los animales fueron decapitados y se recolectó sangre del torso en un tubo BD Vacutainer® que contenía K2EDTA, el cual se enfrió en hielo hasta que se centrifugó. Tras la centrifugación (13000–18000 rpm, 5–7 min), el plasma se retiró, se transfirió a un tubo para microcentrifuga etiquetado y se conservó a -80 °C. Para la recolección del tejido cerebral, los cerebros se retiraron inmediatamente tras la decapitación y se congelaron de forma instantánea. La muestra congelada se colocó en un tubo para centrifuga etiquetado y se conservó a -80 °C.

Prueba de convulsión psicomotora de 6 Hz en ratones

La prueba de convulsión de 6 Hz se utiliza como un modelo de convulsiones límbicas farmacorresistentes. La convulsión de 6 Hz presenta resistencia a fenitoína, carbamazepina, lamotrigina y topiramato (Barton *et al.* "Pharmacological characterization of the 6 Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy" *Epilepsy Research* 2001, Vol. 47, págs. 217-222).

Método para la prueba de convulsión psicomotora de 6 Hz

Se indujeron convulsiones focales en ratones mediante estimulación corneal (6Hz, pulso rectangular de 0.2 ms, duración de 3 s; Barton *et al.* 2001). Los ratones se evaluaron a 32 mA o 44 mA. Antes de la estimulación, se aplicaron gotas con un 0.5% de tetracaína a cada ojo. Las convulsiones provocadas por la estimulación corneal en este ensayo se caracterizan por una fase clónica mínima seguida de comportamientos automatísticos estereotipados, que incluyen aturdimiento, espasmos de las extremidades delanteras, contracción de las vibrisas y cola de Straub. Se consideró que los animales que no presentaban estos comportamientos estaban protegidos.

Tabla 7: Determinación del tiempo del efecto máximo para el Comp. N.^o 6 (p.o.) en el ensayo de 6 HZ (32 mA).

Dosis (mg/kg, p.o.)	Tiempo (h)	# protegidos / # evaluados	# con deficiencia motora Rotarod / # evaluados
10	0.25	1/4	0/4
	0.5	3/4	0/4
	1	0/4	0/4
	2	1/4	0/4
	4	0/4	0/4
20	0.25	4/4	0/4
	0.5	3/4	0/4
	1	4/4	0/4
	2	0/4	0/4
	4	1/4	0/4

Se determinó que el TPE era de 0.5 h.

Tabla 8: Estudio de dosis-respuesta para el Comp. N.º 6 en el ensayo de 6 Hz (32 mA y 44 mA; 0.5 h de TPE).

Prueba	Dosis (mg/kg, p.o.)	# protegidos / # evaluados	# con deficiencia motora Rotarod / # evaluados
6 Hz, 32 mA	20	7/8	0/8
	10	6/8	0/8
	5	2/8	0/8
	2.5	1/8	0/8
DE₅₀ (95% de IC): 7.2 mg/kg (de 4.2 a 11.8)			
6 Hz, 44mA	40	8/8	0/8
	20	6/8	0/8
	15	4/8	0/8
	10	0/8	0/8
DE₅₀ (95% de IC): 16.1 mg/kg (de 13.0 a 20.1)			

Ejemplos de composición teórica

5 La expresión "principio activo", tal como se utiliza en todos estos ejemplos, se refiere a un compuesto final de Fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables de este, los solvatos y las formas estereoquímicamente isoméricas y los tautómeros de este.

A continuación se describen ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención:

1. Comprimidos

Principio activo	5-50 mg
Fosfato de dicalcio	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almidón de papa	hasta 200 mg

En este ejemplo, el principio activo se puede reemplazar por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos empleados como ejemplo.

2. Suspensión

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

3. Inyectable

- 10 Se prepara una composición parenteral agitando un 1.5% en peso de un principio activo de la invención en un 10% en volumen de propilenglicol en agua.

4. Pomada

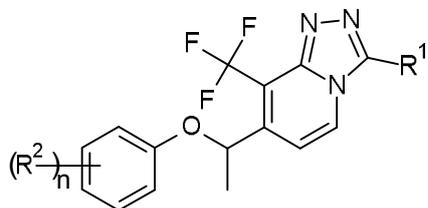
Principio activo	5-1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Petrolato blanco	15 g
Agua	hasta 100 g

En este ejemplo, el principio activo se puede reemplazar por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos empleados como ejemplo.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



o una forma estereoquímicamente isomérica de este, donde

5 R¹ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₁₋₆, (cicloalquil C₃₋₈)(alquilo C₁₋₃) y (alquiloxi C₁₋₃)(alquilo C₁₋₃);
 cada R² se selecciona independientemente entre F, Cl, alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃, mono- o polihaloalquilo C₁₋₃ y mono- o polihaloalquiloxi C₁₋₃;

n es un número entero seleccionado entre 1, 2 y 3;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

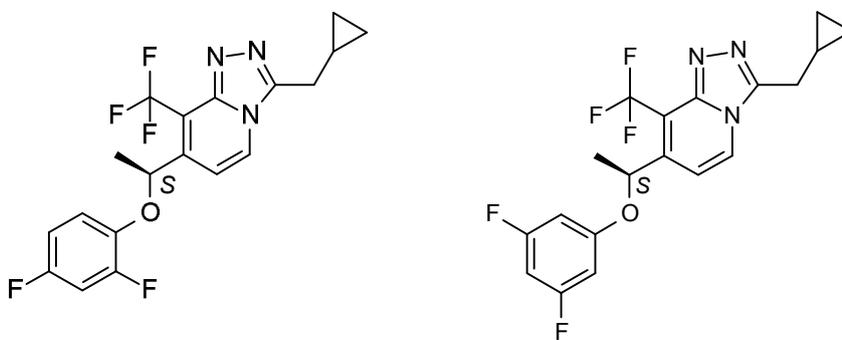
10 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una forma estereoisomérica de este, donde

R¹ se selecciona del grupo constituido por CH₃CH₂, CH₃CH₂CH₂, (ciclopropil)metilo, (ciclobutil)metilo, etiloximetilo y metiloximetilo; y el resto de las variables son como se han definido en la reivindicación 1.

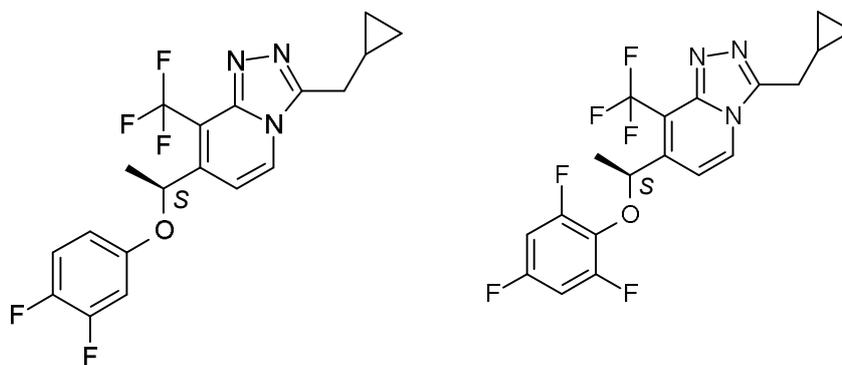
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde

15 cada R² se selecciona independientemente entre F, Cl, CH₃, CH₃O y CF₃; y el resto de las variables son como se han definido en la reivindicación 1 o 2.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el compuesto es

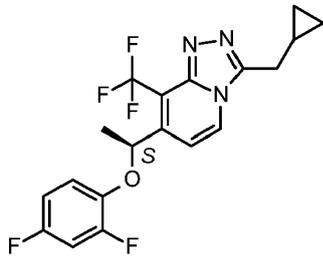


; o una sal clorhídrica de este;



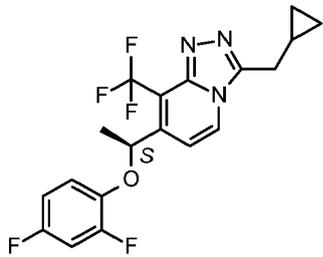
o

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el compuesto es



5

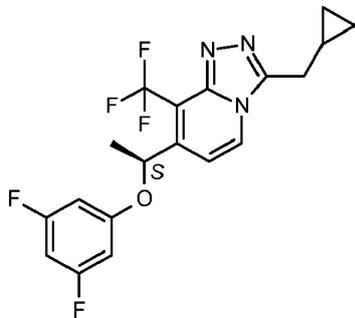
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el compuesto es



. HCl.

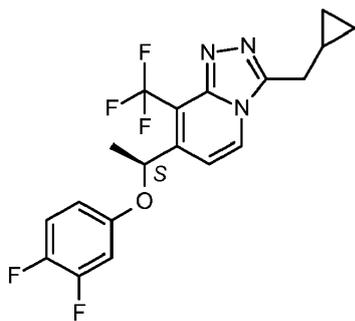
10

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el compuesto es

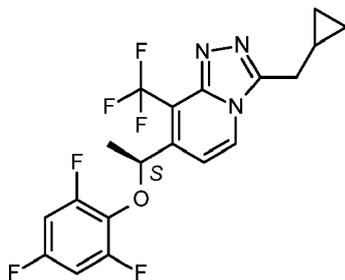


15

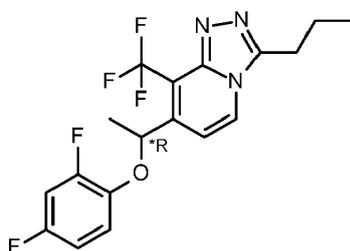
8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el compuesto es



9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el compuesto es



5 **10.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el compuesto tiene la fórmula



10 donde *R indica que el compuesto es un único estereoisómero de estereoquímica absoluta indeterminada, que tiene una rotación óptica de aproximadamente -67.5° (589 nm, c 0.83% p/v, DMF, 20 °C).

11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 **12.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso como un medicamento.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado del grupo constituido por trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos seleccionados del grupo constituido por esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno esquizofreniforme, trastornos de la personalidad, trastornos relacionados con sustancias, trastornos de la alimentación, trastornos del estado de ánimo, migraña, epilepsia o trastornos convulsivos, trastornos de la infancia, trastornos cognitivos, neurodegeneración, trastornos autísticos, neurotoxicidad e isquemia.

25 **14.** El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde los trastornos psicóticos se seleccionan del grupo constituido por esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno esquizofreniforme;

los trastornos de ansiedad se seleccionan del grupo constituido por agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), depresión y ansiedad mixtas, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), trastorno de pánico, ataque de pánico, trastorno de estrés postraumático (TEPT), fobia social y otras fobias;

30 los trastornos de la personalidad se seleccionan del grupo constituido por un trastorno de la personalidad obsesivo-compulsivo, un trastorno de la personalidad limítrofe y un trastorno esquizotípico, esquizoide;

los trastornos relacionados con sustancias o el abuso de estas se seleccionan del grupo constituido por el abuso del alcohol, la adicción al alcohol, la dependencia del alcohol, la abstinencia del alcohol, delirium trémens debido al alcohol, un trastorno psicótico inducido por el alcohol, la adicción a las anfetaminas, la dependencia de las anfetaminas, el síndrome de abstinencia de las anfetaminas, la adicción a la cocaína, la dependencia de la cocaína, el síndrome de abstinencia de la cocaína, la adicción a la nicotina, la dependencia de la nicotina, el síndrome de abstinencia de la nicotina, la dependencia de opioides y el síndrome de abstinencia de opioides;

los trastornos de la alimentación se seleccionan del grupo constituido por anorexia nerviosa y bulimia nerviosa;

los trastornos del estado de ánimo se seleccionan del grupo constituido por trastornos bipolares (I y II), trastorno

ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, depresión bipolar y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias;

5 la epilepsia o los trastornos convulsivos se seleccionan del grupo constituido por epilepsia no convulsiva generalizada, epilepsia convulsiva generalizada, estado epiléptico de tipo pequeño mal, estado epiléptico de tipo gran mal, epilepsia parcial con o sin pérdida del conocimiento, espasmos infantiles, epilepsia parcial continua y otras formas de epilepsia;

10 los trastornos cognitivos se seleccionan del grupo constituido por 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 de tipo alzheimer, síntomas de demencia psicológicos y de comportamiento, demencia persistente inducida por sustancias y deterioro cognitivo leve;

los trastornos autísticos se seleccionan del grupo constituido por autismo y trastornos de espectro autista tales como el síndrome de Asperger.

15 **15.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado entre

trastornos de ansiedad seleccionados del grupo constituido por agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad social (fobia social) y ataque de pánico;

trastornos de espectro esquizofrénico y otros trastornos psicóticos seleccionados del grupo constituido por esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme;

20 trastornos de la personalidad seleccionados del grupo constituido por un trastorno de la personalidad obsesivo-compulsivo, un trastorno de la personalidad límite, un trastorno de la personalidad esquizoide y un trastorno de la personalidad esquizotípico;

25 trastornos adictivos y relacionados con sustancias seleccionados del grupo constituido por un trastorno debido al uso de alcohol, el síndrome de abstinencia del alcohol, un trastorno debido al uso de opioides, el síndrome de abstinencia de opioides, un trastorno debido al uso de estimulantes (cocaína, sustancia de tipo anfetamina), el síndrome de abstinencia de estimulantes (cocaína, sustancia de tipo anfetamina), un trastorno debido al uso de tabaco y el síndrome de abstinencia del tabaco;

trastornos depresivos seleccionados del grupo constituido por un trastorno depresivo mayor, un trastorno depresivo persistente (distimia) y un trastorno depresivo inducido por sustancias/medicación;

30 trastornos bipolares y trastornos relacionados seleccionados del grupo constituido por un trastorno bipolar I, un trastorno bipolar II, un trastorno ciclotímico, un trastorno bipolar inducido por sustancias/medicación y un trastorno relacionado;

un trastorno obsesivo-compulsivo;

35 trastornos debidos a estrés y situaciones traumáticas o trastornos relacionados seleccionados del grupo constituido por un trastorno de estrés postraumático y un trastorno de estrés agudo;

trastornos del neurodesarrollo seleccionados del grupo constituido por un trastorno de espectro autista y un trastorno de hiperactividad/déficit de atención;

40 trastornos neurocognitivos (TNC) (tanto mayores como leves) seleccionados del grupo constituido por delirio, delirio por intoxicación con sustancias, TNC debido a la enfermedad de Alzheimer, TNC debido a una infección por VIH, TNC debido a la enfermedad de Huntington, TNC debido a la enfermedad de Parkinson y TNC inducido por sustancias/medicación; y

45 epilepsia o los trastornos convulsivos seleccionados del grupo constituido por epilepsia no convulsiva generalizada, epilepsia convulsiva generalizada, estado epiléptico de tipo pequeño mal, estado epiléptico de tipo gran mal, epilepsia parcial con o sin pérdida del conocimiento, espasmos infantiles, epilepsia parcial continua y otras formas de epilepsia.

50 **16.** El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, donde el trastorno del sistema nervioso central se selecciona del grupo constituido por esquizofrenia (en particular, síntomas negativos o síntomas residuales de esta), trastorno de ansiedad generalizada, trastorno bipolar (I o II), migraña, síntomas de demencia psicológicos y de comportamiento, epilepsia o trastornos convulsivos, trastorno de pánico, depresión y ansiedad mixtas y agorafobia.

17. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13-16, donde el trastorno del sistema nervioso central es epilepsia.

18. Un producto que comprende

(a) un compuesto según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-10; y

(b) un agonista ortostérico de mGluR2,

5 como un preparado combinado para su uso simultáneo, secuencial o por separado en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado del grupo constituido por esquizofrenia (en particular, síntomas negativos o síntomas residuales de esta), trastorno de ansiedad generalizada, trastorno bipolar (I o II), migraña, síntomas de demencia psicológicos y de comportamiento, epilepsia o trastornos convulsivos, trastorno de pánico, depresión y ansiedad mixtas y agorafobia.