

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 780**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 239/26 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.07.2014** **PCT/GB2014/052184**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.01.2015** **WO15008073**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2014** **E 14742326 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018** **EP 3022189**

54 Título: **Moduladores de mGlu5 4-(3-cianofenil)-6-piridinilpirimidina**

30 Prioridad:

17.07.2013 GB 201312800

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.02.2019

73 Titular/es:

HEPTARES THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
BioPark Broadwater Road
Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 3AX, GB

72 Inventor/es:

CHRISTOPHER, JOHN, ANDREW;
CONGREVE, MILES, STUART;
AVES, SARAH, JOANNE y
TEHAN, BENJAMIN, GERALD

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 699 780 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

Moduladores de mGlu5 4-(3-cianofenil)-6-piridinilpirimidina

Esta solicitud se relaciona con nuevos compuestos y su uso como moduladores mGlu5. Los compuestos descritos en la presente descripción pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades en las que interviene la neurotransmisión glutamatérgica. La solicitud también se dirige a las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, un método para producir estos compuestos y el uso de estos compuestos en la prevención o el tratamiento de dichas enfermedades neuropatológicas.

Antecedentes de la invención

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el cerebro. El glutamato ejerce sus acciones a través de los receptores ionotrópicos y metabotrópicos del glutamato. Existen ocho receptores metabotrópicos de glutamato (mGlu) que pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteínas de clase C G (GPCR). Los ocho receptores mGlu pueden dividirse además en tres grupos según su similitud de secuencia, perfiles farmacológicos y mecanismos de transducción. Los receptores mGlu1 y mGlu5 pertenecen al grupo I; estos receptores se ubican principalmente después de la sinapsis y se acoplan a través de la ruta $G_{q/11}$. El grupo II está compuesto por los receptores mGlu2 y mGlu3 y el grupo III de los receptores mGlu4, mGlu6, mGlu7 y mGlu8; ambos receptores de grupo II y grupo III se localizan pre-sinápticamente y se acoplan principalmente a través de $G_{i/o}$. Los receptores mGlu están compuestos por tres regiones distintas; las regiones extracelular (dominio tipo trampa de Venus), transmembrana e intracelular. El glutamato se une al sitio extracelular. Los moduladores se unen a los dominios transmembrana donde pueden actuar para mejorar (moduladores alostéricos positivos o PAM) o disminuir (moduladores alostéricos negativos o NAM) la actividad del glutamato. Los receptores mGlu están involucrados en el ajuste fino de las respuestas neuronales y los cambios en la señalización glutamatérgica han sido implicados en una amplia gama de procesos de enfermedad en humanos y otras especies (por ejemplo, ver Yasuhara y Chaki, *The Open Medicinal Chemistry Journal*, 2010, 4, 20-36). De este modo, la modulación de la actividad de la señalización glutamatérgica puede ser eficaz en el tratamiento de una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

La presente invención se refiere a los moduladores de los receptores metabotrópicos de glutamato, en particular el receptor mGlu5. El receptor mGlu5 es abundante en toda la corteza, el hipocampo, el cuerpo estriado, el núcleo caudado y el núcleo accumbens, las áreas involucradas en la emoción, los procesos motivacionales y la función cognitiva. Los compuestos que actúan en el receptor mGlu5 tienen utilidad en el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción del riesgo de múltiples afecciones; los de importancia particular incluyen uno o más de los siguientes: demencia (incluyendo la demencia senil y la demencia causada por el SIDA), dolor (incluyendo cefaleas (como migraña y cefaleas en racimo), dolor inflamatorio (como dolor inflamatorio de la lengua), síndromes de dolor visceral (como el síndrome de vejiga dolorosa), dolor gastrointestinal (incluyendo síndrome del intestino irritable), picazón, fibromialgia, trastornos del tracto urinario (incluyendo incontinencia, prostatitis, frecuencia urinaria, nicturia, vejiga hiperactiva, cistitis, hiperplasia prostática benigna, hiperreflexia detrusora, obstrucción de la salida, urgencia urinaria, hipersensibilidad de la pelvis, incontinencia de urgencia, uretritis, prostatodinia, hipersensibilidad de vejiga idiopática), trastornos relacionados con sustancias (incluyendo adicción, abuso del alcohol), dependencia del alcohol, abstinencia del alcohol, dependencia de las anfetaminas, abstinencia de la anfetamina, dependencia de la cocaína, abstinencia de la cocaína, dependencia de los opioides, abstinencia de los opioides, trastornos de ansiedad (incluyendo agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (GAD), trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de pánico, trastornos de estrés postraumático, fobias sociales y específicas, trastorno de ansiedad inducida por sustancias, trastornos de la alimentación (incluida la obesidad, anorexia y bulimia), trastorno por déficit de atención/hiperactividad (ADHD; ADD), déficit y anomalías en la atención y vigilancia, funciones y memoria ejecutivas, trastornos del movimiento (incluyendo la enfermedad de Parkinson, discinesias inducidas por levodopa, síndrome de Tourette, enfermedad de Huntington, distonías, síndrome de piernas inquietas, tics simples, tics complejos y tics sintomáticos, síndromes de movimientos periódicos de las extremidades, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple, esquizofrenia, cáncer (incluyendo el melanoma, carcinoma de células escamosas y astrocitoma), trastornos del estado de ánimo (incluido trastorno depresivo mayor, distimia, depresión resistente a tratamiento y trastornos bipolares I y II), enfermedades neurológicas raras que incluyen enfermedades hereditarias y trastornos del desarrollo (incluyendo trastornos del espectro autista [síndrome de Asperger, síndrome de Rett, Trastorno generalizado del desarrollo no especificado de otra manera, trastorno desintegrativo de la infancia] y síndrome de Down), síndrome de X frágil y otras áreas de retraso mental, trastornos del tracto gastrointestinal (incluyendo enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, acidez estomacal funcional, síndrome del intestino irritable, distensión funcional, diarrea funcional, estreñimiento crónico, íleo postoperatorio), epilepsia, retinopatía, neuroprotección (incluyendo la enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, estado epiléptico y lesión en la cabeza), isquemias (incluyendo isquemia cerebral, especialmente isquemia aguda, enfermedades isquémicas del ojo), espasmos musculares (tal como espasticidad local o general), trastornos autoinmunes del sistema nervioso, incluidos síndromes paraneoplásicos, atrofia muscular espinal, vómitos, trastornos de la piel y cualquier otro trastorno asociado con irregularidades de la transmisión de señales glutamatérgicas.

Se ha sugerido que el sistema glutamatérgico es un mediador de la patología psiquiátrica y que, potencialmente, es una vía común para la acción terapéutica de los medicamentos antidepresivos (Sanacora y otros, *Neuropharmacology*, 2012, 62, 63-77). El receptor mGlu5 se encuentra en las interneuronas GABAérgicas en el hipocampo y la corteza prefrontal; la

inhibición de mGlu5 en estas neuronas puede conducir a la desinhibición de las interneuronas intermediarias, lo que finalmente resulta en una disminución de la transmisión glutamatérgica (Chaki y otros, *Neuropharmacology*, 2012, 66, 40-52). Se ha demostrado que la administración aguda de un mGlu5 NAM (GRN-529) es eficaz para reducir la depresión (disminución del tiempo de movilidad en la prueba de suspensión de la cola y la prueba de natación forzada), ansiedad (por atenuación de la hipertermia inducida por el estrés) y dolor (inversión de hiperalgesia debida a la ligadura del nervio ciático) (Hughes y otros, *Neuropharmacology*, 2012, 66, 202-214). Por lo tanto, los moduladores mGlu5 pueden ser útiles en el tratamiento de la depresión, la ansiedad y otros trastornos del estado de ánimo y el dolor.

La actividad de los antagonistas de mGlu5/NAM como analgésicos se ha demostrado en modelos de dolor inflamatorio. En la lengua inyectada con adyuvante completo de Freund (un modelo de dolor inflamatorio de la lengua) un antagonista de mGlu5 selectivo deprimió significativamente la alodinia mecánica y la hiperalgesia por calor mientras que la administración intratecal continua de un agonista selectivo de mGlu5 indujo alodinia en ratas vírgenes (Liu y otros, *Journal of Neuroinflammation*, 2012, 9:258). Los NAM y los antagonistas del receptor mGlu5 pueden tener eficacia para reducir los síndromes de dolor visceral. Por ejemplo, en el síndrome de la vejiga dolorosa (un tipo de síndrome de dolor visceral), se ha demostrado que la activación farmacológica de los receptores mGlu5 en el núcleo central de la amígdala (un sitio crítico para la neuromodulación para el procesamiento de la nocicepción vesical) lleva a aumentar la respuesta a la distensión de la vejiga que impulsa la sensibilización del dolor de vejiga. (Crock y otros, *Journal of Neuroscience*, 2012, 32, 14217-14226). Los receptores de glutamato se distribuyen en estructuras de transmisión del dolor y el glutamato tiene un papel clave en la activación trigeminovascular, la sensibilización central y la depresión cortical (CSD); áreas que son importantes para la fisiopatología de la migraña y la cefalea en racimos (Monteith & Goadsby, *Current Treatment Options in Neurology*, 2011, 13, 1-14). Se demostró un papel específico de mGlu5 en la sensibilización central mediante la inducción de la potenciación a largo plazo en la capa superficial del núcleo caudal del trigémino por estimulación eléctrica del nervio mandibular por el agonista mGlu5 CHPG que fue bloqueado selectivamente por el NAM de mGlu5 MPEP (Liang y otros, *Pain*, 2005, 114, 417-428).

El receptor mGlu5 juega un papel crítico en las respuestas de comportamiento a múltiples sustancias de abuso y, por lo tanto, puede tener un papel en el tratamiento de trastornos relacionados con el abuso de sustancias. El receptor mGlu5 se localiza en regiones del cerebro del cerebro y se cree que participa en conductas relacionadas con la recompensa tal como el núcleo del lecho de la estría terminal. Se ha demostrado que el antagonismo farmacológico agudo del receptor mGlu5 altera las propiedades de refuerzo de, por ejemplo, los psicoestimulantes (por ejemplo, la cocaína); Grueter y otros, *The Journal of Neuroscience*, 2008; 28, 9261-9270), alcohol (Blednov y Harris, *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 2008, 11, 775-793) y nicotina (Palmatier y otros, *Neuropsychopharmacology* 2008, 33, 2139-2147).

Las benzodiazepinas generalmente se consideran como ansiolíticos efectivos pero sufren efectos secundarios limitantes de la dosis, que incluyen sedación, deterioro de la memoria y abuso, mientras que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina sufren de un inicio de acción prolongado. El receptor mGlu5 se expresa en varias regiones del cerebro asociadas con la ansiedad y pueden desempeñar un papel en el tratamiento de los trastornos de ansiedad. Se demostró que el NAM de mGlu5 fenobam tiene efectos ansiolíticos en múltiples modelos animales (modelo de hipertermia inducida por estrés, prueba de conflicto de Vogel, prueba de conflicto de Geller-Seifter, prueba de respuesta emocional condicionada) (Porter y otros, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2005, 315, 711-721). El NAM de mGlu5 fenobam también mostró eficacia en los ensayos de fase II del trastorno de ansiedad generalizada (GAD).

La espectroscopia de protones ha mostrado un aumento en la resonancia glutamatérgica en la corteza prefrontal derecha y el cuerpo estriado izquierdo en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) comparado con controles sanos, donde la resonancia en la corteza prefrontal se correlaciona con la aparición de síntomas de TDAH (MacMaster y otros, *Biological Psychiatry*, 2003, 53, 184-187). El análisis de asociación de la variante del número de copias en pacientes con TDAH ha mostrado variaciones en el gen que codifica el receptor mGlu5 (GRM5) y otros genes de la vía de señalización glutamatérgica (Elia y otros, *Molecular Psychiatry*, 2010, 15, 637-646). Esto sugiere que la alteración en la señalización glutamatérgica a través del antagonismo de mGlu5 o la modulación alostérica negativa puede ser una estrategia de tratamiento para ADHD/ADD.

La sustancia negra es un núcleo clave en el circuito motor de los ganglios basales que desempeña un papel clave en la función motora. El receptor mGlu5 está involucrado en la excitación directa de las neuronas de sustancia negra que aumentan la frecuencia de disparo y la actividad de disparo por ráfaga (Awad y otros, *Journal of Neuroscience*, 2001, 20, 7891-7879). La sustancia negra es el sitio principal de la patología en una serie de trastornos del movimiento que incluyen la enfermedad de Parkinson (PD), la enfermedad de Tourette y la enfermedad de Huntington. La PD se caracteriza por la pérdida de neuronas productoras de dopamina en la sustancia negra. Los tratamientos actuales para la EP incluyen la terapia con levodopa para contrarrestar la pérdida de dopamina, aunque este tratamiento conduce al desarrollo de discinesias inducidas por levodopa (LID). Existen dos tipos de discinesia, corea (movimientos rápidos e incontrolados) y distonía (movimientos de retorcimiento lento). La pérdida de neuronas dopaminérgicas en el cuerpo estriado provoca un aumento en la producción glutamatérgica de la sustancia negra. El antagonismo del receptor mGlu5 se valida clínicamente para reducir la PD-LID, mostrando un efecto antidiscinético clínicamente relevante y sin cambiar los efectos antiparkinsonianos de la terapia dopaminérgica y puede ser útil en el tratamiento de otros trastornos del movimiento. Los antagonistas o moduladores alostéricos negativos de mGlu5 también tienen el potencial de tratar la ansiedad y la depresión, que son altas comorbilidades en la PD. Los estudios con el dipraglurant NAM de mGlu5 muestran eficacia para

revertir la corea y las distonías y se informa que el dipraglurant se usa en los ensayos clínicos como tratamiento para otras distonías poco comunes.

En la enfermedad de Huntington y en el síndrome de Tourette, hay una disminución de la actividad en la sustancia negra, por lo que los agonistas y los PAM de mGlu5 son de interés como tratamientos terapéuticos en estos entornos de enfermedad. En un modelo de ratón de la enfermedad de Huntington, se demostró que los PAM de mGlu5 son neuroprotectores y protegen a las neuronas del estriado de la muerte de las células excitotóxicas (Doria y otros, *British Journal of Pharmacology*, 2013, 169, 909-921).

Los moduladores alostéricos positivos del receptor mGlu5 pueden ser útiles en el tratamiento de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia y se ha demostrado que tienen efectos antipsicóticos en modelos de comportamiento de ratas (Kinney y otros, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2005, 313, 199-206). El receptor mGlu5 facilita sinérgicamente la función del receptor NMDA y los PAM de mGlu5 se incluyen en ensayos preclínicos para el tratamiento de la esquizofrenia.

El receptor mGlu5 se ha implicado en el crecimiento y migración de muchos tipos de cánceres no neuronales, incluyendo el carcinoma de células escamosas (Park y otros, *Oncology reports*, 2007, 17, 81-87) y el melanoma (Choi y otros, *PNAS*, 2011, 108, 15219-15224) y, por lo tanto, los moduladores de mGlu5 pueden desempeñar un papel en el tratamiento del cáncer.

El síndrome del X frágil (FXS) es una enfermedad monogénica que causa la reducción de los niveles del péptido 1 del retraso mental del X frágil (Fmrp1). Fmrp1 trabaja en oposición funcional a mGlu5; la reducción de Fmrp1 conduce a un aumento de la señalización de mGlu5. Hay buena evidencia preclínica de que el FXS puede ser modificado por intervención farmacológica; en modelos de ratón (Fmr1 knock-out) los síntomas y la neuropatología de FXS se pueden rescatar con el antagonismo de mGlu5 (Michalon y otros, *Neuron*, 2012, 74, 49-56) y el mavoglurant con modulador alostérico negativo (NAM) de mGlu5 se ha evaluado en ensayos clínicos de fase III para el tratamiento del FXS. El FXS es el factor de riesgo más alto conocido para el desarrollo de trastornos del espectro autista. Bajo la clasificación DSM-IV, los trastornos del espectro autista (ASD) incluyen autismo, síndrome de Asperger, trastorno generalizado del desarrollo no especificado de otra manera, síndrome de Rett y trastorno desintegrativo infantil. Los ASD se caracterizan por deficiencias en la interacción social, la comunicación y el desarrollo del lenguaje y la presencia de intereses restringidos o comportamientos repetitivos. La hiperactividad en la señalización glutamatérgica se ha implicado en los ASD que sugieren que el antagonismo de mGlu5 puede ser terapéuticamente beneficioso para el tratamiento de los ASD.

La anomalía neurológica más frecuente en el FXS es la epilepsia. Existe una mejora funcional duradera de los receptores mGlu del grupo I en modelos de epilepsia tal como la rata con postdescarga amigdalina (Tang y otros, *Current Neuropharmacology*, 2005, 3, 299-307). Se ha demostrado que los moduladores alostéricos negativos del receptor mGlu5 bloquean las convulsiones en modelos de epilepsia de ratón (Chapman y otros, *Neuropharmacology*, 2000, 39, 1567-1574).

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD) suele ser causada por la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior (TLESR), un mecanismo que se cree está parcialmente regulado por el receptor mGlu5. Un ensayo de prueba de concepto demostró que un modulador alostérico negativo de mGlu5 (ADX10059) tuvo eficacia en el tratamiento de la GERD mediante la reducción significativa del tiempo con pH<4 durante un período de 24 h y reducción del número y la duración de los episodios de reflujo sintomático (Keywood y otros, *Gut*, 2009, 58, 1192-1199).

El bloqueo selectivo del receptor mGlu5 protege potencialmente a las neuronas corticales cultivadas contra la toxicidad por NMDA o β -amiloide y también contra la neurodegeneración en modelos *in vivo* (Bruno y otros, *Neuropharmacology* 2000, 39, 2223-2230). Está ampliamente aceptado que el amiloide β contribuye a la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Se ha demostrado que el receptor mGlu5 es un co-receptor de oligómeros β amiloides unidos a proteína priónica celular para activar la quinasa Fyn intracelular (Um y otros, *Neuron*, 2013, 79, 887-902). La activación del receptor mGlu5 elimina el efecto represivo del péptido 1 del retraso mental X frágil en la traducción del ARNm de la proteína precursora amiloide (un precursor de la β amiloide) (Sokol y otros, *Neurology*, 2011, 76, 1344-1352). La degradación mediada por amiloides β de la potenciación a largo plazo puede atenuarse mediante el tratamiento conjunto con el NAM de mGlu5 MPEP (Wang y otros, *The Journal of Neuroscience*, 2004, 24, 3370-3378), lo que sugiere que los moduladores alostéricos negativos de mGlu5 pueden desempeñar un papel en la neuroprotección.

La esclerosis lateral amiotrófica (ALS, también conocida como enfermedad de las neuronas motoras) es un trastorno neurológico caracterizado por la degeneración de las neuronas motoras. Las mutaciones en la enzima superóxido dismutasa 1 (SOD1) se han relacionado con la esclerosis lateral amiotrófica familiar. El NAM de mGlu5 MPEP ha demostrado eficacia en un modelo de ratón de ALS (hSOD1^{G93A}) donde MPEP retrasa el inicio de la enfermedad, aumenta la supervivencia y disminuye la degeneración astrocítica (Rossi y otros, *Cell Death Differ.* 2008, 15, 1691-1800). Se observa una regulación positiva de la expresión de mGlu5 en la médula espinal ALS en comparación con el control (Aronica y otros, *Neuroscience*, 2001, 105, 509-520).

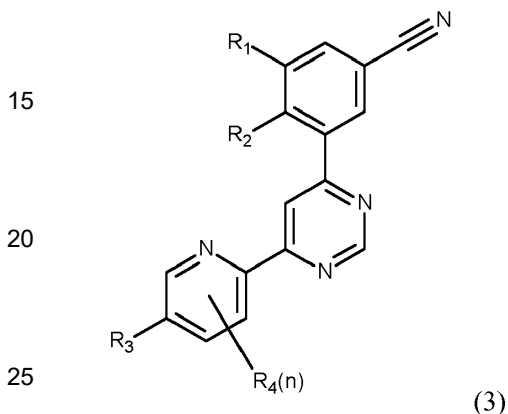
El documento WO 03/051315 describe compuestos heterocíclicos como moduladores de mGluR5 para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y del estado de ánimo.

El documento WO 2005/066155 describe compuestos heterocíclicos para el tratamiento del trastorno de reflujo gastroesofágico.

5 El documento WO 2005/080397 describe además compuestos heterocíclicos para el tratamiento de trastornos gastrointestinales.

Resumen de la invención

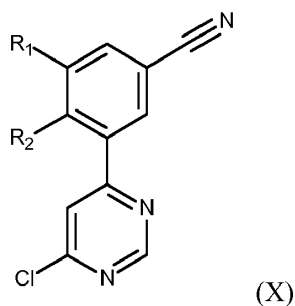
10 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (3)



30 donde R₁ es halógeno, C₁-C₃ alquilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo, C₁-C₃ alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, hidroxilo, nitro o NH₂; en donde los sustituyentes opcionales pueden consistir en uno o más grupos halo o alcoxi;
R₂ es H o F;
R₃ es H, halógeno, C₁-C₃ alquilo, C₁-C₃ alcoxi, ciano o un anillo de N;
R₄ es H, halógeno, C₁-C₃ alquilo, C₁-C₃ alcoxi, ciano o un anillo de N y n es 0-3.

35 En otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de la invención para usar en el tratamiento o la prevención de la demencia (incluyendo la demencia senil y la demencia causada por el SIDA), dolor (incluyendo dolores de cabeza (como la migraña y dolores de cabeza en racimo), dolor inflamatorio (como el dolor inflamatorio de la lengua), síndromes de dolor visceral (tal como el síndrome de vejiga dolorosa), dolor gastrointestinal (incluyendo el síndrome del intestino irritable), picazón, fibromialgia, trastornos del tracto urinario (incluyendo incontinencia, prostatitis, frecuencia urinaria, nicturia, vejiga hiperactiva, cistitis, hiperplasia prostática benigna, hiperreflexia detrusora, obstrucción de la salida, urgencia urinaria, hipersensibilidad pélvica, incontinencia de urgencia, uretritis, prostatodinia, hipersensibilidad de vejiga idiopática), trastornos relacionados con sustancias (incluyendo adicción, abuso del alcohol, dependencia del alcohol, abstinencia del alcohol, dependencia de anfetaminas, abstinencia de anfetaminas, dependencia de la cocaína, abstinencia de la cocaína, dependencia de opioides, abstinencia de opioides), trastornos de ansiedad (incluyendo agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (GAD), trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de pánico, trastornos por estrés postraumático, fobias sociales y específicas, trastorno de ansiedad inducida por sustancias, trastornos de la alimentación (incluyendo la obesidad, anorexia y bulimia), trastorno por déficit de atención/hiperactividad (ADHD; ADD), déficit y anomalías en la atención y vigilancia, memoria y funciones ejecutivas, trastornos del movimiento (incluyendo la enfermedad de Parkinson, discinesias inducidas por levodopa, síndrome de Tourette, enfermedad de Huntington, distonías, síndrome de piernas inquietas, tics simples, tics complejos y tics sintomáticos, síndromes de movimientos periódicos de las extremidades), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple, esquizofrenia, cáncer (incluyendo melanoma, carcinoma de células escamosas y astrocitoma), trastornos del estado de ánimo (incluyendo trastorno depresivo mayor, distimia, depresión resistente al tratamiento y trastornos bipolares I y II), enfermedades neurológicas raras, incluyendo enfermedades hereditarias y trastornos del desarrollo (incluidos los trastornos del espectro autista [síndrome de Asperger, síndrome de Rett, trastorno generalizado del desarrollo no especificado de otra manera, trastorno desintegrativo infantil] y síndrome de Down), síndrome de X frágil y otras áreas de retraso mental, trastornos del tracto gastrointestinal (incluyendo enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, ardor de estómago funcional, síndrome del intestino irritable, distensión funcional, diarrea funcional, estreñimiento crónico, íleo postoperatorio), epilepsia retinopatía, neuroprotección (incluyendo enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, estado epiléptico y lesión en la cabeza), isquemias (incluyendo isquemia cerebral, especialmente isquemia aguda, enfermedades isquémicas del ojo), espasmos musculares (como espasticidad local o general), trastornos autoinmunes del sistema nervioso, incluyendo los síndromes paraneoplásicos, atrofia muscular espinal, vómitos, trastornos de la piel y cualquier otro trastorno asociado con irregularidades de la transmisión de la señal glutamatérgica.

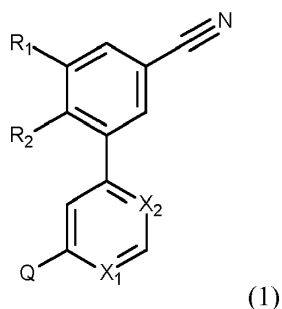
65 En un aspecto adicional de la invención, se proporcionan compuestos de la invención preparados al reaccionar los compuestos de la fórmula X:



15 donde R_1 es halógeno, C_1 - C_3 alquilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo, C_1 - C_3 alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, hidroxilo, nitro o NH_2 ; en donde los sustituyentes opcionales pueden consistir en uno o más grupos halo o alcoxi; y R_2 es H o F; con un reactivo de 2-piridil estannano (acoplamiento de Stille) o reactivo de 2-piridil organozinc (acoplamiento de Negishi) para formar un enlace arilo-arilo.

20 En la presente descripción se describen nuevos compuestos, y el primer uso médico de dichos compuestos. La descripción también se relaciona con el primer uso médico de ambos compuestos novedosos y conocidos como moduladores alostéricos negativos de mGlu5.

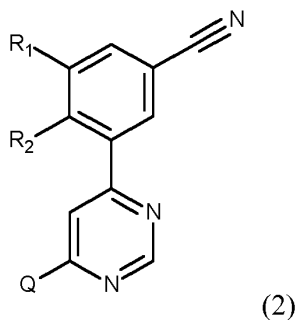
25 Los compuestos descritos incluyen los compuestos de la Fórmula (1)



40 donde R_1 es halógeno, C_1 - C_3 alquilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo, C_1 - C_3 alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, hidroxilo, nitro o NH_2 ; R_2 es H o F; X_1 y X_2 son CH o N, donde uno o ambos X_1 o X_2 es N; y Q es un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.

45 Q puede ser un pirazilo, piridilo, oxazilo, tiazilo o diazinilo opcionalmente sustituido.

50 Los compuestos descritos incluyen los compuestos de la Fórmula 2



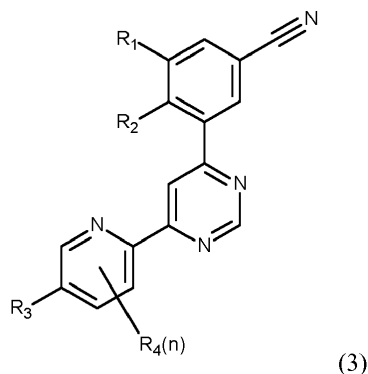
65

donde R_1 es halógeno, C_1 - C_3 alquilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo, C_1 - C_3 alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, hidroxilo, nitro o NH_2 ;

R_2 es H o F; y

Q es un grupo piridilo o pirazilo opcionalmente sustituido.

Los compuestos descritos incluyen los compuestos de la Fórmula 3



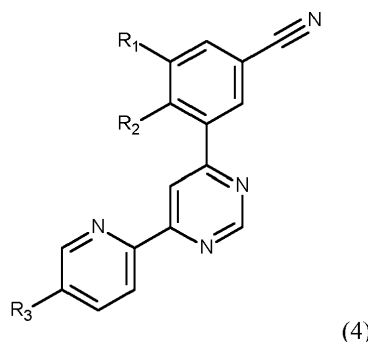
donde R_1 es halógeno, C_1 - C_3 alquilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo, C_1 - C_3 alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, hidroxilo, nitro o NH_2 ;

R_2 es H o F;

R_3 es H, halógeno, C_1 - C_3 alquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_3 alcoxi opcionalmente sustituido, ciano o un anillo de N;

R_4 es H, halógeno, C_1 - C_3 alquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_3 alcoxi opcionalmente sustituido, ciano o un anillo de N y n es 0-3.

Los compuestos descritos incluyen los compuestos de la Fórmula 4

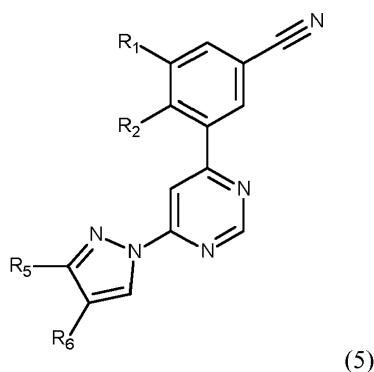


donde R_1 es halógeno, C_1 - C_3 alquilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo, C_1 - C_3 alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, hidroxilo, nitro o NH_2 ;

R_2 es H o F; y

R_3 es H, halógeno, C_1 - C_3 alquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_3 alcoxi opcionalmente sustituido, ciano o un anillo de N;

Los compuestos descritos incluyen los compuestos de la Fórmula 5



donde R_1 es halógeno, C_1 - C_3 alquilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo, C_1 - C_3 alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, hidroxilo, nitro o NH_2 ;

R_2 es H o F;

R_5 es H, D, halógeno, C_1 - C_3 alquilo opcionalmente sustituido o ciano; y

R_6 es H, D, halógeno, C_1 - C_3 alquilo opcionalmente sustituido o ciano.

Figuras

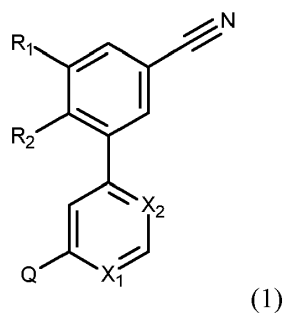
La Figura 1 muestra una variedad de rutas de síntesis para los compuestos descritos en la presente descripción.

Descripción detallada de la invención

La invención se relaciona con nuevos compuestos. En los casos donde los compuestos son nuevos, los propios compuestos pueden ser reivindicados. En los casos en los que los compuestos se hayan sintetizados anteriormente, pero no se ha reportado ningún uso médico, se puede reivindicar el primer uso médico de los compuestos conocidos. En la presente descripción se describe el uso de compuestos nuevos y conocidos como antagonistas o moduladores alostéricos negativos de mGlu5.

En la presente se describe el uso de compuestos en la fabricación de medicamentos para su uso como moduladores alostéricos negativos o antagonistas del receptor mGlu5. La invención se relaciona además con compuestos, composiciones y medicamentos para el tratamiento de la demencia (incluyendo la demencia senil y la demencia causada por el SIDA), dolor (incluyendo los dolores de cabeza (como la migraña y las cefaleas en racimos), dolor inflamatorio (tal como dolor inflamatorio de la lengua), síndromes de dolor visceral (como el síndrome doloroso de la vejiga), dolor gastrointestinal (incluyendo el síndrome del intestino irritable), picazón, fibromialgia), trastornos del tracto urinario (incluyendo incontinencia, prostatitis, frecuencia urinaria, nicturia, vejiga hiperactiva), cistitis, hiperplasia prostática benigna, hiperreflexia detrusora, obstrucción de la salida, urgencia urinaria, hipersensibilidad pélvica, incontinencia de urgencia, uretritis, prostatodinia, hipersensibilidad de vejiga idiopática), trastornos relacionados con sustancias (incluyendo adicción, abuso del alcohol, dependencia del alcohol, abstinencia del alcohol, dependencia de Anfetamina, abstinencia de Anfetamina, dependencia de la cocaína, abstinencia de la cocaína, dependencia de opioides, abstinencia de opioides), trastornos de ansiedad (incluida agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (GTA), trastorno obsesivo compulsivo (OCD), trastorno de pánico, trastornos de estrés postraumático, fobias sociales y específicas, trastorno de ansiedad inducida por sustancias), trastornos de la alimentación (incluyendo la obesidad, anorexia y bulimia), trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD; ADD), deficiencias y anomalías en la atención y vigilancia, memoria y funciones ejecutivas, trastornos del movimiento (incluyendo la enfermedad de Parkinson, discinesias inducidas por levodopa, síndrome de Tourette, enfermedad de Huntington, distonías, síndrome de piernas inquietas, tics simples, tics complejos y tics sintomáticos, síndromes de movimientos periódicos de las extremidades), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple, esquizofrenia, cáncer (incluyendo melanoma, carcinoma de células escamosas y astrocitoma), trastornos del estado de ánimo (incluyendo el trastorno depresivo mayor, distimia, depresión resistente al tratamiento y trastornos bipolares I y II), enfermedades neurológicas raras que incluyen enfermedades hereditarias y trastornos del desarrollo (incluyendo trastornos del espectro autista [síndrome de Asperger, síndrome de Rett, trastorno generalizado del desarrollo no especificado de otra manera, trastorno desintegrativo infantil] y síndrome de Down), síndrome de X frágil y otras áreas de retraso mental, trastornos del tracto gastrointestinal (incluyendo enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, ardor de estómago funcional, síndrome del intestino irritable, distensión funcional, diarrea funcional, estreñimiento crónico, íleo postoperatorio), epilepsia, retinopatía, neuroprotección (incluyendo la enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, estado epiléptico y lesión en la cabeza), isquemias (incluyendo isquemia cerebral, especialmente isquemia aguda, enfermedades isquémicas del ojo), espasmos musculares (como espasticidad local o general), trastornos autoinmunes del sistema nervioso que incluyen síndromes paraneoplásicos, atrofia muscular espinal, vómitos, trastornos de la piel y cualquier otro trastorno asociado con irregularidades de la transmisión de señales glutamatérgicas.

Los compuestos ejemplificados en este documento se basan en la estructura:



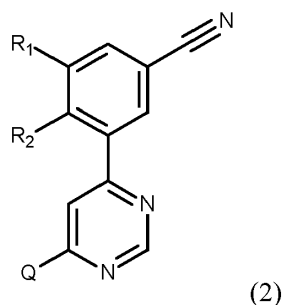
donde R_1 es halógeno, C_1 - C_3 alquilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo, C_1 - C_3 alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, hidroxilo, nitro o NH_2 ;

R_2 es H o F;

X_1 y X_2 son CH o N, donde uno o ambos X_1 o X_2 es N; y

Q es un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.

Los compuestos pueden incluir los compuestos de la Fórmula 2

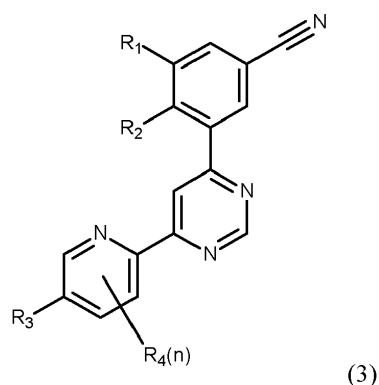


donde R_1 es halógeno, C_1 - C_3 alquilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo, C_1 - C_3 alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, hidroxilo, nitro o NH_2 ;

R_2 es H o F; y

Q es un grupo piridilo o pirazilo opcionalmente sustituido.

Los compuestos pueden incluir los compuestos de la Fórmula 3



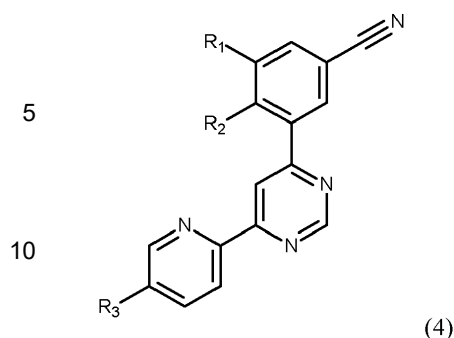
donde R_1 es halógeno, C_1 - C_3 alquilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo, C_1 - C_3 alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, hidroxilo, nitro o NH_2 ;

R_2 es H o F;

R_3 es H, halógeno, C_1 - C_3 alquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_3 alcoxi opcionalmente sustituido, ciano o un anillo de N;

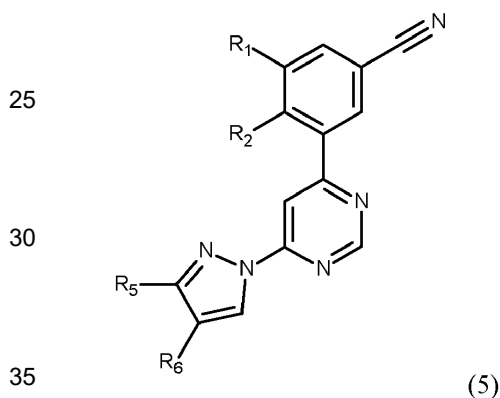
R_4 es H, halógeno, C_1 - C_3 alquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_3 alcoxi opcionalmente sustituido, ciano o un anillo de N y n es 0-3. R_4 puede ser 1-3 sustituyentes opcionales, que incluyen átomos de nitrógeno del anillo. Los sustituyentes adicionales pueden estar en cualquier posición en el anillo de piridilo. Cuando n es mayor que 1, cada R_4 puede ser igual o diferente. Cuando los sustituyentes son átomos de nitrógeno del anillo, el anillo puede ser sustituido además con grupos R_4 en átomos de carbono diferentes. Cuando R_4 es H y n es 3 (o n es 0, y por lo tanto R_4 está ausente), el anillo no es sustituido adicionalmente, como en la Fórmula 4.

Los compuestos pueden incluir los compuestos de la Fórmula 4



- 15 donde R₁ es halógeno, C₁-C₃ alquilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo, C₁-C₃ alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, hidroxilo, nitro o NH₂;
 R₂ es H o F; y
 R₃ es H, halógeno, C₁-C₃ alquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₃ alcoxi opcionalmente sustituido, ciano o un anillo de N.

20 Los compuestos pueden incluir los compuestos de la Fórmula 5



- 40 donde R₁ es halógeno, C₁-C₃ alquilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo, C₁-C₃ alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, hidroxilo, nitro o NH₂;
 R₂ es H o F;
 R₅ es H, D, halógeno, C₁-C₃ alquilo opcionalmente sustituido o ciano; y
 R₆ es H, D, halógeno, C₁-C₃ alquilo opcionalmente sustituido o ciano.

45 Q puede ser un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. Q puede ser un grupo arilo o heteroarilo. Por ejemplo, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo que forman parte de Q pueden seleccionarse de deuterio, halo (flúor, cloro, bromo o yodo), C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquilsulfanilo, C₁₋₄ alquilsulfinilo, C₁₋₄ alquilsulforilo, C₃₋₆ cicloalquilo, hidroxilo, C₁₋₄ alcoxi, ciano, nitro, amino, C₁₋₄ alquilamino, C₂₋₄ alquenilamino, di-C₁₋₄ alquilamino, C₁₋₄ acilamino, fenilo, fenilamino, benzoilamino, bencilamino, fenilamido, carboxi, C₁₋₄ alcoxicarbonilo o fenil-C₁₋₁₀ alcoxicarbonilo, carbamoilo, mono-C₁₋₄ carbamoilo, di-C₁₋₄ carbamoilo o cualquiera de los anteriores en el cual una fracción hidrocarbilo es en sí misma sustituida por halo, ciano, hidroxilo, C₁₋₂ alcoxi, amino, nitro, carbamoilo, carboxi o C₁₋₂ alcoxicarbonilo.

55 Más particularmente, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo que forman parte de Q pueden seleccionarse de deuterio, halo (flúor, cloro, bromo o yodo), C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, hidroxilo, C₁₋₄ alcoxi, ciano, amino, C₁₋₄ alquilamino, di-C₁₋₄ alquilamino, C₁₋₄ acilamino, carboxi, C₁₋₄ alcoxicarbonilo, carbamoilo, mono-C₁₋₄ carbamoilo, di-C₁₋₄ carbamoilo o cualquiera de los sustituyentes anteriores en los cuales una fracción hidrocarbilo es en sí misma sustituida por halo, ciano, hidroxilo, C₁₋₂ alcoxi, amino, nitro, carbamoilo, carboxi o C₁₋₂ alcoxicarbonilo.

60 En particular, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo que forman parte de Q pueden seleccionarse de deuterio, flúor, cloro, bromo, C₁₋₃ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, hidroxilo, C₁₋₄ alcoxi, ciano, amino, C₁₋₂ alquilamino, di-C₁₋₂ alquilamino, C₁₋₂ acilamino, carboxi, C₁₋₂ alcoxicarbonilo, carbamoilo, mono-C₁₋₂ carbamoilo, di-C₁₋₂ carbamoilo o cualquiera de los sustituyentes anteriores en los cuales una fracción hidrocarbilo es en sí misma sustituida por uno o más átomos de flúor o por ciano, hidroxilo, C₁₋₂ alcoxi, amino, carbamoilo, carboxi o C₁₋₂ alcoxicarbonilo.

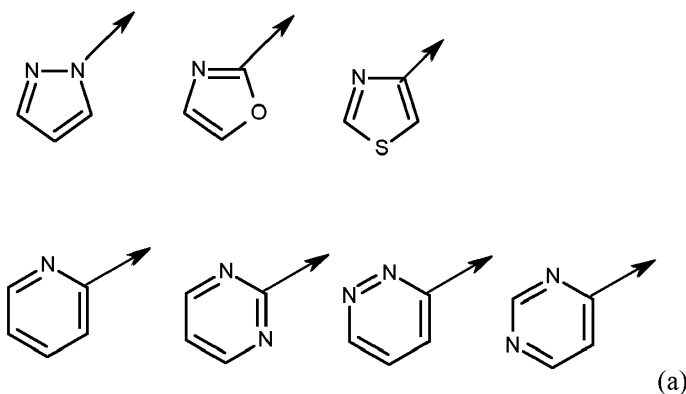
65 Más particularmente, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo que forman parte de Q pueden seleccionarse de

deutero, flúor, cloro, bromo, ciano, C₁₋₃ alquilo y C₁₋₃ alcoxi, en donde las fracciones C₁₋₃ alquilo y C₁₋₃ alcoxi son cada una opcionalmente sustituida con uno o más átomos de flúor.

El grupo Q puede comprender un grupo arilo o heteroarilo sustituido. En un anillo aromático de 6 miembros los sustituyentes pueden localizarse en las posiciones 2, 3, 4, 5 o 6. El grupo arilo o heteroarilo puede comprender uno, dos, tres, cuatro o más sustituyentes. El grupo arilo puede ser disustituido, con las sustituciones en cualquiera de las dos posiciones 2 a 6. El grupo arilo puede ser un grupo arilo 2,3-disustituido, 2,4-disustituido, 2,5-disustituido, 2,6-disustituido, 3,4-disustituido o 3,5-disustituido.

El grupo Q puede ser un grupo heteroarilo, por ejemplo 2, 3 o 4 piridilo. El grupo heteroarilo opcionalmente puede ser adicionalmente sustituido, por ejemplo, 5-fluoro, 2-piridilo o disustituido, por ejemplo 4,5-difluoro, 2-piridilo. El grupo heteroarilo puede ser de 5 o 6 miembros, y contener uno o más heteroátomos. El grupo heteroarilo puede ser un anillo de 5 miembros que contiene dos o más heteroátomos. Los heteroátomos pueden ser independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre.

Q puede ser un pirazilo, piridilo, oxazilo, tiazilo o diazinilo opcionalmente sustituido. Q puede seleccionarse de anillos opcionalmente sustituidos de la Fórmula (a)



X₁ y X₂ pueden ser CH o N. En ejemplos particulares, ya sea X₁ o X₂ es N. En ejemplos particulares ambos X₁ y X₂ son N.

donde R₁ puede ser halógeno, C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo, C₁₋₃ alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, hidroxilo, nitro o NH₂. R₁ no es H, y por lo tanto R₁ debe ser sustituido con un átomo distinto de H. R₁ puede ser F. R₁ puede ser Cl. R₁ puede ser metilo o metilo sustituido, por ejemplo, metoximetilo, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo. R₁ puede ser metoxi o metoxi sustituido, por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi. R₁ puede ser ciclopropilo opcionalmente sustituido. R₁ puede ser ciano. Los sustituyentes opcionales pueden consistir en uno o más grupos halo, alquilo o alcoxi, o pueden seleccionarse de la lista de sustituyentes opcionales mostrada más abajo.

R₂ puede ser H o F. R₂ puede ser H. R₂ puede ser F.

R₃ puede ser H, halógeno, C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₃ alcoxi opcionalmente sustituido, ciano o un anillo de N. R₃ puede ser H. R₃ puede ser D. R₃ puede ser F. R₃ puede ser Cl. R₃ puede ser a anillo de nitrógeno. R₃ puede ser metilo o metilo sustituido, por ejemplo, metoximetilo, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo. R₃ puede ser ciano. Los sustituyentes opcionales pueden consistir en uno o más grupos halo, alquilo o alcoxi, o pueden seleccionarse de la lista de sustituyentes opcionales mostrada más abajo.

R₄ puede ser H, halógeno, C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido, C₁₋₃ alcoxi opcionalmente sustituido, ciano o un anillo de N. R₄ puede ser H. R₄ puede ser D. R₄ puede ser F. R₄ puede ser Cl. R₄ puede ser un anillo de nitrógeno. R₄ puede ser metilo o metilo sustituido, por ejemplo, metoximetilo, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo. R₄ puede ser ciano. Los sustituyentes opcionales pueden consistir en uno o más grupos halo, alquilo o alcoxi, o pueden seleccionarse de la lista de sustituyentes opcionales mostrada más abajo.

R₅ puede ser H, halógeno, C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido o ciano. R₅ puede ser H. R₅ puede ser D. R₅ puede ser F. R₅ puede ser Cl. R₅ puede ser metilo o metilo sustituido, por ejemplo metoximetilo, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo. Los sustituyentes opcionales pueden consistir en uno o más grupos halo, alquilo o alcoxi, o pueden seleccionarse de la lista de sustituyentes opcionales mostrada más abajo.

R₅ puede ser H, halógeno, C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido o ciano. R₅ puede ser H. R₅ puede ser D. R₆ puede ser F. R₆ puede ser Cl. R₆ puede ser metilo o metilo sustituido, por ejemplo metoximetilo, fluorometilo, difluorometilo o

trifluorometilo. Los sustituyentes opcionales pueden consistir en uno o más grupos halo, alquilo o alcoxi, o pueden seleccionarse de la lista de sustituyentes opcionales mostrada más abajo.

5 Cualquiera de los elementos de R₁-R₆, Q, X₁ y X₂ definidos en la presente descripción puede combinarse con cualquiera de los otros elementos de R₁-R₆, Q, X₁ y X₂. Ciertos ejemplos específicos de los compuestos se muestran más abajo.

En la presente descripción se describen métodos de tratamiento que comprenden administrar un compuesto de las Fórmulas 1-5 como moduladores mGlu5. El tratamiento usando un compuesto de las Fórmulas 1-5 puede ser un tratamiento de demencia (incluyendo la demencia senil y la demencia causada por el SIDA), dolor (incluyendo los dolores de cabeza (como la migraña y las cefaleas en racimos), dolor inflamatorio (tal como dolor inflamatorio de la lengua),
10 síndromes de dolor visceral (como el síndrome doloroso de la vejiga), dolor gastrointestinal (incluyendo el síndrome del intestino irritable), picazón, fibromialgia), trastornos del tracto urinario (incluyendo incontinencia, prostatitis, frecuencia urinaria, nicturia, vejiga hiperactiva), cistitis, hiperplasia prostática benigna, hiperreflexia detrusora, obstrucción de la salida, urgencia urinaria, hipersensibilidad pélvica, incontinencia de urgencia, uretritis, prostatodinia, hipersensibilidad de vejiga idiopática), trastornos relacionados con sustancias (incluyendo adicción, abuso del alcohol, dependencia del alcohol, abstinencia del alcohol, dependencia de anfetamina, abstinencia de anfetamina, dependencia de la cocaína, abstinencia de la cocaína, dependencia de opioides, abstinencia de opioides), trastornos de ansiedad (incluyendo agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (GAD), trastorno obsesivo compulsivo (OCD), trastorno de pánico, trastornos de estrés postraumático, fobias sociales y específicas, trastorno de ansiedad inducida por sustancias),
20 trastornos de la alimentación (incluyendo la obesidad, anorexia y bulimia), trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD; ADD), deficiencias y anomalías en la atención y vigilancia, memoria y funciones ejecutivas, trastornos del movimiento (incluyendo la enfermedad de Parkinson, discinesias inducidas por levodopa, síndrome de Tourette, enfermedad de Huntington, distonías, síndrome de piernas inquietas, tics simples, tics complejos y tics sintomáticos, síndromes de movimientos periódicos de las extremidades), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple, esquizofrenia, cáncer (incluyendo melanoma, carcinoma de células escamosas y astrocitoma), trastornos del estado de ánimo (incluyendo el trastorno depresivo mayor, distimia, depresión resistente al tratamiento y trastornos bipolares I y II), enfermedades neurológicas raras que incluyen enfermedades hereditarias y trastornos del desarrollo (incluyendo trastornos del espectro autista [síndrome de Asperger, síndrome de Rett, trastorno generalizado del desarrollo no especificado de otra manera, trastorno desintegrativo infantil] y síndrome de Down), síndrome de X frágil y otras áreas de retraso mental, trastornos del tracto gastrointestinal (incluyendo enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, ardor de estómago funcional, síndrome del intestino irritable, distensión funcional, diarrea funcional, estreñimiento crónico, ileo postoperatorio), epilepsia, retinopatía, neuroprotección (incluyendo la enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, estado epiléptico y lesión en la cabeza), isquemias (incluyendo isquemia cerebral, especialmente isquemia aguda, enfermedades isquémicas del ojo), espasmos musculares (como espasticidad local o general), trastornos autoinmunes del sistema nervioso que incluyen síndromes paraneoplásicos, atrofia muscular espinal, vómitos, trastornos de la piel y cualquier otro trastorno asociado con irregularidades de la transmisión de señales glutamatérgicas. Los métodos de tratamiento típicamente implicarán la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz (preferentemente una cantidad no tóxica) del compuesto a un sujeto (por ejemplo, un sujeto mamífero como un ser humano) que lo necesite.

40 Ciertos nuevos compuestos de la invención muestran particularmente altas actividades como moduladores alostéricos negativos de mGlu5; por ejemplo (§ = ejemplos comparativos):

3-cloro-4-fluoro-5-[6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo
45 3-cloro-5-[6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo
6-[6-(3-cloro-5-cianofenil)pirimidin-4-il]piridina-3-carbonitrilo
3-metil-5-[6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo
3-cloro-5-[6-(piridazin-3-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo
3-(4,4'-bipirimidin-6-il)-5-clorobenzonitrilo
50 3-metil-5-[6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo[§]
3-cloro-5-[6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo[§]
3-cloro-4-fluoro-5-[6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo[§]
3-cloro-4-fluoro-5-[4-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-il]benzonitrilo[§]
3-cloro-4-fluoro-5-[2-(1H-pirazol-1-il)piridin-4-il]benzonitrilo[§]
55 3-cloro-4-fluoro-5-[6-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo[§]
3-metil-5-[6-([²H₃]-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo[§]
3-cloro-5-[6-([²H₃]-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo[§]
3-cloro-4-fluoro-5-[6-([²H₃]-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo[§]
3-(fluorometil)-5-[6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo[§]
60 3-cloro-5-[6-(5-fluoropiridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo
5-[6-(5-fluoropiridin-2-il)pirimidin-4-il]benceno-1,3-dicarbonitrilo
3-cloro-5-[6-(5-metilpiridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo
3-cloro-5-[6-(5-cloropiridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo
5-[6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]benceno-1,3-dicarbonitrilo
65 3-cloro-4-fluoro-5-[6-(5-fluoropiridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo
3-metil-5-[6-(5-metilpiridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo

3-[6-(5-fluoropiridin-2-il)pirimidin-4-il]-5-(metoximetil)benzonitrilo
 3-[6-(5-fluoropiridin-2-il)pirimidin-4-il]-5-metoxibenzonitrilo

En la medida en que cualquiera de los compuestos descritos tenga centros quirales, la presente invención se extiende a todos los isómeros ópticos de dichos compuestos, ya sea en forma de racematos o enantiómeros resueltos. La invención descrita en la presente se relaciona con todas las formas cristalinas, solvatos e hidratos de cualquiera de los compuestos descritos, sin embargo, así preparados. En la medida en que cualquiera de los compuestos descritos en la presente tenga centros básicos o ácidos tal como grupos amino o carboxilatos, entonces todas las formas de sal de dichos compuestos se incluyen en la presente descripción. En el caso de los usos farmacéuticos, la sal debe considerarse como una sal farmacéuticamente aceptable.

Las sales farmacéuticamente aceptables que pueden mencionarse incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base. Dichas sales pueden formarse por medios convencionales, por ejemplo, por reacción de una forma de ácido libre o base libre de un compuesto con uno o más equivalentes de un ácido o base adecuados, opcionalmente en un solvente, o en un medio en el que la sal es insoluble, seguido por la eliminación de dicho solvente, o dicho medio, con el uso de técnicas estándares (por ejemplo, al vacío, por liofilización o por filtración). Las sales también se pueden preparar intercambiando un contraión de un compuesto en forma de sal con otro contraión, por ejemplo, usando una resina de intercambio iónico adecuada.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido derivadas de ácidos minerales y ácidos orgánicos, y sales derivadas de metales tales como sodio, magnesio o, preferentemente, potasio y calcio.

Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, aril sulfónicos (por ejemplo, ácidos bencenosulfónico, naftaleno-2-sulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico y p-toluenosulfónico), ascórbico (por ejemplo, L-ascórbico), L-aspartico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+)-alcanfórico, alcanfor-sulfónico, (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinnámico, cítrico, ciclámico, dodecilazufreico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactarico, gentisico, glucoheptonico, gluconico (por ejemplo D-glucónico), glucurónico (por ejemplo, D-glucurónico), glutámico (por ejemplo, L-glutámico), α -oxoglutarico, glicólico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, isetiónico, láctico (por ejemplo, (+)-L-láctico y ($\pm$)-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico (por ejemplo, (-)-L-málico), malónico, ($\pm$)-DL-mandélico, metafosfórico, metanosulfónico, 1-hidrox-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, L-pirolutámico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, azufreico, tánico, tartárico (por ejemplo (+)-L-tartárico), tiocianico, undecilénico y valérico.

Los ejemplos particulares de sales son sales derivadas de ácidos minerales tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico; de ácidos orgánicos, tales como ácidos tartárico, acético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, glicólico, glucónico, succínico, arilsulfónico; y de metales tales como sodio, magnesio, o preferentemente, potasio y calcio.

También se incluyen todos los solvatos de los compuestos y sus sales. Los solvatos preferidos son solvatos formados por la incorporación en la estructura en estado sólido (por ejemplo, la estructura cristalina) de los compuestos de la invención de moléculas de un solvente farmacéuticamente aceptable no tóxico (denominado más abajo como el solvente de solvatación). Los ejemplos de tales solventes incluyen agua, alcoholes (tal como etanol, isopropanol y butanol) y dimetilsulfóxido. Los solvatos pueden prepararse al recrystallizar los compuestos de la invención con un solvente o mezcla de solventes que contengan el solvente de solvatación. Se puede determinar si se ha formado o no un solvato en cualquier caso dado al someter los cristales del compuesto a análisis usando técnicas bien conocidas y estándar como el análisis termogravimétrico (TGE), la calorimetría de barrido diferencial (DSC) y la cristalografía de rayos X.

Los solvatos pueden ser solvatos estequiométricos o no estequiométricos. Los solvatos particulares pueden ser hidratos, y los ejemplos de hidratos incluyen hemihidratos, monohidratos y dihidratos.

Para una discusión más detallada de los solvatos y métodos usados para prepararlos y caracterizarlos, ver Bryn y otros, Solid-State Chemistry of Drugs, Segunda Edición, publicado por SSCI, Inc de West Lafayette, IN, EUA, 1999, ISBN 0-967-06710-3.

Los "derivados farmacéuticamente funcionales" de los compuestos como se definen en la presente descripción incluyen derivados éster y/o derivados que tienen, o proporcionan, la misma función y/o actividad biológica que cualquier compuesto relevante definido en la presente. Por lo tanto, para los fines de esta definición, el término también incluye los profármacos de los compuestos definidos en la presente.

El término "profármaco" de un compuesto relevante incluye cualquier compuesto que, después de la administración oral o parenteral, se metabolice in vivo para formar ese compuesto en una cantidad detectable experimentalmente, y dentro de un tiempo predeterminado (por ejemplo, dentro de un intervalo de dosificación de entre 6 y 24 horas (es decir, una a cuatro veces al día).

Los profármacos de los compuestos pueden prepararse modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escindan, in vivo, cuando tal profármaco se administra a un sujeto mamífero. Las modificaciones típicamente se logran al sintetizar el compuesto parental con un sustituyente del profármaco. Los profármacos incluyen compuestos en donde un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo en un compuesto está unido a cualquier grupo que pueda ser escindido in vivo para regenerar el grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo, carbonilo libre, respectivamente.

Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, ésteres y carbamatos de grupos funcionales hidroxilo, grupos éster de grupos funcionales carboxilo, derivados de N-acilo y bases de N-Mannich. Información general sobre profármacos puede ser encontrada por ejemplo en Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985).

Definiciones

C₁-C₃ alquilo

Alquilo significa un grupo hidrocarburo alifático. El grupo alquilo puede ser recto o ramificado. "Ramificado" significa que en el grupo está presente al menos un punto de ramificación de carbono, por ejemplo, isopropilo. Los grupos C₁-C₃ alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo.

Alquenilo

Alquenilo significa un grupo hidrocarburo alifático insaturado, donde la insaturación puede incluir uno o más dobles enlaces.

El grupo alquenilo puede ser recto o ramificado. "Ramificado" significa que en el grupo está presente al menos un punto de ramificación de carbono. Cualquier doble enlace, independientemente de cualquier otro doble enlace en el grupo, podrá estar en la configuración (*E*) o la (*Z*). Los grupos C₁-C₃ alquenilo incluyen etenilo, *n*-propenilo, *i*-propenilo. Cuando sean posibles las formas alternativas (*E*) y (*Z*), cada una debe ser considerada como se identificó individualmente.

Alquilideno

Alquilideno significa cualquier grupo alquilo o alquenilo unido al resto de la molécula por medio de un doble enlace. Las definiciones y las ilustraciones proporcionadas en la presente descripción para los grupos alquilo y alquenilo aplican con modificaciones adecuadas también a los grupos alquilideno.

C₁-C₃ alcoxi

Alcoxi significa un grupo hidrocarburo alifático unido por medio de un átomo de oxígeno. El grupo alquilo puede ser recto o ramificado. "Ramificado" significa que en el grupo está presente al menos un punto de ramificación de carbono, por ejemplo, isopropilo. Los grupos C₁-C₃ alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi.

Arilo

Arilo significa cualquier grupo aromático en el cual todos los miembros del anillo son átomos de carbono, por ejemplo con 6 miembros del anillo del átomo de carbono (fenilo).

Heteroarilo

Heteroarilo significa un grupo aromático en el cual al menos un miembro del anillo es distinto del carbono. Por ejemplo, al menos un miembro del anillo (por ejemplo, uno, dos o tres miembros del anillo) pueden seleccionarse de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heteroarilos ilustrados incluyen pirazilo, piridilo, oxazilo, tiazilo o diazinilo.

Opcionalmente sustituido

"Opcionalmente sustituido" aplicado a cualquier grupo significa que, si se desea, dicho grupo puede sustituirse con uno o más sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes. Ejemplos de sustituyentes adecuados para fracciones "sustituidas" y "opcionalmente sustituidas" incluyen halo (flúor, cloro, bromo o yodo), deuterio, C₁₋₃ alquilo, hidroxilo, C₁₋₃ alcoxi, ciano, amino, nitro, C₁₋₃ alquilamino, C₂₋₆ alquenilamino, di-C₁₋₃ alquilamino, C₁₋₃ acilamino, di-C₁₋₃ acilamino, carboxi, C₁₋₃ alcoxicarbonilo, carbamoilo, mono-C₁₋₃ carbamoilo, di-C₁₋₃ carbamoilo o cualquiera de los anteriores en el cual una fracción hidrocarbilo es en sí misma sustituida por halo, ciano, hidroxilo, C₁₋₂ alcoxi, amino, nitro, carbamoilo, carboxi o C₁₋₂ alcoxicarbonilo. En los grupos que contienen un átomo de oxígeno tal como hidroxilo y alcoxi, el átomo de oxígeno puede reemplazarse con azufre para formar grupos tales como tio (SH) y tio-alquilo (S-alquilo). Los sustituyentes opcionales incluyen por lo tanto grupos tales como S-metilo. En los grupos tioalquilo, el átomo de azufre puede oxidarse adicionalmente para formar un sulfóxido o una sulfona, y así los sustituyentes opcionales incluyen por lo tanto grupos tales como S(O)-alquilo y S(O)₂-alquilo.

Los grupos sustituidos incluyen así, por ejemplo, CN, CFH₂, CF₂H, CF₃, CH₂NH₂, CH₂OH, CH₂CN, CH₂SCH₃, CH₂OCH₃, OMe, OEt, Me, Et, -OCH₂O-, CO₂Me, C(O)Me, *i*-Pr, SCF₃, SO₂Me, NMe₂ etc. En el caso de los grupos arilo, las sustituciones pueden estar en forma de anillos de átomos de carbono adyacentes en el anillo de arilo, por ejemplo, acetales cíclicos tales como O-CH₂-O.

"Acilo" significa un grupo H-CO- o C₁₋₃ alquil-CO- en donde el grupo alquilo es como el definido en la presente descripción. Los grupos acilo ilustrativos incluyen formilo, acetilo, propanoil y 2-metilpropanoil.

El término "composición farmacéutica" en el contexto de esta invención significa una composición que comprende un agente activo y que comprende adicionalmente uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. La composición puede contener además ingredientes seleccionados de, por ejemplo, diluyentes, adyuvantes, excipientes, vehículos, agentes conservantes, agentes de carga, agentes desintegrantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes suspensorios, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispersantes, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación. Las composiciones pueden adoptar la forma, por ejemplo, de tabletas, grageas, polvos, elixires, jarabes, preparaciones líquidas que incluyen suspensiones, pulverizadores, inhalantes, tabletas, pastillas, emulsiones, soluciones, obleas, gránulos, cápsulas y supositorios, así como preparaciones líquidas para inyección, incluidas las preparaciones de liposomas.

Las dosis pueden variar dependiendo de los requerimientos del paciente, la gravedad de la afección que se está tratando y el compuesto que se está empleando. La determinación de la dosis adecuada para una situación particular está dentro de los conocimientos de la técnica. Generalmente, el tratamiento se inicia con las dosis más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto. A partir de entonces, la dosis se incrementa en pequeños incrementos hasta que el efecto óptimo bajo las circunstancias sea mayor. Por conveniencia, la dosis diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día si se desea.

La magnitud de una dosis eficaz de un compuesto variará, por supuesto, con la naturaleza de la gravedad de la afección a tratar y con el compuesto particular y su ruta de administración. La selección de las dosis adecuadas está dentro de la capacidad de un experto en esta técnica, sin trabajo excesivo. En general, el rango de dosis diaria puede ser de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 30 mg por kg de peso corporal de un ser humano y animal no humano, preferentemente de aproximadamente 50 µg a aproximadamente 30 mg por kg de peso corporal de un ser humano y animal no humano, por ejemplo, de aproximadamente 50 µg a aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal de un ser humano y animal no humano, por ejemplo, de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 30 mg por kg de peso corporal de un ser humano y animal no humano, por ejemplo, de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal de un ser humano y animal no humano y más preferentemente de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 1 mg por kg de peso corporal de un ser humano y animal no humano.

Síntesis de Ejemplos:

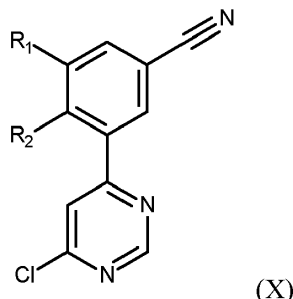
Preparación de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención pueden prepararse por rutas que incluyen las de la Figura 1, donde en cada caso el anillo aromático o heteroaromático de partida puede ser opcionalmente sustituido con grupos además de los mostrados. Los detalles de muchas de las transformaciones estándar tales como las de las rutas a continuación y otras, que podrían usarse para realizar las mismas transformaciones, pueden encontrarse en los libros de texto de referencia estándar tales como "Organic Synthesis", M. B. Smith, McGraw-Hill (1994) o "Advanced Organic Chemistry", 4ta edición, J. March, John Wiley & Sons (1992).

Heteroaril trialquilestanannos, donde el grupo alquilo es comúnmente metilo o n-butilo, puede formarse a partir del haluro de heteroarilo correspondiente, por ejemplo, el bromuro (por ejemplo, como en la Ruta 1, Etapa 1 o Ruta 4, donde los heteroaril trialquilestanannos pueden sintetizarse para usar en la Etapa 2). La conversión al trialquilestannano se puede realizar en condiciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio, usando un catalizador de paladio (0) adecuado, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), en un solvente adecuado tal como DME, típicamente una temperatura elevada, por ejemplo, 80-110 °C. Además, una serie de heteroaril trialquilestannanos está disponible comercialmente. El acoplamiento cruzado de un heteroaril trialquilestannano con un haluro de heteroarilo (por ejemplo, en la Ruta 1, Etapa 2 o Ruta 4, Etapa 2), por ejemplo, una cloropirimidina, puede llevarse a cabo en condiciones de acoplamiento cruzado de Stille mediadas por paladio que serán conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los acoplamientos de Stille pueden realizarse mediante el uso de un catalizador de paladio(0) adecuado, por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0), una sal de cobre(I), por ejemplo, yoduro de cobre (I), en un solvente adecuado como tolueno, típicamente a una temperatura elevada, por ejemplo 110 °C. Una alternativa al uso del procedimiento de acoplamiento cruzado de Stille es la reacción de acoplamiento cruzado de Negishi. (Negishi y otros, J.C.S. Chem. Comm., 1977, 683-684) que acopla un compuesto de organozinc con un haluro de arilo o haluro de heteroarilo (por ejemplo, en la Ruta 5, Etapa 2), usando un catalizador de paladio adecuado, por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0), en un solvente adecuado como THF, típicamente a una temperatura elevada, por ejemplo 50-60 °C. Los compuestos de organozinc pueden prepararse por

métodos que serán conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo por tratamiento de un haluro de arilo o haluro de heteroarilo con cloruro de *iso*-propilmagnesio en THF, seguido por el tratamiento con cloruro de zinc(II).

Los compuestos pueden prepararse mediante la reacción de los compuestos de la Fórmula X:



donde R₁ es halógeno, C₁-C₃ alquilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo, C₁-C₃ alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, hidroxilo, nitro o NH₂; y

R₂ es H o F;

con un reactivo de 2-piridil estannano (acoplamiento de Stille) o reactivo de 2-piridil organozinc (acoplamiento de Negishi) para formar un enlace arilo-arilo.

Los ácidos o ésteres aril o heteroarilborónicos, por ejemplo pinacol ésteres, pueden usarse en la preparación de compuestos de la invención, por ejemplo en la Ruta 1, Etapa 3; Ruta 2, Etapa 3; Ruta 3; Etapa 2, Ruta 4, Etapa 1 y Ruta 5, Etapa 1. Muchos ácidos o ésteres arilo o heteroarilborónicos están comercialmente disponibles. Además, las condiciones que serán conocidas por los expertos en la técnica pueden usarse para su síntesis. Por ejemplo, el intercambio halógeno-litio, típicamente usando un reactivo de organolitio tal como n-BuLi, se puede usar para formar un nucleófilo de aril o heteroaril litio a partir de un haluro de arilo o heteroarilo a baja temperatura, típicamente -78 °C en un solvente inerte como THF, que puede reaccionar posteriormente con un trialkylborato tal como borato de triisopropilo para formar un ácido aril o heteroarilborónico después del tratamiento acuoso. Los ésteres de aril o heteroarilborónicos de pinacol pueden formarse directamente a partir de compuestos de arilo o heteroarilo por medio de borilación C-H catalizada por iridio usando métodos que son conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se analiza por Hartwig y otros, Chem. Rev. 2010, 110, 890-931. Uno de tales métodos, por ejemplo como se describe en Steel y otros, Org. Lett. 2009, 11, 3586-3589, usa un catalizador de iridio tal como dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi) iridio(I), un ligando tal como 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridilo y bis(pinacolato)diboro en un solvente adecuado tal como TBME, a una temperatura adecuada, por ejemplo 80 °C, bajo condiciones de calentamiento convencional o microondas. El acoplamiento cruzado de un ácido o éster de arilo o heteroarilborónico con un haluro de heteroarilo, por ejemplo, cloropirimidina, cloropiridina o bromopiridina, puede realizarse bajo condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki mediadas por paladio, que serán conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo, en la Ruta 1, Etapa 3; Ruta 2, Etapa 3; Ruta 3, Etapa 2 o Ruta 4, Etapa 1). Por ejemplo, los acoplamientos de Suzuki pueden realizarse usando un catalizador de paladio adecuado, por ejemplo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) o el complejo de este catalizador con diclorometano, y una base, por ejemplo carbonato de cesio o carbonato de sodio, en un solvente adecuado o mezcla de solventes, tales como 1,4-dioxano o una mezcla de 1,4-dioxano y agua, típicamente a una temperatura elevada, por ejemplo 80-100 °C.

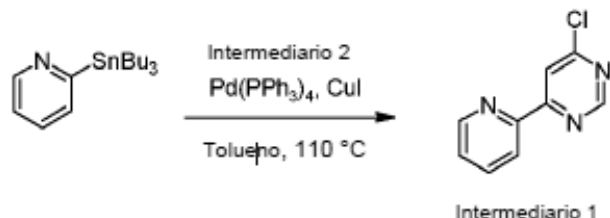
Se dispone comercialmente de una cantidad de cloro o bromopirimidinas o cloro o bromopiridinas sustituidas con heterociclos, por ejemplo, los intermediarios 34, 35 y 36. Además, las condiciones que serán conocidas por los expertos en la técnica pueden usarse para su síntesis. Uno de estos métodos (por ejemplo, la Ruta 2) convierte un ácido carboxílico heterocíclico, a través del cloruro ácido, al beta cetoéster correspondiente mediante el uso del anión de acetato de etilo. La condensación posterior con clorhidrato de formamida en condiciones básicas, por ejemplo, en presencia de metóxido de sodio en metanol a temperatura ambiente, se puede usar para formar una pirimidina sustituida con hidroxilo, que puede convertirse en cloropirimidina en condiciones estándar, por ejemplo, usando oxiclورو de fósforo (V). Otros métodos para la síntesis de cloropirimidinas o piridinas sustituidas con heterociclos incluyen los descritos anteriormente, los acoplamientos de Stille o Suzuki catalizados con paladio (0). Otro método de síntesis de una cloropirimidina sustituida con heterociclo usa la reacción de sustitución aromática nucleófila (S_NAr) (por ejemplo Ruta 3, Etapa 1). En la síntesis de compuestos de la invención, las reacciones con S_NAr se realizan típicamente a 0 °C o TA en un solvente adecuado tal como DMF, y en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio.

Procedimientos generales

Cuando no se incluyen rutas preparativas, el intermediario relevante está comercialmente disponible. Los reactivos comerciales se usaron sin purificación adicional. La temperatura ambiente (TA) se refiere a aproximadamente 20-27 °C. Los espectros ¹H NMR se registraron a 400 MHz en instrumentos Bruker, Varian o JEOL. Los valores de desplazamiento químico se expresan en partes por millón (ppm), es decir, valores (δ). Las siguientes abreviaturas se usan para la

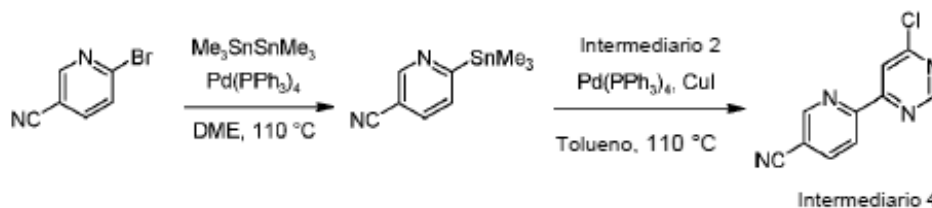
- multiplicidad de las señales de NMR: s=singulete, br=amplio, d=doblete, t=triplete, q=cuartete, quin=quinteto, h=hepteto, dd=doblete de dobletes, dt=doble de tripletes, m=multipléte. Las constantes de acoplamiento se enumeran como valores J, medidos en Hz. Los resultados de la NMR y la espectroscopia de masas se corrigieron para tener en cuenta los picos de fondo. Cromatografía se refiere a cromatografía en columna llevada a cabo mediante el uso de gel de sílice de malla 60-120 y ejecutada en condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía rápida). La TLC para controlar las reacciones se refiere a la ejecución de la TLC usando la fase móvil especificada y el gel de sílice F254 como una fase estacionaria de Merck. Las reacciones mediadas por microondas se realizaron en reactores de microondas Biotage Initiator o CEM Discover.
- Los experimentos de LCMS se llevaron a cabo usando condiciones de electropulverización bajo las siguientes condiciones. Instrumentos: Waters Alliance 2795, detector Waters 2996 PDA, Micromass ZQ (o Hewlett Packard 1100 con G1315A DAD, Micromass ZQ para ejemplos 24 y 25); Columna: Waters X-Bridge C-18, 2.5 micras, 2.1 x 20mm o fenomenex Gemini-NX C-18, 3 micras, 2.0 x 30mm; Gradiente [tiempo (min)/solvente D en C (%):0.00/2, 0.10/2, 8.40/95, 9.40/95; Solventes: solvente C = 2.5 L H₂O + 2.5 mL 28% solución de amoníaco en agua; solvente D = 2.5 L MeCN + 135 mL H₂O + 2.5 mL 28 % solución de amoníaco en agua); Volumen de inyección 3 µL (o 1 µL para ejemplos 24 y 25); Detección UV 230 a 400 nM; temperatura de la columna 45 °C; Régimen de flujo 1.5 mL/min. Los datos de LCMS en la sección experimental se dan en el formato: Masa del ion, tiempo de retención, pureza aproximada.
- Abreviaturas
- DMAC = *N,N*-dimetilacetamida
- DME = 1,2-dimetoxietano
- DMF = dimetilformamida
- DMSO = dimetilsulfóxido
- ES = electrospray
- EtOAc = acetato de etilo
- H = hora(s)
- HPβCD = (2-hidroxipropil)-β-ciclodextrina
- L = Litro
- LC = cromatografía líquida
- LDA = diisopropilamida de litio
- MeCN = acetonitrilo
- Min = minuto(s)
- MS = espectrometría de masas
- NMR = resonancia magnética nuclear
- TA = temperatura ambiente
- S_NAr = reacción de sustitución aromática nucleofílica.
- TBME = terc-butil metil éter
- THF = tetrahidrofurano
- TLC = cromatografía de capa fina
- Los prefijos *n*-, *s*-, *i*-, *t*- y *terc*- tienen sus significados habituales: normal, secundario, *iso*, y terciario.
- Síntesis de intermediarios
- Ruta 1

Procedimiento típico para la preparación de intermediarios *a través* del acoplamiento de Stille de trialquilestananos comercialmente disponibles con 4,6-dicloropirimidina como se ejemplificó por la preparación del Intermediario 1, 4-cloro-6-(piridin-2-il)pirimidina.



Una mezcla de 4,6-dicloropirimidina (Intermediario 2, 1.2 g, 8.1 mmol) y 2-(tributylestanil)piridina (Intermediario 3, 3.0 g, 8.1 mmol) en tolueno (10 mL) se desgasificó al purgar con N₂ por 5 min. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (940 mg, 0.81 mmol) y yoduro de cobre(I) (155 mg, 0.81 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 16 h. Después de enfriar hasta la TA la mezcla de reacción se particionó entre H₂O (250 mL) y EtOAc (100 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía rápida en gradiente, eluyendo con 0-10% EtOAc en hexano produjo el compuesto del título (310 mg, 1.62 mmol) como un sólido blanco. Datos en la tabla 1.

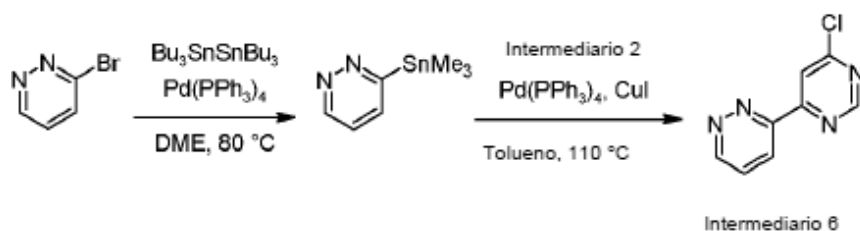
Procedimiento típico para la preparación de intermediarios por medio de síntesis de un trialquilestananno a partir del haluro de heteroarilo correspondiente seguido por acoplamiento de Stille como se ejemplificó por la preparación del Intermediario 4, 6-(6-cloropirimidin-4-il)piridina-3-carbonitrilo.



Una mezcla de 2-bromo-5-cianopiridina (intermediario 5, 1.07 g, 5.85 mmol) y hexametilditin (1.21 mL, 5.84 mmol) en DME (10 mL) se desgasificó al purgar con N₂ por 5 min. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (330 mg, 0.29 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 16 h antes de enfriar hasta la TA y particionar entre H₂O (50 mL) y EtOAc (25 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron *al vacío* para producir 6-(trimetilestanil)nicotinonitrilo crudo (950 mg) como un líquido marrón el cual se usó en la etapa posterior sin caracterización o purificación adicional.

4,6-Dicloropirimidina (Intermediario 2, 500 mg, 3.36 mmol) y 6-(trimetilestanil)nicotinonitrilo crudo (895 mg) se disolvieron en tolueno (15 mL) y la mezcla de reacción se desgasificó al purgar con N₂ por 5 min. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (388 mg, 0.34 mmol) y yoduro de cobre (64 mg, 0.33 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 16 h. Después de enfriar hasta la TA, la mezcla de reacción se particionó entre H₂O (50 mL) y EtOAc (25 mL), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía rápida en gradiente, eluyendo con 0-10% EtOAc en hexano produjo el compuesto del título (175 mg, 0.81 mmol) como un sólido amarillo claro. Datos en la tabla 1.

Intermediario 6, 3-(6-cloropirimidin-4-il)piridazina.

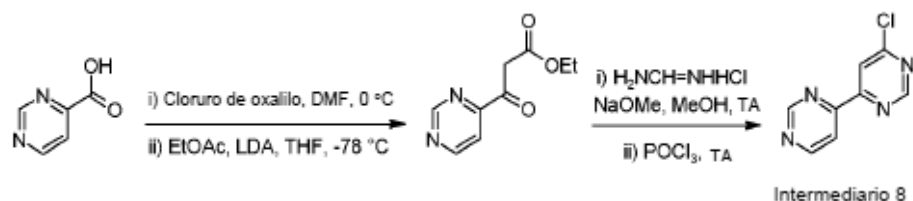


El compuesto del título (250 mg, 1.30 mmol) se preparó en dos etapas a partir de 3-bromopiridazina (intermediario 7, 500 mg, 3.14 mmol), hexabutildiestañ (1.23 mL, 2.43 mmol) y 4,6-dicloropirimidina (Intermediario 2, 300 mg, 2.01 mmol) usando los métodos del Intermediario 4.

Datos en la tabla 1.

Ruta 2

Procedimiento típico para la preparación de intermediarios *por medio* de la formación de anillos de pirimidina a partir de ácidos heteroaril carboxílicos como se ejemplificó por la preparación del intermediario 8, 6-cloro-4,4'-bipirimidina.



Ácido 4-pirimidinacarboxílico (intermediario 9, 3.0 g, 24.2 mmol) en DMF (0.01 mL) y CH_2Cl_2 (60 mL) se enfrió hasta 0 °C antes de la adición en forma de gotas durante 10 min de cloruro de oxalilo (2.7 mL, 31.5 mmol). Después de agitar a TA por 2 h la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el cloruro ácido crudo resultante redisolto en THF (10 mL). Separadamente, EtOAc (8.3 mL, 84.6 mmol) se disolvió en THF (30 mL) y se enfrió hasta -78 °C antes de la adición en forma de gotas de LDA (36.0 mL de una 2 M solución en THF, 72.0 mmol). Después de agitar a -78 °C por 1 h la solución de THF del cloruro ácido crudo se añadió y la mezcla se agitó a -78 °C por 3 h. HCl acuoso (1N, 25 mL) se añadió, seguido por H_2O (100 mL) y EtOAc (100 mL), y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía rápida en gradiente, eluyendo con 0-8% EtOAc en hexano produjo etil 3-oxo-3-(pirimidin-4-il)propanoato (0.40 g, 2.06 mmol) como un sólido blanco.

TLC: Rf 0.6, hexano / acetato de etilo 4:1

Etil 3-oxo-3-(pirimidin-4-il)propanoato (1.2 g, 6.18 mmol), metóxido de sodio (1.33 g, 24.6 mmol) e hidrocloreto de formamida (1.0 g, 12.4 mmol) se disolvieron en MeOH (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 24 h antes de la concentración *al vacío*. H_2O (50 mL) y EtOAc (50 mL) se añadieron y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron *al vacío* para producir [4,4'-bipirimidin]-6-ol crudo (200 mg) en cual se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

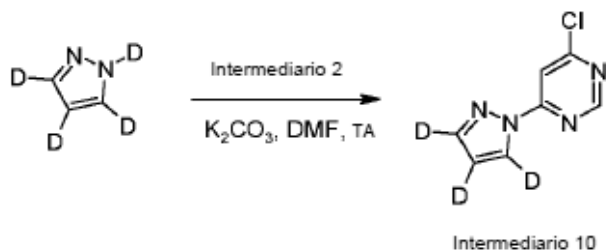
TLC: Rf 0.1, acetato de etilo

[4,4'-Bipirimidin]-6-ol crudo (120 mg, 0.69 mmol) se disolvió en oxicloruro de fósforo (V) (4.0 mL, 42.9 mmol) y se agitó a TA por 14 h. La mezcla se neutralizó hasta aproximadamente pH 7 con solución de NaHCO_3 saturada acuosa (30 mL) a 0 °C y se agitó por 15 min antes de la adición de EtOAc (300 mL) y H_2O (100 mL). Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (300 mL), y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía rápida en gradiente, eluyendo con 0-9% EtOAc en hexano produjo el compuesto del título (42 mg, 0.22 mmol) como un sólido blanco.

Datos en la tabla 1.

Ruta 3

Procedimiento típico para la preparación de intermediarios *por medio de reacción de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$* de un pirazol con 4,6-dicloropirimidina como se ejemplificó por la preparación del Intermediario 10, 4-cloro-6-[($^2\text{H}_3$)-1H-pirazol-1-il]pirimidina.



Una mezcla de 4,6-dicloropirimidina (Intermediario 2, 1.50 g, 10.1 mmol), pirazol-d₄ (Intermediario 11, 761 mg, 10.6 mmol) y K₂CO₃ (1.46 g, 10.6 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a TA por 17 h antes de añadir al H₂O (50 mL). Después de agitar por 5 min el compuesto del título (1.20 g, 6.54 mmol) se aisló por filtración como un sólido amarillo pálido. Datos en la tabla 1.

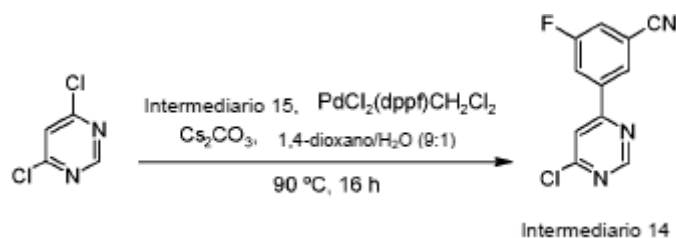
Intermediario 12, 4-cloro-6-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)pirimidina.



El compuesto del título (622 mg, 3.13 mmol) se preparó a partir de 4-fluoropirazol (Intermediario 13, 551 mg, 6.40 mmol), 4,6-dicloropirimidina (Intermediario 2, 908 mg, 4.57 mmol) y K₂CO₃ (884 mg, 6.40 mmol) en DMF (20 mL) usando los métodos del Intermediario 10. Datos en la tabla 1.

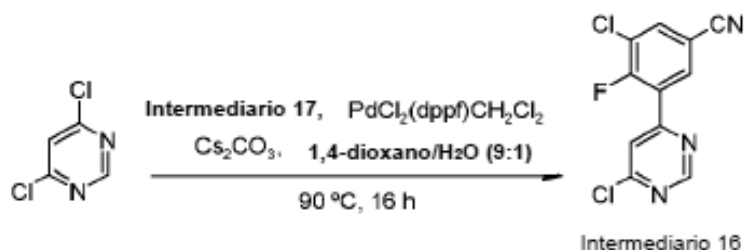
Rutas 4 y 5

Procedimiento típico para la preparación de intermediarios *por medio* del acoplamiento de Suzuki de ésteres o ácidos borónicos con 4,6-dicloropirimidina como se ejemplificó por la preparación del Intermediario 14, 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-fluorobenzonitrilo.



4,6-Dicloropirimidina (Intermediario 2, 1.8 g, 12.2 mmol), ácido 3-ciano-5-fluorofenilborónico (Intermediario 15, 2.0 g, 12.1 mmol) y carbonato de cesio (7.8 g, 23.9 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano / agua (9:1, 10 mL) y la mezcla se desgasificó al purgar con N₂ por 5 min. [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), en complejo con diclorometano (490 mg, 0.60 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C por 16 h. La mezcla de reacción se particionó entre H₂O (250 mL) y EtOAc (150 mL), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía rápida en gradiente, eluyendo con 0-10% EtOAc en hexano produjo el compuesto del título (1.0 g, 4.28 mmol) como un sólido blanco. Datos en la tabla 1.

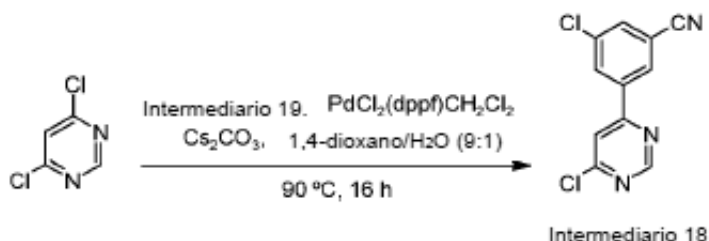
Intermediario 16, 3-cloro-5-(6-cloropirimidin-4-il)-4-fluorobenzonitrilo



El compuesto del título (110 mg, 0.41 mmol) se preparó a partir de ácido 3-cloro-5-ciano-2-fluorofenilborónico, pinacol éster (Intermediario 17, 245 mg, 0.87 mmol) y 4,6-dicloropirimidina (Intermediario 2, 200 mg, 1.34 mmol) usando los métodos del Intermediario 14.

Datos en la tabla 1.

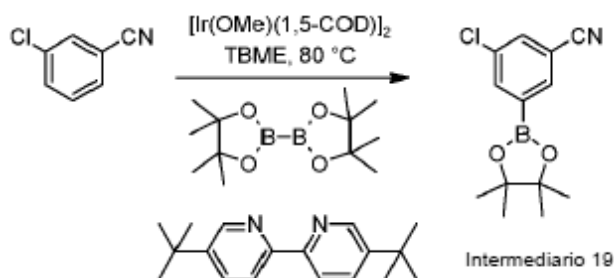
Intermediario 18, 3-cloro-5-(6-cloropirimidin-4-il)benzonitrilo.



El compuesto del título (4.0 g, 16.0 mmol) se preparó a partir de 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (Intermediario 19, 17.6 g, 66.8 mmol) y 4,6-dicloropirimidina (Intermediario 2, 9.0 g, 60.4 mmol) usando los métodos del Intermediario 14.

Datos en la tabla 1.

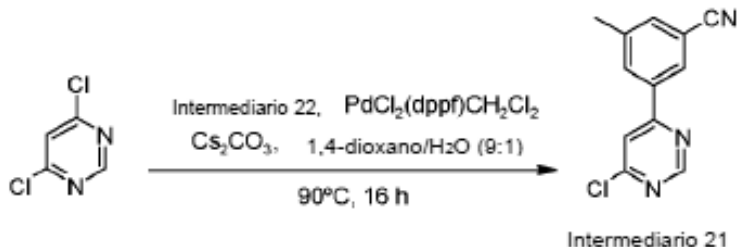
Preparación del Intermediario 19, 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo.



El compuesto del título se preparó a partir de 3-clorobenzonitrilo (Intermediario 20, 1.23 g, 8.94 mmol), dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I) (89 mg, 0.13 mmol), 4,4'-di-terc-butil-2,2'-dipiridilo (72 mg, 0.27 mmol) y bis(pinacolato)diboro (2.49 g, 9.81 mmol) en TBME (24 mL) usando los métodos del Intermediario 28, Etapa 2. La purificación mediante cromatografía rápida en gradiente, eluyendo con 0-10% éter de dietilo en isohexano produjo el compuesto del título (1.39 g, 5.27 mmol) como un aceite claro.

Datos en la tabla 1.

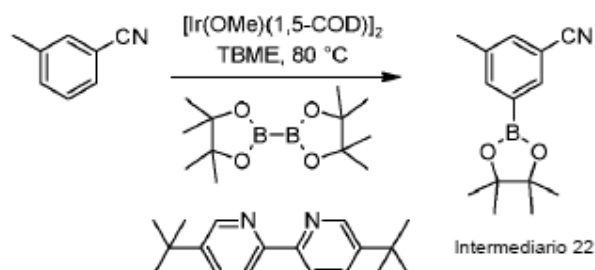
Intermediario 21, 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-metilbenzonitrilo.



El compuesto del título (170 mg, 0.74 mmol) se preparó a partir de 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (Intermediario 22, 326 mg, 1.34 mmol) y 4,6-dicloropirimidina (Intermediario 2, 200 mg, 1.34 mmol) usando los métodos del Intermediario 14.

Datos en la tabla 1.

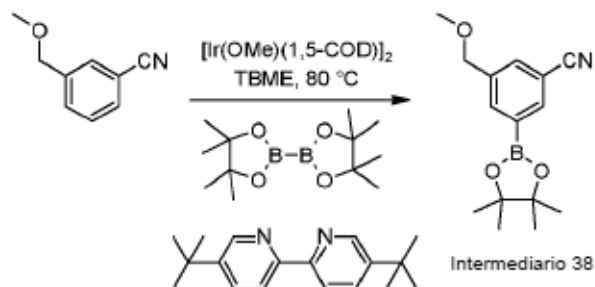
Preparación del Intermediario 22, 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo.



El compuesto del título se preparó a partir de 3-metilbenzonitrilo (Intermediario 23, 1.76 mL, 15.0 mmol), dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I) (149 mg, 0.23 mmol), 4,4'-di-terc-butil-2,2'-dipiridilo (121 mg, 0.45 mmol) y bis(pinacolato)diboro (4.19 g, 16.5 mmol) en TBME (30 mL) usando los métodos del Intermediario 28, Etapa 2. La purificación mediante cromatografía rápida en gradiente, eluyendo con 0-10% éter de dietilo en isohexano produjo el compuesto del título (2.34 g, 9.63 mmol) como un sólido blanco.

Datos en la tabla 1.

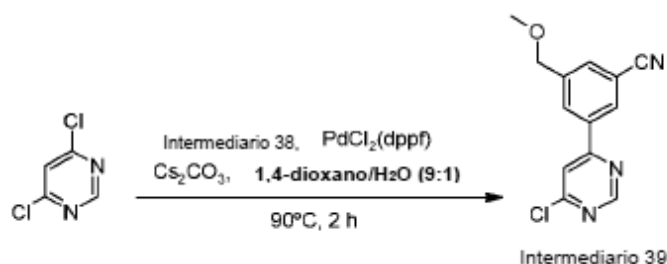
Preparación del Intermediario 38, 3-(metoximetil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo.



El compuesto del título se preparó a partir de 3-(metoximetil)benzonitrilo (Intermediario 37, 221 mg, 15.0 mmol), dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I) (14 mg, 0.02 mmol), 4,4'-di-terc-butil-2,2'-dipiridilo (12 mg, 0.05 mmol) y bis(pinacolato)diboro (419 mg, 1.65 mmol) en TBME (5 mL) a 80°C por 1 h con el uso de irradiación con microondas usando los métodos del Intermediario 28, Etapa 2. La purificación mediante cromatografía rápida en gradiente, eluyendo con 0-8% acetato de etilo en hexano produjo el compuesto del título (285 mg, 1.04 mmol) como un sólido blanco.

Datos en la tabla 1.

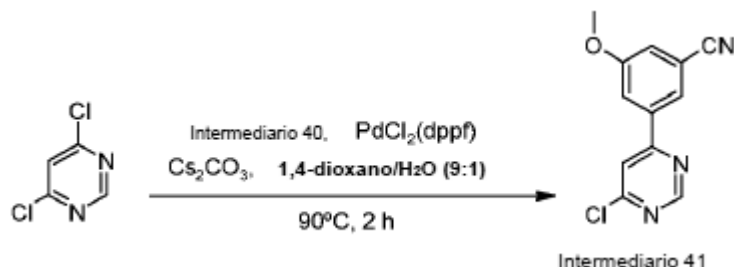
Intermediario 39, 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(metoximetil)benzonitrilo.



El compuesto del título (300 mg, 1.16 mmol) se preparó a partir de 3-(metoximetil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (Intermediario 38, 549 mg, 2.01 mmol) y 4,6-dicloropirimidina (Intermediario 2, 272 mg, 1.83 mmol) usando los métodos del Intermediario 14.

Datos en la tabla 1.

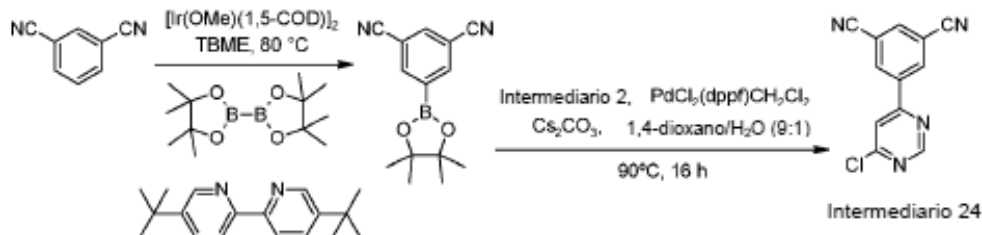
Intermediario 41, 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-metoxibenzonitrilo.



El compuesto del título (3.2 g, 13.2 mmol) se preparó a partir de 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (Intermediario 40, 5.1 g, 19.7 mmol) y 4,6-dicloropirimidina (Intermediario 2, 2.7 g, 18.1 mmol) usando los métodos del Intermediario 14.

Datos en la tabla 1.

Procedimiento típico para la preparación de intermediarios por medio de formación de éster borónico catalizado con Ir y acoplamiento de Suzuki posterior con 4,6-dicloropirimidina como se ejemplificó por la preparación del Intermediario 24, 5-(6-cloropirimidin-4-il)benceno-1,3-dicarbonitrilo.



Bajo N₂, se preparó una solución de dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I) (505 mg, 0.76 mmol), 4,4'-di-terc-butil-2,2'-dipiridilo (409 mg, 1.52 mmol) y bis(pinacolato)diboro (13.4 g, 52.7 mmol) en TBME (135 mL). Una porción de esta solución (15 mL) se añadió a isoftalonitrilo (Intermediario 25, 700 mg, 5.46 mmol) y la mezcla se calentó por 1 h a 80 °C en un reactor de microondas. La reacción se repitió 8 veces más en esta escala y las mezclas de reacción combinadas se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía rápida en gradiente, eluyendo con 0-10% EtOAc en hexano produjo 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isofthalonitrilo (5.6 g, 22.0 mmol).

TLC: R_f 0.3, hexano / acetato de etilo 4:1

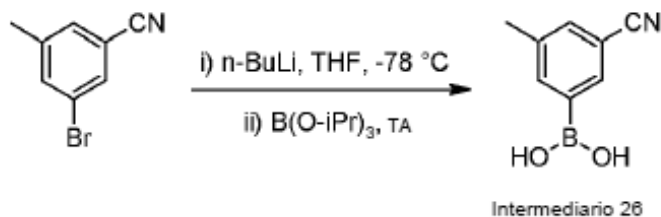
¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.33 (s, 12H), 8.25-8.27 (m, 2H), 8.60-8.61 (m, 1H)

4,6-Dicloropirimidina (Intermediario 2, 3.28 g, 22.0 mol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isofthalonitrilo (5.6 g, 22.0 mmol) y carbonato de cesio (14.4 g, 44.2 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano / agua (9:1, 60 mL) y la mezcla se desgasificó al purgar con N₂ por 10 min. [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (806 mg, 1.10 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C por 3 h. Después de enfriar hasta la TA la mezcla de reacción se particionó entre H₂O (250 mL) y EtOAc (150 mL), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía rápida en gradiente, eluyendo con 0-15% EtOAc en hexano produjo el compuesto del título (1.70 g, 7.06 mmol) como un sólido blanco.

Datos en la tabla 1.

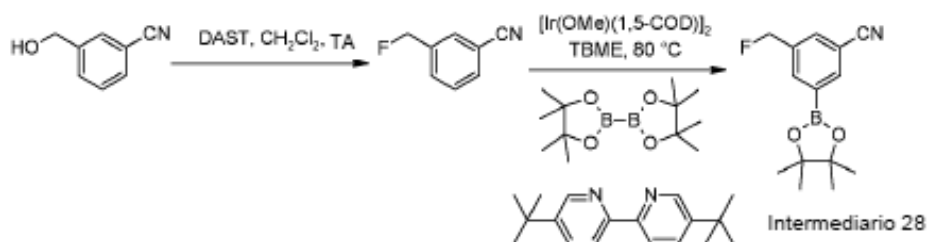
Preparación de intermediarios de ácido borónico y éster borónico

Preparación del Intermediario 26, ácido (3-ciano-5-metilfenil)borónico



3-Bromo-5-metilbenzonitrilo (Intermediario 27, 250 mg, 1.28 mmol) se disolvió en THF (5 mL), se enfrió hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y n-BuLi (1.19 mL de una 1.6 M solución en THF, 1.91 mmol) se añadió en forma de gotas. Después de agitar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 30 min borato de triisopropilo (0.64 mL, 2.81 mmol) se añadió en forma de gotas a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, el baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a TA por 16 h. Solución de cloruro de amonio acuosa saturada (50 mL) y EtOAc (25 mL) se añadieron y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron *al vacío* para producir el compuesto del título crudo (200 mg) como un sólido blancuzco el cual se usó sin purificación adicional.

Preparación del Intermediario 28, 3-(fluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo



Trifluoruro (dietilamino)azufre (2.01 mL, 2.0 mmol) se añadió a una solución de 3-(hidroximetil)benzonitrilo (Intermediario 29, 1.0 g, 7.50 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) y la mezcla resultante se agitó a TA por 2 h. Solución de NaHCO_3 saturada acuosa (30 mL) y CH_2Cl_2 (20 mL) se añadieron y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 25 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía rápida en gradiente, eluyendo con 0-25% EtOAc en hexano produjo 3-(fluorometil)benzonitrilo (500 mg, 3.70 mmol).

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.45 (d, $J=47$, 2H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.62-7.70 (m, 3H)

Una mezcla de 3-(fluorometil)benzonitrilo (500 mg, 3.70 mmol), dímero de (1,5-ciclooctadieno) (metoxi)iridio(I) (74 mg, 0.11 mmol), 4,4'-di-terc-butil-2,2'-dipiridilo (60 mg, 0.22 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1.1 g, 4.06 mmol) se disolvieron en TBME (15 mL). La mezcla de reacción se calentó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 16 h bajo N_2 antes de enfriar hasta la TA y particionar entre H_2O (50 mL) y EtOAc (25 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía rápida en gradiente, eluyendo con 0-80% EtOAc en hexano produjo 3-(fluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo crudo (Intermediario 28, 950 mg) el cual se usó en la etapa posterior sin caracterización o purificación adicional.

Tabla 1

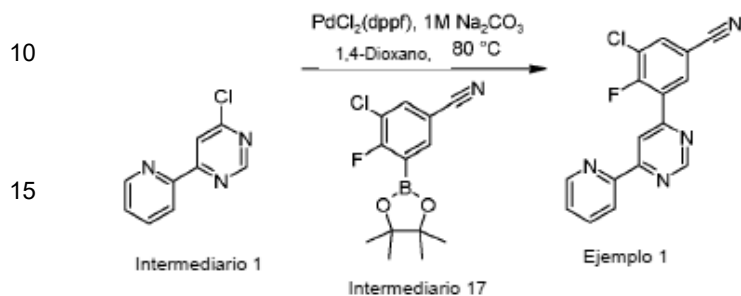
Intermediario	Nombre	Datos
1	4-cloro-6-(piridin-2-il)pirimidina	LCMS: m/z 192.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), en 2.94 min, 98% ¹H NMR: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7.65 (ddd, J=7.6, 4.8, 1.1, 1H), 8.08 (td, J=7.8, 1.8, 1H), 8.41-8.49 (m, 2H), 8.79 - 8.85 (m, 1H), 9.19 (d, J=1.2, 1H)
2	4,6-dicloropirimidina	Comercialmente disponible, CAS 1193-21-1
3	2-(tributylestannil)piridina	Comercialmente disponible, CAS 17997-47-6
4	6-(6-cloropirimidin-4-il)piridina-3-carbonitrilo	¹H NMR: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.47 (d, J=1.2, 1H), 8.60 (d, J=1.5, 2H), 9.25-9.29 (m, 2H)
5	2-bromo-5-cianopiridina	Comercialmente disponible, CAS 139585-70-9
6	3-(6-cloropirimidin-4-il)piridazina	TLC: R _f 0.3, hexano / acetato de etilo 4:1
7	3-bromopiridazina	Comercialmente disponible, CAS 88491-61-6
8	6-cloro-4,4'-bipirimidina	¹H NMR: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.43 (dd, J=5.2, 1.2, 1H), 8.49 (d, J=1.2, 1H), 9.13 (d, J=4.9, 1H), 9.29 (d, J=0.9, 1H), 9.45 (d, J=1.2, 1H)
9	ácido 4-pirimidinacarboxílico	Comercialmente disponible, CAS 31462-59-6
10	4-cloro-6-[(² H ₃)-1H-pirazol-1-il]pirimidina	¹H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7.96 (s, 1H), 8.78 (s, 1H)
11	pirazol- <i>d</i> ₄	Comercialmente disponible, CAS 53013-62-0
12	4-cloro-6-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)pirimidina	¹H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7.70 (d, J=3.9, 1H), 7.94 (d, J=0.8, 1H), 8.40 (d, J=3.9, 1H), 8.79 (s, 1H)
13	4-fluoropirazol	Comercialmente disponible, CAS 35277-02-2
14	3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-fluorobenzonitrilo	LCMS: m/z no se observó (ES ⁺), en 3.89 min, 95% ¹H NMR: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.12-8.18 (m, 1H), 8.42-8.47 (m, 1H), 8.55 (d, J=0.9, 1H), 8.61 (t, J=1.4, 1H), 9.19 (d, J=1.2, 1H)
15	ácido 3-ciano-5-fluorofenilborónico	Comercialmente disponible, CAS 304858-67-1
16	3-cloro-5-(6-cloropirimidin-4-il)-4-fluorobenzonitrilo	¹H NMR: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.21 (s, 1H), 8.43-8.48 (m, 1H), 8.51-8.58 (m, 1H), 9.26 (d, J=1.2, 1H)
17	ácido 3-cloro-5-ciano-2-fluorofenilborónico, pinacol éster	Comercialmente disponible, CAS 1218790-15-8
18	3-cloro-5-(6-cloropirimidin-4-il)benzonitrilo	LCMS: m/z no se observó (ES ⁺), en 3.91 min, 95% ¹H NMR: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.27 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.16 (s, 1H)
19	3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo	¹H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.35 (s, 12H), 7.69-7.70 (m, 1H), 7.96-7.98 (m, 2H)
20	3-clorobenzonitrilo	Comercialmente disponible, CAS 766-84-7
21	3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-metilbenzonitrilo	¹H NMR: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 2.47 (s, 3H), 7.91-7.94 (m, 1H), 8.43-8.54 (m, 3H), 9.16 (d, J=0.9, 1H)

5	22	3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo	¹H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.35 (s, 12H), 2.38 (s, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (s, 1H)
	23	3-metilbenzonitrilo	Comercialmente disponible, CAS 620-22-4
10	24	5-(6-cloropirimidin-4-il)benceno-1,3-dicarbonitrilo	¹H NMR: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.60 (d, J=1.2, 1H), 8.70-8.74 (m, 1H), 9.00 (d, J=1.5, 2H), 9.22 (d, J=0.9, 1H)
	25	isofalonnitrilo	Comercialmente disponible, CAS 626-17-5
	26	ácido (3-ciano-5-metilfenil)borónico	TLC: R _f 0.3, hexano / acetato de etilo 1:1
15	27	3-bromo-5-metilbenzonitrilo	Comercialmente disponible, CAS 124289-21-0
	28	3-(fluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo	-
20	29	3-(hidroximetil)benzonitrilo	Comercialmente disponible, CAS 874-97-5
	30	2-bromo-5-fluoropiridina	Comercialmente disponible, CAS 41404-58-4
25	31	5-metil-2-(tributilestannil)piridina	Comercialmente disponible, CAS 189195-41-3
	32	5-cloro-2-(tributilestannil)piridina	Comercialmente disponible, CAS 611168-63-9
30	33	5-metil-2-(tributilestannil)piridina	Comercialmente disponible, CAS 189195-41-3
	34	4-cloro-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina	Comercialmente disponible, CAS 114833-95-3
35	35	2-cloro-4-(1H-pirazol-1-il)piridina	Comercialmente disponible, CAS 1209459-70-0
	36	4-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)piridina	Comercialmente disponible, CAS 1159814-68-2
40	37	3-(metoximetil)benzonitrilo	Comercialmente disponible, CAS 1515-86-2
45	38	3-(metoximetil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo.	¹H NMR: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.31 (s, 12H), 3.31 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 7.88-7.94 (m, 3H)
	39	3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(metoximetil)benzonitrilo	¹H NMR: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 3.36 (s, 3H), 4.57 (s, 2H), 7.98-8.00 (m, 1H), 8.50-8.55 (m, 2H), 8.63-8.66 (m, 1H), 9.16 (d, J=0.9, 1H)
50	40	3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo	Comercialmente disponible, CAS 1035266-33-1
55	41	3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-metoxibenzonitrilo	¹H NMR: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 3.92 (s, 3H), 7.68-7.71 (m, 1H), 8.10 (dd, J=2.4, 1.5, 1H), 8.27-8.30 (m, 1H), 8.52 (d, J=1.2, 1H), 9.16 (d, J=1.2, 1H)

Síntesis de los ejemplos

Ruta 1

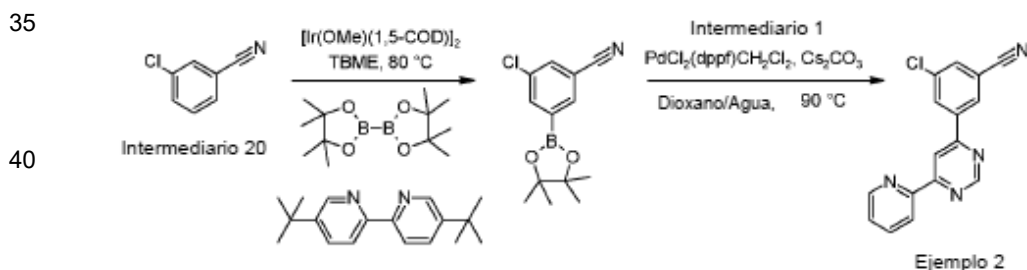
- 5 Procedimiento típico para la preparación de los ejemplos por medio de acoplamiento de Suzuki con un ácido borónico o éster borónico comercialmente disponible o sintetizado como se ejemplificó por la preparación de Ejemplo 1, 3-cloro-4-fluoro-5-[6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo.



Una mezcla de 4-cloro-6-(piridin-2-il)pirimidina (Intermediario 1, 96 mg, 0.50 mmol), ácido 3-cloro-5-ciano-2-fluorofenilborónico, pinacol éster (Intermediario 17, 169 mg, 0.60 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (22 mg, 0.03 mmol) y 1 M solución de Na_2CO_3 acuosa (1.25 mL, 1.25 mmol) en 1,4-dioxano (1.2 mL) se desgasificó al purgar con N_2 por 5 min antes de calentar a 80 °C por 2 h. Después de enfriar hasta la TA y concentración *al vacío* CH_2Cl_2 y H_2O se añadieron y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía rápida en gradiente, eluyendo con 10-30% EtOAc en isohexano seguido por trituración con éter de dietilo produjo el compuesto del título (35 mg, 0.11 mmol) como un sólido blanco.

Datos en la tabla 2.

Procedimiento típico para la preparación de los ejemplos por medio de síntesis catalizada con Ir de un éster borónico seguido por acoplamiento de Suzuki como se ejemplificó por la preparación de Ejemplo 2, 3-cloro-5-[6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo.



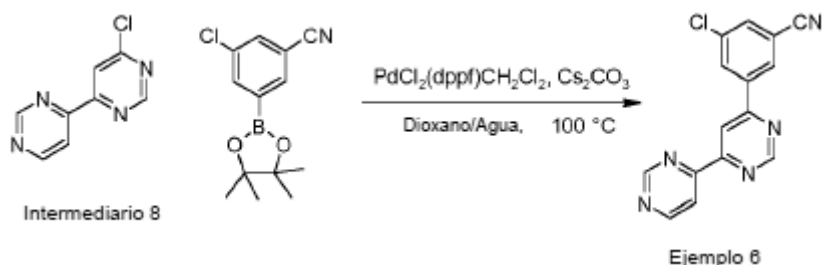
Una mezcla de 3-clorobenzonitrilo (Intermediario 20, 1.0 g, 7.3 mmol), dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I) (144 mg, 0.22 mmol), 4,4'-di-terc-butil-2,2'-dipiridilo (117 mg, 0.44 mmol) y bis(pinacolato)diboro (2.0 g, 7.88 mmol) se disolvieron en TBME (15 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C por 16 h bajo N_2 antes de enfriar hasta la TA y particionar entre H_2O (50 mL) y EtOAc (25 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía rápida en gradiente, eluyendo con 0-80% EtOAc en hexano produjo crudo 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (1.90 g) el cual se usó en la etapa posterior sin caracterización o purificación adicional.

Una mezcla de 4-cloro-6-(piridin-2-il)pirimidina (Intermediario 1) (200 mg, 1.04 mmol), 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo crudo (275 mg) y carbonato de cesio (678 mg, 2.08 mmol) se disolvieron en dioxano / agua (9:1, 10 mL) y la mezcla se desgasificó al purgar con N_2 por 5 min. [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), en complejo con diclorometano (42.6 mg, 0.05 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C por 16 h. Después de enfriar hasta la TA la mezcla de reacción se particionó entre H_2O (50 mL) y EtOAc (25 mL), la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4). Después de la concentración *al vacío* la purificación mediante cromatografía rápida en gradiente, eluyendo con 0-30% EtOAc en hexano produjo el compuesto del título (45 mg, 0.15 mmol) como un sólido amarillo claro.

Datos en la tabla 2.

Ruta 2

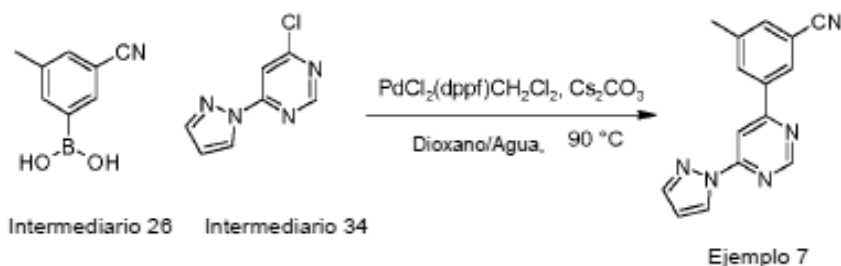
Ejemplo 6, 3-(4,4'-bipirimidin-6-il)-5-clorobenzonitrilo



El compuesto del título (27 mg, 0.09 mmol) se preparó a partir de 6-cloro-4,4'-bipirimidina (intermediario 8, 40 mg, 0.21 mmol) y 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo crudo (50 mg) a 100 °C usando los métodos del Ejemplo 2, 3-cloro-5-[6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo. Datos en la tabla 2.

Ruta 3

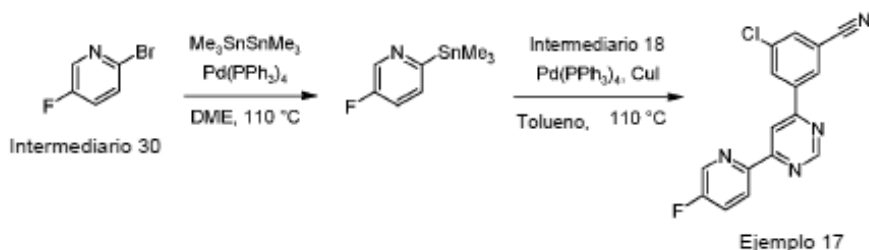
Procedimiento típico para la preparación de los ejemplos por medio de acoplamiento de Suzuki con un ácido borónico o éster borónico comercialmente disponible o sintetizado como se ejemplificó por la preparación de Ejemplo 7⁸, 3-metil-5-[6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo



El compuesto del título (27 mg, 0.10 mmol) se preparó a partir de 4-cloro-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina (Intermediario 34, 225 mg, 1.25 mmol) y ácido (3-ciano-5-metilfenil)borónico (Intermediario 26, 200 mg, 1.24 mmol) a 90 °C usando los métodos del Ejemplo 2, 3-cloro-5-[6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo. Datos en la tabla 2.

Ruta 4

Procedimiento típico para la preparación de los ejemplos por medio de síntesis de un trialquilestananno no comercialmente disponible, seguido por acoplamiento de Stille como se ejemplificó por la preparación de Ejemplo 17, 3-cloro-5-[6-(5-fluoropiridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo.



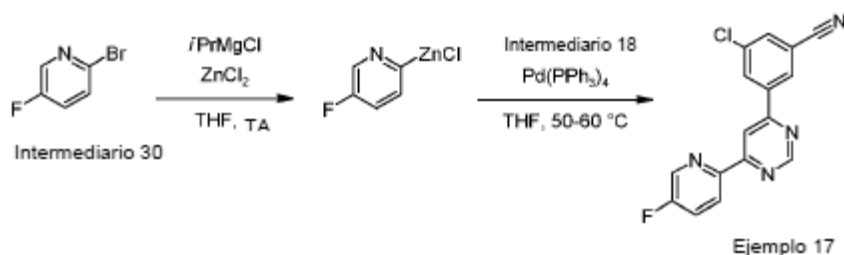
Una mezcla de 2-bromo-5-fluoropiridina (Intermediario 30, 500 mg, 2.89 mmol) y hexametilditin (946 mg, 2.89 mmol) en DME (10 mL) se desgasificó al purgar con N₂ por 5 min antes de la adición de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (166 mg, 0.14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 16 h antes de enfriar hasta la TA y particionar entre H₂O (50 mL) y EtOAc (25 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron *al vacío* para producir 5-fluoro-2-(trimetilestannil)piridina cruda (700 mg) la cual se usó en la etapa posterior sin caracterización o purificación adicional.

3-cloro-5-(6-cloropirimidin-4-il)benzonitrilo (Intermediario 18, 100 mg, 0.39 mmol) y 5-fluoro-2-(trimetilestannil)piridina cruda (114 mg) se disolvieron en tolueno (15 mL) y la mezcla de reacción se desgasificó al purgar con N₂ por 5 min antes de la adición de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (46.2 mg, 0.04 mmol) y yoduro de cobre(I) (7.6 mg, 0.03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 16 h antes de enfriar hasta la TA y particionar entre H₂O (50 mL) y EtOAc (25 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía rápida en gradiente, eluyendo con 0-10% EtOAc en hexano produjo el compuesto del título (37 mg, 0.12 mmol) como un sólido amarillo pálido.

Datos en la tabla 2.

Ruta 5

Procedimiento típico para la preparación de los ejemplos por medio de acoplamiento de Negishi como se ejemplificó por la preparación de Ejemplo 17, 3-cloro-5-[6-(5-fluoropiridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo.



A un matraz seco bajo nitrógeno se añadió *i*-PrMgCl (2M en THF, 11.2 mL, 22.4 mmol) y 2-bromo-5-fluoropiridina (Intermediario 30, 3.94 g, 22.4 mmol) en THF (40 mL). Después de agitar a TA por 3.5 h ZnCl₂ (0.5 M en THF, 51.2 mL, 25.6 mmol) se añadió en forma de gotas manteniendo la temperatura por debajo de 25°C y la mezcla se agitó por 1 h más. Separadamente, bajo nitrógeno a una solución de 3-cloro-5-(6-cloropirimidin-4-il)benzonitrilo (Intermediario 18, 4.00 g, 16.0 mmol) en THF (80 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (924 mg, 0.80 mmol) y la solución de zincato previamente preparada se añadió después en forma de gotas y la mezcla se calentó to 50-60°C por 18 h. Después de enfriar hasta la TA la mezcla se evaporó hasta aproximadamente 10% de su volumen original, se diluyó con EtOAc (400 mL) y se lavó con agua (500 mL). La fase acuosa se extrajo después con EtOAc (3 x 400 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron (Na₂SO₄ anhidro), se filtraron y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía rápida, eluyendo con 5% EtOAc en hexano produjo el compuesto del título (2.97 g, 9.56 mmol) como un sólido blanco. El compuesto purificado se combinó con lotes de productos de otras reacciones (17.6 g de material total) y se recrystalizó a partir de EtOAc caliente para producir el compuesto del título (12.5 g, 40.2 mmol) como un sólido blanco.

Datos en la tabla 2.

Tabla 2

Ej. No.	Nombre	Intermediarios	Ruta de la síntesis	¹ H NMR	datos de LCMS
1	3-cloro-4-fluoro-5-[6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo	1,17	1	(400 MHz, CDCl ₃) δ: ppm 7.43-7.54 (m, 1H) 7.84-7.94 (m, 2H) 8.47 (dd, J=6.1, 2.1, 1H) 8.56 (d, J=7.8, 1H) 8.76 (d, J=3.9, 1H) 8.93 (d, J=0.8, 1H) 9.40 (d, J=1.2, 1H)	m/z no se observó (ES ⁺), en 4.32 min, 100 %
2	3-cloro-5-[6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo	1,20	1	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7.66 (ddd, J=7.6, 4.8, 1.2, 1H), 8.09 (td, J=7.8, 1.8, 1H), 8.30 (dd, J=2.0, 1.4, 1H), 8.52 (dt, J=7.9, 0.9, 1H), 8.61-8.72 (m, 1H), 8.77 (t, J=1.5, 1H), 8.80-8.89 (m, 1H), 9.01 (d, J=1.2, 1H), 9.45 (d, J=1.5, 1H)	m/z no se observó (ES ⁺), en 4.33 min, 100 %

5	3	6-[6-(3-cloro-5-cianofenil)pirimidin-4-il]piridina-3-carbonitrilo	4,20	1	(CDCl ₃) δ: 7.83-7.86 (m, 1H) 8.22 (dd, J=8.2, (400 MHz, 2.1Hz, 1H) 8.46-8.53 (m, 2H) 8.76 (d, J=8.2, 1H) 8.89 (d, J=1.5, 1H) 9.04-9.09 (m, 1H) 9.44 (d, J=1.2, 1H)	m/z no se observó (ES ⁺), en 4.52 min, 100 %
10	4	3-metil-5-[6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo	1,26	1	(400 MHz, CDCl ₃) δ: ppm 2.55 (s, 3H), 7.50 (dd, J=6.4, 4.9, 1H), 7.64 (d, J=0.6, 1H), 7.93-7.98 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.59 (d, J=7.6, 1H), 8.81 (d, J=4.0, 1H), 8.87 (d, J=0.9, 1H), 9.38 (d, J=1.2, 1H)	m/z 273.1 (M+H) ⁺ (ES ⁺), en 4.03 min, 100 %
15	5	3-cloro-5-[6-(piridazin-3-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo	6,20	1	(400 MHz, CDCl ₃) δ: ppm 7.75-7.84 (m, 2H), 8.51-8.53 m, 2H), 8.70-8.74 m, 1H), 9.16 d, J=1.2, 1H), 9.37-9.40 (m, 1H), 9.45 (d, J=1.5, 1H)	m/z no se observó (ES ⁺), en 3.42 min, 100 %
20	6	3-(4,4'-bipirimidin-6-il)-5-clorobenzonitrilo	8,20	2	(400 MHz, CDCl ₃) δ: ppm 7.82-7.85 (m, 1H), 8.47-8.54 (m, 3H), 8.91 (d, J=1.2, 1H), 9.05 (d, J=5.2, 1H), 9.45 (dd, J=7.2, 1.4, 2H)	m/z no se observó (ES ⁺), en 3.63 min, 100 %
25	7 ^s	3metil-5[6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo	26, 34	3	(400 MHz, DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ: ppm 2.47 (s, 3H), 6.71 (dd, J=2.7, 1.5, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.00 (d, J=1.2, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.42-8.50 (m, 2H) 8.75 (d, J=2.4, 1H), 9.15 (d, J=0.9, 1H)	m/z 262.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), en 4.01 min, 100 %
30	8 ^s	3-cloro-5-[6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo	20, 34	3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: ppm 6.74 (dd, J=2.7, 1.5, 1H), 8.04-8.06 (m, 1H), 8.30 (dd, J=2.0, 1.4, 1H), 8.60-8.67 (m, 2H), 8.76-8.80 (m, 2H), 9.21 (d, J=1.2, 1H)	m/z no se observó (ES ⁺), en 4.27 min, 100 %
35	9 ^s	3-cloro-4-fluoro-5-[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-4-il]benzonitrilo	17, 34	3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 6.71 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.74-8.79 (m, 1H), 9.23 (s, 1H)	m/z no se observó (ES ⁺), en 4.21 min, 100 %
40	10 ^s	3-cloro-4-fluoro-5-[4-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-il]benzonitrilo	17, 35	3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 6.68 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.98 (d, J=3.5, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.38 (dd, J=10.2, 6.2, 2H), 8.76-8.83 (m, 2H)	m/z 299.1, 301.0 (M+H) ⁺ (ES ⁺), en 3.93 min, 100 %
45	11 ^s	3-cloro-4-fluoro-5-[2-(1H-pirazol-1-il)piridin-4-il]benzonitrilo	17, 36	3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 6.68 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.94-8.01 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.37 (dd, J=10.2, 6.6, 2H), 8.75-8.83 (m, 2H)	m/z 299.0, 301.1 (M+H) ⁺ (ES ⁺), en 3.93 min, 100 %
50	12 ^s	3-cloro-4-fluoro-5-[6-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo	12, 17	3	(400 MHz, CDCl ₃) δ: ppm 7.72 (d, J=4.3, 1H), 7.86 (dd, J=6.2, 2.0, 1H), 8.43-8.49 (m, 3H), 9.07-9.11 (m, 1H)	m/z no se observó (ES ⁺), en 4.59 min, 100 %
55	13 ^s	3-metil-5-{6-[(2H3)-1H-pirazol-1-il]pirimidin-4-il}benzonitrilo	10, 21	3	(400 MHz, CDCl ₃) δ: ppm 2.52 (s, 3H), 7.62 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.30-8.35 (m, 2H), 9.06-9.09 (m, 1H)	m/z 265.3 (M+H) ⁺ (ES ⁺), en 3.99 min, 100 %

5	14 ^s	3-cloro-5-[6-[(²H₃)-1H-pirazol-1-il]pirimidin-4-il]benzonitrilo	10, 19	3	(400 MHz, CDCl ₃) δ: ppm 7.79 (s, 1H), 8.35 (d, J=0.8, 1H), 8.39-8.43 (m, 2H), 9.07-9.11 (m, 1H)	m/z no se observó (ES ⁺), en 4.25min, 98 %
10	15 ^s	3-cloro-4-fluoro-5-[6-[(²H₃)-1H-pirazol-1-il]pirimidin-4-il]benzonitrilo	10, 17	3	(400 MHz, CDCl ₃) δ: ppm 7.86 (dd, J=6.2, 2.0, 1H), 8.34-8.49 (m, 2H), 9.11 (d, J=1.2, 1H)	m/z no se observó (ES ⁺), en 4.18 min, 100 %
15	16 ^s	3-(fluorometil)-5-[6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo	28, 34	3	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: ppm 5.63 (d, J=47, 2H), 6.74 (dd, J=2.7, 1.8, 1H), 8.04 (dd, J=1.5, 0.6, 1H), 8.13 (d, J=1.5, 1H), 8.57 (d, J=1.2, 1H), 8.67 (d, J=1.5, 1H), 8.79 (td, J=2.7, 1.1, 2H), 9.21 (d, J=1.2, 1H)	m/z 280.1 (M+H) ⁺ (ES ⁺), en 3.77 min, 100 %
20	17	3-cloro-5-[6-(5-fluoropiridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo	18, 30	4 o 5	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: ppm 8.02 (td, J=8.7, 2.7, 1H) 8.29 (dd, J=2.0, 1.4, 1H) 8.57-8.67 (m, 2H) 8.76 (t, J=1.5, 1H) 8.84 (d, J=2.7, 1H) 8.95 (d, J=1.5, 1H) 9.44 (d, J=1.2, 1H)	m/z no se observó (ES ⁺), en 4.72 min, 100 %
25	18	5-[6-(5-fluoropiridin-2-il)pirimidin-4-il]benceno-1,1,3-dicarbonitrilo	24, 30	4	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: ppm 8.03 (td, J=8.7, 2.7, 1H) 8.60 (dd, J=8.9, 4.6, 1H) 8.69 (t, J=1.4, 1H) 8.85 (d, J=2.7, 1H) 9.01-9.14 (m, 3H) 9.47 (d, J=1.2, 1H)	m/z no se observó (ES ⁺), en 3.95 min, 100 %
30	19	3-cloro-5-[6-(5-metilpiridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo	18, 31	4	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: ppm 2.44 (s, 3H) 7.87-7.92 (m, 1H) 8.27-8.30 (m, 1H) 8.42 (d, J=7.9, 1H) 8.63-8.69 (m, 2H) 8.75 (t, J=1.4, 1H) 8.96 (d, J=1.2, 1H) 9.41 (d, J=1.2, 1H)	m/z no se observó (ES ⁺), en 4.77 min, 100 %
35	20	3-cloro-5-[6-(5-cloropiridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo	18, 32	4	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.23 (dd, J=8.5, 2.7, 1H) 8.28-8.32 (m, 1H) 8.52 (d, J=8.5, 1H) 8.65 (t, J=1.7, 1H) 8.76 (t, J=1.5, 1H) 8.88 (d, J=2.1, 1H) 8.97 (d, J=1.2, 1H) 9.45 (d, J=1.2, 1H)	m/z no se observó (ES ⁺), en 5.21 min, 100 %
40	21	5-[6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]benceno-1,3-dicarbonitrilo	3,24	4	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: ppm 7.67 (ddd, J=7.6, 4.8, 1.1, 1H) 8.10 (td, J=7.7, 1.7, 1H) 8.53 (d, J=7.9, 1H) 8.69 (t, J=1.4, 1H) 8.85 (d, J=4.0, 1H) 9.08 (d, J=1.5, 3H) 9.47 (d, J=1.2, 1H)	m/z no se observó (ES ⁺), en 3.57 min, 98 %
45	22	3-cloro-4-fluoro-5-[6-(5-fluoropiridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo	16, 30	4	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: ppm 8.03 (td, J=8.7, 3.1, 1H) 8.51-8.56 (m, 2H) 8.62 (dd, J=8.9, 4.6, 1H) 8.80 (s, 1H) 8.84 (d, J=3.1, 1H) 9.50 (d, J=1.2, 1H)	m/z no se observó (ES ⁺), en 4.72 min, 98 %
50	23	3-metil-5-[6-(5-metilpiridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo	21, 33	4	(400 MHz, CDCl ₃) δ: ppm 2.49 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 7.63 (d, J=0.6, 1H), 7.74 (dd, J=8.1, 1.7, 1H), 8.30 (d, J=0.6, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.47 (d, J=7.9, 1H), 8.62 (d, J=2.1, 1H), 8.81 (d, J=1.2, 1H), 9.35 (d, J=1.5, 1H)	m/z 287.3 (M+H) ⁺ (ES ⁺), en 4.46 min, 100 %

5	24	3-[6-(5-fluoropiridin-2-il)pirimidin-4-il]-5-(metoximetil)benzonitrilo	30, 39	4	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: ppm 3.38 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 7.97-8.03 (m, 2H), 8.54-8.60 (m, 2H), 8.66 (t, J=1.6, 1H), 8.83 (d, J=2.7, 1H), 8.89 (d, J=1.2, 1H), 9.41 (d, J=1.2, 1H)	m/z 321.1 (M+H) ⁺ (ES ⁺), en 3.93 min, 100 %
10	25	3-[6-(5-fluoropiridin-2-il)pirimidin-4-il]-5-metoxibenzonitrilo	30, 41	4	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: ppm 3.94 (s, 3H), 7.67 (dd, J=2.5, 1.4, 1H), 8.00 (td, J=8.7, 2.9 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=2.3, 1.6, 1H), 8.31-8.32 (m, 1H), 8.58 (dd, J=9.0, 4.7, 1H), 8.82 (d, J=2.7, 1H), 8.88 (d, J=1.2, 1H), 9.40 (d, J=1.6, 1H)	m/z 307.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), en 4.08 min, 100 %
15	§ = ejemplo comparativo					

20 Métodos biológicos

Preparación de la membrana

25 El ADNc que codifica el receptor mGlu5 humano se transfectó en células HEK293 usando el reactivo de transfección Genejuice (Novagen). Cuarenta y ocho horas después de la transfección, las células se recogieron y se lavaron dos veces con solución salina tamponada con fosfato enfriada con hielo. El sedimento se resuspendió en un tampón helado que contenía Tris-HCl 20 mM, pH 7.4, EDTA 1 mM y se homogeneizó con Ultraturax por 30 s a una velocidad máxima. La suspensión se centrifugó (800 x g por 5 min a 4 °C) y se recogió el sobrenadante. El sobrenadante se centrifugó (40,000 x g por 30 min a 4 °C). El sedimento resultante se resuspendió y se congeló a -80 °C antes de su uso. La concentración de proteínas se determinó usando el método de ensayo de proteínas BCA (Merck Chemicals Ltd).

Ensayo de unión de radioligandos [³H]-M-MPEP

35 Después de descongelar, los homogeneizados de membrana se resuspendieron en el tampón de unión (HEPES 50 mM, pH 7.5, NaCl 150 mM) hasta una concentración de ensayo final de 2.5 µg de proteína por pocillo. Las isotermas de saturación se determinaron mediante la adición de varias concentraciones (0-50 nM) de [³H]-M-MPEP (Gasparini y otros. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 407-409) en un volumen de reacción total de 250 µL durante 90 min a TA. Al final de la incubación, las membranas se filtraron en un filtro GF/B de 96 pocillos preincubado con polietilénimina al 0.1%, con un recolector de células Tomtec y se lavaron 5 veces con 0.5 ml de agua destilada. La unión no específica (NSB) se midió en presencia de hidrocloreto de MPEP 0.1 mM (Tocris bioscience, número de catálogo 1212). La radioactividad en el filtro se contó (1 minuto) en un contador de microbetas después de la adición de 50 µl de líquido de centelleo. Para experimentos de unión competitiva, las membranas se incubaron con [³H]-M-MPEP a una concentración igual al valor K_D del radioligando y 10 concentraciones del compuesto inhibidor (típicamente entre los rangos de 0.1 mM - 3.16 pM). Los valores IC₅₀ se derivaron de la curva de inhibición y los valores de la constante de disociación de equilibrio (K_i) se calcularon usando la ecuación de Cheng-Prusoff. Los valores de pK_i (donde pK_i = -log₁₀ K_i) de ciertos compuestos de la invención se tabulan más abajo.

Ensayo de acumulación de IPone

50 Se usó una línea celular estable HEK293 del receptor mGlu5 humana inducible con el kit de ensayo IP-one de HTRF (CisBio). El ensayo se optimizó para medir la capacidad (potencia; pIC₅₀) de los antagonistas / moduladores alostéricos negativos para reducir el recambio de fosfato de inositol inducido por el agonista (ácido L-quisquálico). Brevemente, las células se colocaron en placas de pared blanca de 96 pocillos de área media a una densidad de 35,000 células/pocillo. Dieciséis horas después del recubrimiento, los medios de crecimiento celular se reemplazaron con 25 µL de tampón de estimulación de IP-one (suministrado en el kit) suplementado con piruvato de sodio 5 mM y 20 µg/mL de glutamato piruvato transaminasa. Las células se incubaron en una atmósfera humidificada durante 45 minutos a 37 °C antes de la adición de 5 µL del compuesto para análisis. Después de otros 15 minutos de tiempo de incubación a 37 °C, se añadieron 5 µL de una concentración de EC₅₀ (30 µM) de ácido L-quisquálico (número de catálogo Tocris 0188) para estimular el recambio de fosfato de inositol. Después de 30 min de estimulación con el ácido L-quisquálico el ensayo se terminó con la adición de mezcla de detección según las instrucciones del fabricante. Se calculó la concentración del compuesto que redujo el recambio de los inositol fosfatos estimulado con el ácido L-quisquálico en 50 % (IC₅₀). Los valores pIC₅₀ (donde pIC₅₀ = -log₁₀ IC₅₀) de ciertos compuestos de la invención, para el caso de los ejemplos 2, 17 y 18 fueron pIC₅₀ >8.

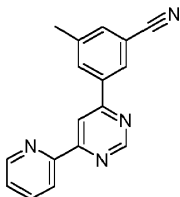
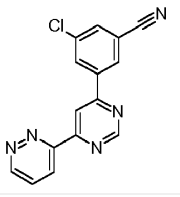
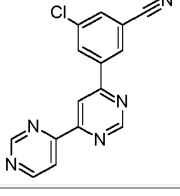
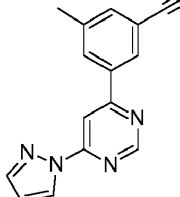
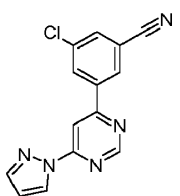
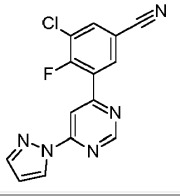
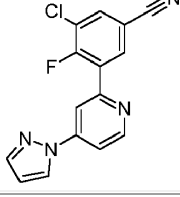
Ocupación del receptor mGlu5 ex vivo

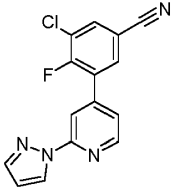
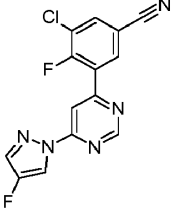
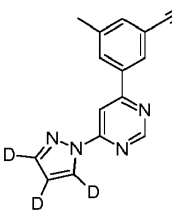
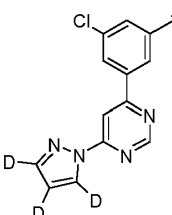
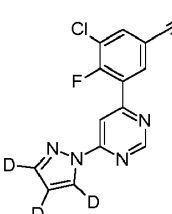
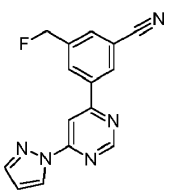
Ratas Sprague Dawley (macho; 250-300 g) fueron dosificados por vía oral con cualquier vehículo para los ejemplos 2, 17 o 18 (1-10 mg/kg po). El vehículo para el ejemplo 17 fue 10 % DMAC + 10 % solutol HS 15 + 80 % (10 % HP-β-CD en agua); para el ejemplo 2 y 18 el vehículo fue 10 % DMAC + 5 % solutol HS 15 + 85 % (10 % VE-TPGS en agua). Una hora después de la dosis, se sacrificaron los animales y se extrajeron los cerebros completos, se enjuagaron y se secaron con papel secante. Se cortó un bloque coronal que contenía el hipocampo y se dividió a lo largo de la línea media y se congeló rápidamente en isopentano para el seccionamiento y autorradiografía. Se cortaron secciones de medio cerebro coronal de 20 μm de grosor, aproximadamente 4 mm por detrás del bregma, para incorporar la región CA3 del hipocampo. Tres secciones adyacentes se montaron en portaobjetos y se incubaron con 2 nM [³H]-M-MPEP (unión total) o 2 nM [³H]-M-MPEP y 10 μM fenobam (unión no específica, Tocris bioscience, número de catálogo 2386) durante 10 minutos a temperatura ambiente. La unión se terminó por aspiración y lavado con tampón de ensayo enfriado con hielo (4 x 5 min) y las secciones se dejaron secar al aire. Los niveles de radiactividad de unión en las secciones se determinaron usando un reproductor de imágenes beta durante un período de 16 h. La ocupación se determinó como unión específica promedio con el control tratado con vehículo tomado como 100%. Ciertos compuestos de la invención, para el caso del Ejemplo 2, Ejemplo 17 y 18 ocuparon los receptores mGlu5 del hipocampo de una manera dependiente de la dosis, con valores estimados de ED₅₀ de 2.8 mg/kg (po), 0.3 mg/kg (po) y 2.9 mg/kg (po) respectivamente.

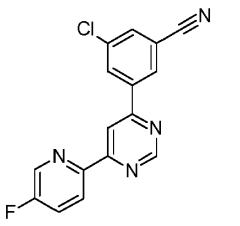
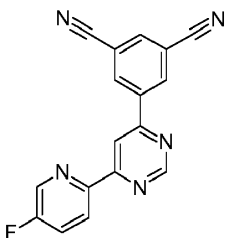
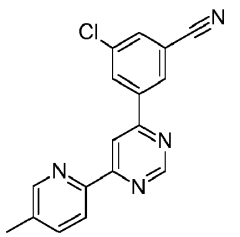
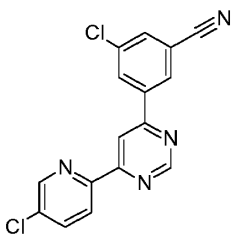
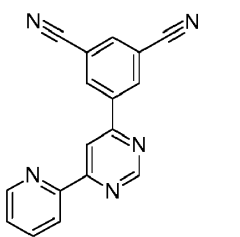
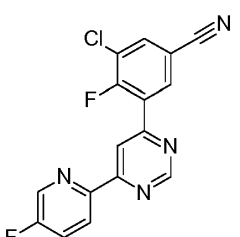
Prueba de eficacia *in vivo* enterramiento de mármol

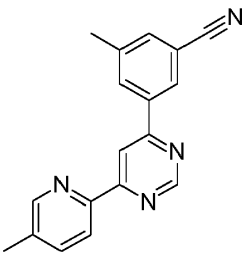
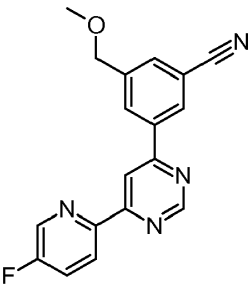
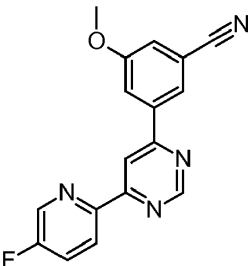
El Ejemplo 17 se evaluó para la actividad en una prueba de enterramiento de mármol en ratón. Ratones CD-1 machos (25-30 g) se dosificaron con el Ejemplo 17 (1, 3, 10 y 30 mg/kg, po; n=15/grupo) o vehículo (10 % Solutol HS15 + 90 % (10 % (p/v) HPβCD acuoso; n=15/grupo) 30 min antes de la prueba de enterramiento de mármol. Después de 30 min los ratones se colocaron individualmente en una jaula que contiene 24 pequeñas bolas de vidrio (diámetro ~10 mm) espaciadas uniformemente y dispuestas en forma de rejilla a través del lecho de las jaulas. Treinta minutos más tarde, los animales se retiraron de las jaulas y se contó y registró el número de bolas enterradas por al menos dos tercios en el aserrín. Un ANOVA de una vía (análisis de varianza) con la prueba post-hoc de Dunnett mostró una disminución estadísticamente significativa en el número de bolas enterradas a una dosis de 10 y 30 mg/kg en comparación con el grupo vehículo.

Ej. No.	Nombre	Estructura	pKi promedio
1	3-cloro-4-fluoro-5-[6- (piridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo		8.91
2	3-cloro-5-[6-(piridin-2- il)pirimidin-4-il]benzonitrilo		8.52
3	6-[6-(3-cloro-5- cianofenil)pirimidin-4- il]piridina-3-carbonitrilo		9.16

5	4	3-metil-5-[6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo		8.56
10				
15	5	3-cloro-5-[6-(piridazin-3-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo		8.01
20				
25	6	3-(4,4'-bipirimidin-6-il)-5-clorobenzonitrilo		8.27
30				
35	7§	3-metil-5-[6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo		8.39
40				
45	8§	3-cloro-5-[6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo		8.40
50				
55	9§	3-cloro-4-fluoro-5-[6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo		9.30
60				
65	10§	3-cloro-4-fluoro-5-[4-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-il]benzonitrilo		8.37

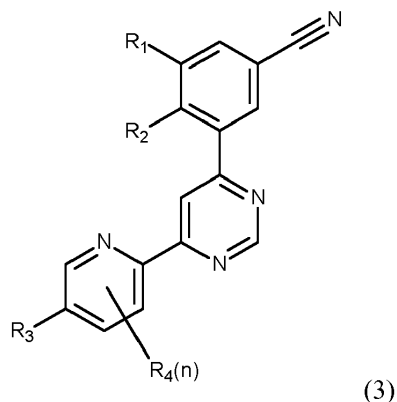
11 §	3-cloro-4-fluoro-5-[2-(1H- pirazol-1-il)piridin-4-il]benzonitrilo		8.16
12§	3-cloro-4-fluoro-5-[6-(4- fluoro-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4- il]benzonitrilo		8.00
13§	3-metil-5-{6-[(²H₃)-1H- pirazol-1-il]pirimidin-4-il}benzonitrilo		8.24
14§	3-cloro-5-{6-[(²H₃)-1H- pirazol-1-il]pirimidin-4-il}benzonitrilo		8.56
15§	3-cloro-4-fluoro-5-{6- [(²H₃)-1H-pirazol-1-il]pirimidin-4- il}benzonitrilo		9.08
16§	3-(fluorometil)-5-[6-(1H- pirazol-1-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo		8.17

5	17	3-cloro-5-[6-(5- fluoropiridin-2- il)pirimidin-4- il]benzonitrilo		9.27
10	18	5-[6-(5-fluoropiridin-2- il)pirimidin-4- il]benceno- 1,3-dicarbonitrilo		8.78
15	19	3-cloro-5-[6-(5- metilpiridin-2- il)pirimidin-4- il]benzonitrilo		8.61
20	20	3-cloro-5-[6-(5- cloropiridin-2- il)pirimidin-4- il]benzonitrilo		8.77
35	21	5-[6-(piridin-2- il)pirimidin-4-il]benceno- 1,3- dicarbonitrilo		7.98
40	22	3-cloro-4-fluoro-5-[6-(5- fluoropiridin-2- il)pirimidin-4- il]benzonitrilo		9.05

23	3-metil-5-[6-(5- metilpiridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo		8.67
24	3-[6-(5-fluoropiridin-2- il)pirimidin-4-il]-5-(metoximetil)benzonitrilo		8.57
25	3-[6-(5-fluoropiridin-2- il)pirimidin-4-il]-5-metoxibenzonitrilo		8.37
§ = ejemplo comparativo			

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la Fórmula (3)



en donde R_1 es halógeno, C_1 - C_3 alquilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo, C_1 - C_3 alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, hidroxilo, nitro o NH_2 , en donde los sustituyentes opcionales pueden consistir en uno o más grupos halo o alcoxi;

R_2 es H o F;

R_3 es H, halógeno, C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_3 alcoxi, ciano o un anillo de N;

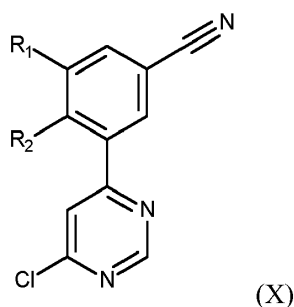
R_4 es H, halógeno, C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_3 alcoxi, ciano o un anillo de N y n es 0-3.

2. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 en donde R_1 es F, Cl, OMe, CH_2OMe , Me, fluorometilo o ciano.
3. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 en donde R_1 es F, Cl o ciano.
4. El compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 3 en donde R_3 es H, Me, F, Cl, ciano o un anillo de nitrógeno.
5. El compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 4 en donde R_3 es H o F.
6. El compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 5 en donde R_4 es un anillo de nitrógeno y n es 0 o 1.
7. El compuesto de acuerdo a cualquier reivindicación anterior en donde el compuesto se selecciona de;
- 3-cloro-4-fluoro-5-[6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo,
 3-cloro-5-[6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo,
 6-[6-(3-cloro-5-cianofenil)pirimidin-4-il]piridina-3-carbonitrilo,
 3-metil-5-[6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo,
 3-cloro-5-[6-(5-fluoropiridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo,
 5-[6-(5-fluoropiridin-2-il)pirimidin-4-il]benceno-1,3-dicarbonitrilo,
 3-cloro-5-[6-(5-metilpiridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo,
 3-cloro-5-[6-(5-cloropiridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo,
 5-[6-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]benceno-1,3-dicarbonitrilo,
 3-cloro-4-fluoro-5-[6-(5-fluoropiridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo,
 3-metil-5-[6-(5-metilpiridin-2-il)pirimidin-4-il]benzonitrilo,
 3-[6-(5-fluoropiridin-2-il)pirimidin-4-il]-5-(metoximetil)benzonitrilo,
 3-[6-(5-fluoropiridin-2-il)pirimidin-4-il]-5-metoxibenzonitrilo.
8. Los compuestos de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento de la demencia (incluyendo la demencia senil y la demencia causada por el SIDA), dolor (incluyendo los dolores de cabeza (como la migraña y las cefaleas en racimos), dolor inflamatorio (tal como dolor inflamatorio de la lengua), síndromes de dolor visceral (como el síndrome doloroso de la vejiga), dolor gastrointestinal (incluyendo el síndrome del intestino irritable), picazón, fibromialgia), trastornos del tracto urinario (incluyendo incontinencia, prostatitis, frecuencia urinaria, nicturia, vejiga hiperactiva), cistitis, hiperplasia prostática benigna, hiperreflexia detrusora, obstrucción de la salida, urgencia urinaria, hipersensibilidad pélvica, incontinencia de urgencia, uretritis, prostatodinia, hipersensibilidad de vejiga idiopática), trastornos relacionados con sustancias (incluyendo adicción, abuso del alcohol, dependencia del alcohol, abstinencia del alcohol, dependencia de amfetamina, abstinencia de amfetamina, dependencia de la cocaína, abstinencia de la cocaína, dependencia de opioides, abstinencia de opioides), trastornos de ansiedad (incluyendo agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (GAD), trastorno obsesivo compulsivo (OCD), trastorno de pánico, trastornos de estrés postraumático, fobias sociales y específicas, trastorno de ansiedad inducida por sustancias), trastornos de la alimentación (incluyendo la

obesidad, anorexia y bulimia), trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD; ADD), deficiencias y anomalías en la atención y vigilancia, memoria y funciones ejecutivas, trastornos del movimiento (incluyendo la enfermedad de Parkinson, discinesias inducidas por levodopa, síndrome de Tourette, enfermedad de Huntington, distonías, síndrome de piernas inquietas, tics simples, tics complejos y tics sintomáticos, síndromes de movimientos periódicos de las extremidades), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple, esquizofrenia, cáncer (incluyendo melanoma, carcinoma de células escamosas y astrocitoma), trastornos del estado de ánimo (incluyendo el trastorno depresivo mayor, distimia, depresión resistente al tratamiento y trastornos bipolares I y II), enfermedades neurológicas raras que incluyen enfermedades hereditarias y trastornos del desarrollo (incluyendo trastornos del espectro autista [síndrome de Asperger, síndrome de Rett, trastorno generalizado del desarrollo no especificado de otra manera, trastorno desintegrativo infantil] y síndrome de Down), síndrome de X frágil y otras áreas de retraso mental, trastornos del tracto gastrointestinal (incluyendo enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, ardor de estómago funcional, síndrome del intestino irritable, distensión funcional, diarrea funcional, estreñimiento crónico, íleo postoperatorio), epilepsia, retinopatía, neuroprotección (incluyendo la enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, estado epiléptico y lesión en la cabeza), isquemias (incluyendo isquemia cerebral, especialmente isquemia aguda, enfermedades isquémicas del ojo), espasmos musculares (como espasticidad local o general), trastornos autoinmunes del sistema nervioso que incluyen síndromes paraneoplásicos, atrofia muscular espinal, vómitos, trastornos de la piel y cualquier otro trastorno asociado con irregularidades de la transmisión de señales glutamatérgicas.

9. Una composición farmacéutica que comprende los compuestos de cualquier reivindicación anterior.

10. Un método para producir un compuesto de la reivindicación 1, el método comprende el acoplamiento de un reactivo de la Fórmula (X):



donde R_1 es halógeno, C_1 - C_3 alquilo opcionalmente sustituido, ciclopropilo, C_1 - C_3 alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, hidroxilo, nitro o NH_2 , en donde los sustituyentes opcionales pueden consistir en uno o más grupos halo o alcoxi; y R_2 es H o F; con un reactivo de 2-piridil estannano (acoplamiento de Stille) o reactivo de 2-piridil organozinc (acoplamiento de Negishi) para formar un enlace arilo-arilo.

FIGURA 1

