

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 725 707**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2015 PCT/EP2015/079216**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2016 WO16092002**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2015 E 15807918 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 3230286**

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

30 Prioridad:

11.12.2014 EP 14197277

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

26.09.2019

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

CID-NÚÑEZ, JOSÉ, MARIA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 725 707 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

CAMPO DE LA INVENCION

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(c) la adicción/dependencia de drogas (Barrett, *Neuropsychopharmacology* 2010, 35, 2007-2008; Foster, *Curr Drug Abuse Rev* 2009, 2, 83-98);

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

(e) el dolor (Chiechio y Nicoletti, *Curr Opin Pharmacol* 2012, 12, 28-34; Jones *et al. Neuropharmacology* 2005, 49, 206-218; Neugebauer, [artículo de revisión] *Pain* 2002, 98 (1-2), 1-8; Simmons *et al. Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2002, 73, 419-427);

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

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

(g) la depresión (aunque no se observó ninguna señal de eficacia en la medición del criterio de valoración principal, la administración conjunta de JNJ-40411813/ADX71149 en el intervalo de dosis evaluado en un estudio de placebo controlado, de doble enmascaramiento y de múltiples centros en adultos con un trastorno depresivo mayor con síntomas de ansiedad presentó señales de eficacia en varias mediciones de criterios de valoración secundarios tanto para la depresión como para la ansiedad (Kent *et al. "Efficacy and Safety of a Novel mGlu2 Receptor Positive Allosteric Modulator as an Adjunctive Treatment to an SSRI/SNRI in the Treatment of Anxious Depression"*, resumen, póster y presentación oral, Congreso Anual de la Sociedad Americana de Psicofarmacología Clínica (ASCP, por sus siglas en inglés) 2014, 16-19 de junio de 2014, Westin Diplomat, Hollywood, Florida)).

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

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

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

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

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

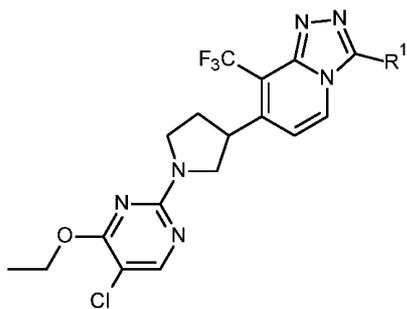
Los moduladores alostéricos positivos permiten potenciar la respuesta al glutamato, pero también se ha demostrado que potencian la respuesta a agonistas ortostéricos de mGluR2 tales como LY379268 o DCG-IV. Estos datos proporcionan evidencias para otra estrategia terapéutica novedosa adicional para tratar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

Se han descrito varios compuestos como moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Los documentos WO2010/130424, WO2010/130423, WO2010/130422 y WO2012/062750, WO2012/062751 y WO2012/062759, publicados el 18 de noviembre de 2010 y el 18 de mayo de 2012, respectivamente, describen derivados de 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina como moduladores alostéricos positivos de mGluR2.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a derivados de 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina de Fórmula (I)



(I)

10 y las formas estereoquímicamente isoméricas de estos, donde

R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, (cicloalquil C₃₋₈)(alquilo C₁₋₃) y (alquiloxi C₁₋₃)(alquilo C₁₋₃);

15 y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

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

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

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

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

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

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

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

R¹ es (cicloalquil C₃₋₈)(alquilo C₁₋₃), (alquiloxi C₁₋₃)(alquilo C₁₋₃) y alquilo C₁₋₃;

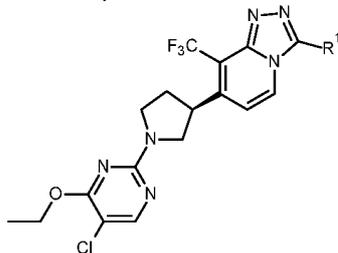
45 y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

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

50 R¹ es (ciclopropil)metilo o (etiloxi)metilo;

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

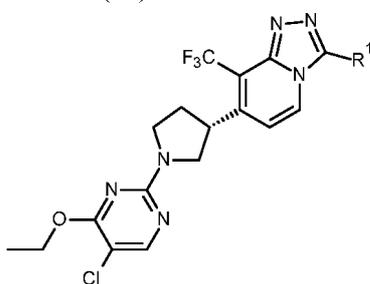
En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), según se definen en la presente, que tienen la Fórmula (Ia)



(Ia)

5 donde R¹ es como se define en la Fórmula (I) de la presente, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

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



(Ib)

10 donde R¹ es como se define en la Fórmula (I) de la presente, y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

Se pueden seleccionar compuestos particulares a partir del grupo siguiente:

- 15 7-[1-(5-cloro-4-etoxipirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 7-[(3^{*R})-1-(5-cloro-4-etoxipirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 7-[(3^{*S})-1-(5-cloro-4-etoxipirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 7-[1-(5-cloro-4-etoxipirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-(etoximetil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 20 7-[(3^{*R})-1-(5-cloro-4-etoxipirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-(etoximetil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 7-[(3^{*S})-1-(5-cloro-4-etoxipirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-(etoximetil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina.

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

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

Definiciones

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

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

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

45 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utiliza en la presente, se refiere a una cantidad de compuesto o agente farmacéutico activo que estimula la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular,

animal o humano, la cual un investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario desea obtener, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se esté tratando.

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

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

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

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

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

30 Las expresiones "estereoisómeros", "formas estereoisoméricas" o "formas estereoquímicamente isoméricas" anteriormente o en lo sucesivo en la presente se utilizan indistintamente. La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, ya sea como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

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

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

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

En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se mencione en relación con un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), comprenderá todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, ya sean de origen natural o producidos de forma sintética, con abundancia natural o en una forma enriquecida isotópicamente.

Los compuestos radiomarcados de Fórmula (I) pueden comprender un isótopo radioactivo seleccionado del grupo constituido por ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferentemente, el isótopo radioactivo se selecciona del grupo constituido por ^3H , ^{11}C y ^{18}F .

Preparación

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

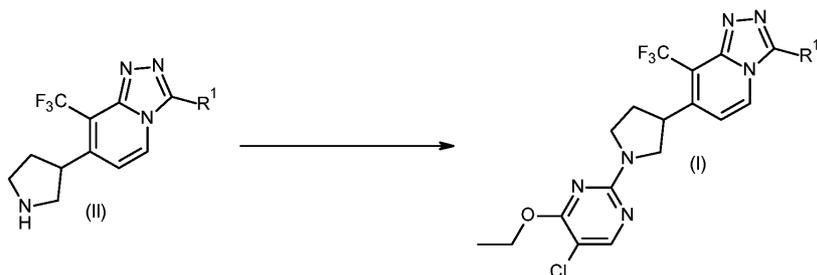
Los compuestos de Fórmula (I) se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar uno del otro siguiendo los procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de Fórmula (I) se pueden convertir en las formas salinas diastereoméricas correspondientes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

A. Preparación de los compuestos finales

Procedimiento experimental 1

Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (II) con 2,5-dicloro-4-etoxipirimidina en presencia de fluoruro de cesio, una base tal como DIPEA y en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DMSO durante un periodo de tiempo adecuado que permita que se complete la reacción tal como, por ejemplo, 2 h a una temperatura comprendida entre 80 y 100 °C, tal como 90 °C. En el esquema de reacción 1, R¹ es como se define en la Fórmula (I).

Esquema de reacción 1

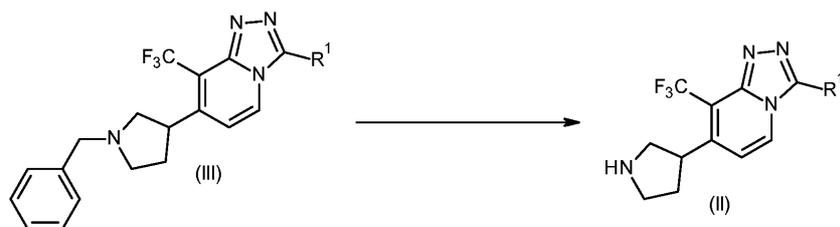


B. Preparación de los intermedios

5 Procedimiento experimental 2

Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (II) se pueden preparar escindiendo el grupo protector de tipo bencilo en el anillo de pirrolidina en el compuesto intermedio de Fórmula (III), de acuerdo con condiciones conocidas por el experto tales como, por ejemplo, sometiendo un intermedio de Fórmula (III) a una reacción con cloroformiato de 1-cloroetilo en presencia de DIPEA en DCM durante un periodo de tiempo adecuado que permita que se complete la reacción tal como unos minutos a ta. En el esquema de reacción 2, R¹ se define como en la Fórmula (I).

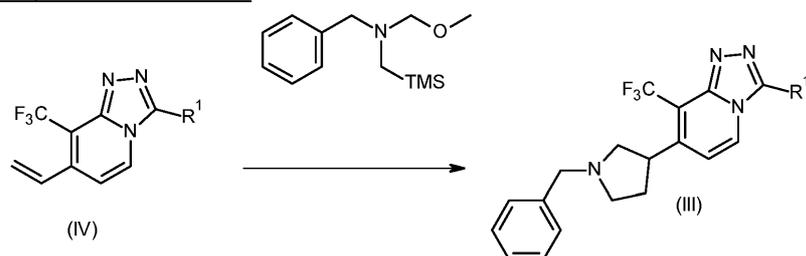
15 Esquema de reacción 2



Procedimiento experimental 3

20 Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (III) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula (IV) con N-metoximetil-N-(trimetilsililmetil)bencilamina en presencia de un ácido tal como TFA y en un disolvente adecuado tal como DCM durante un periodo de tiempo que permita que se complete la reacción tal como 1 h a ta. En el esquema de reacción 2, R¹ es como se define en la Fórmula (I).

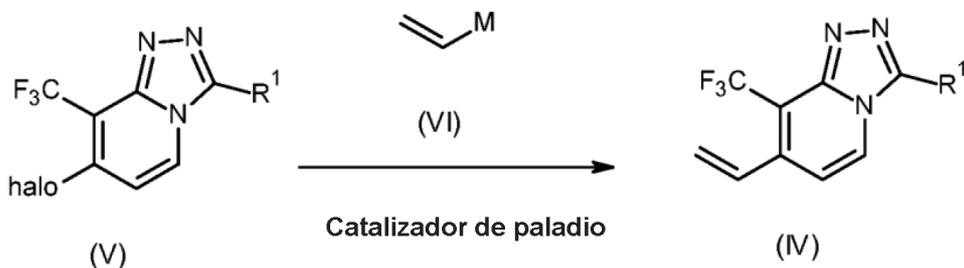
25 Esquema de reacción 3



Procedimiento experimental 4

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

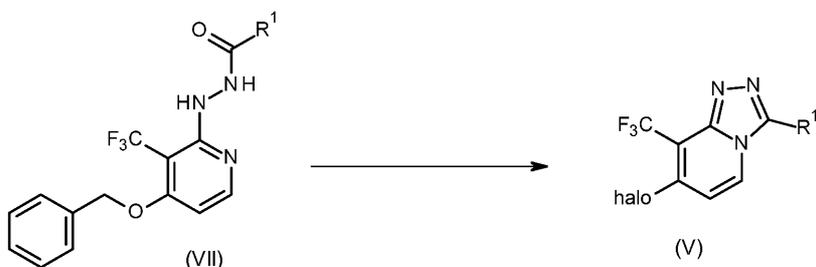
Esquema de reacción 4



Procedimiento experimental 5

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

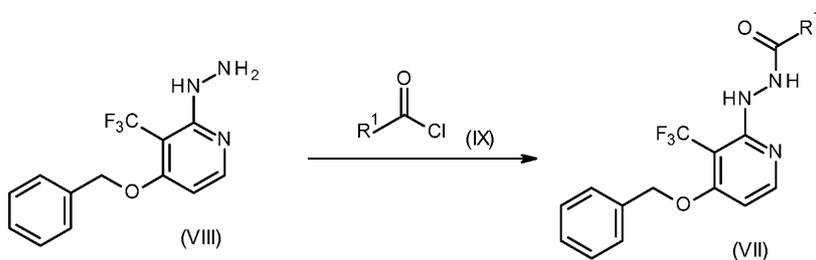
Esquema de reacción 5



15 Procedimiento experimental 6

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

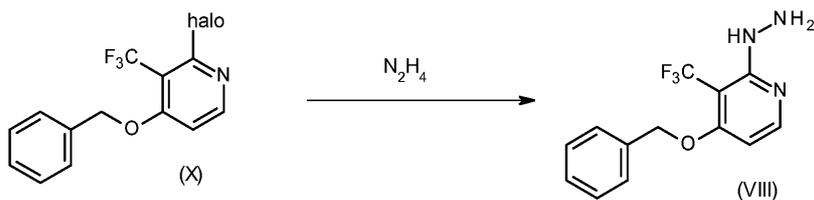
25 Esquema de reacción 6



30 Procedimiento experimental 7

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

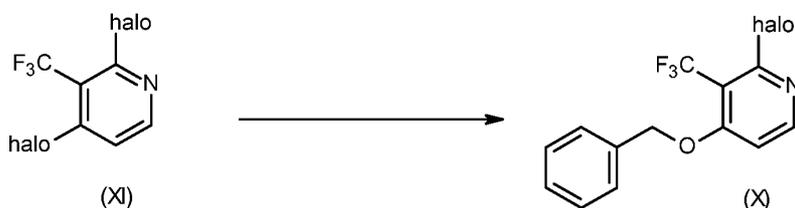
Esquema de reacción 7



Procedimiento experimental 8

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

Esquema de reacción 8



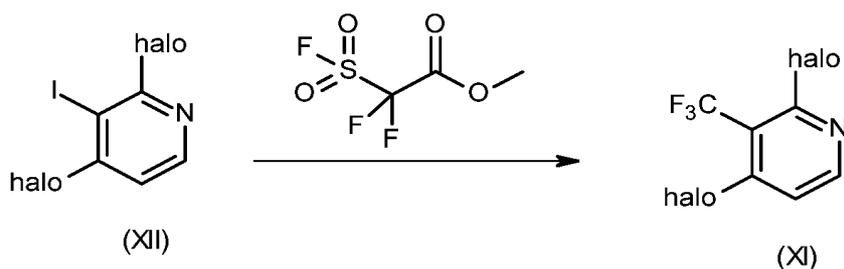
15

Procedimiento experimental 9

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

25

Esquema de reacción 9



30

Procedimiento experimental 10

35 Los compuestos intermedios de Fórmula (XII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XIII) con una base fuerte tal como, por ejemplo, n-butillitio y con un tratamiento posterior con un agente yodante tal como, por ejemplo, yodo. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte a la reacción adecuado tal como, por ejemplo, THF a una temperatura baja tal como, por ejemplo, -78 °C durante un periodo de tiempo que permita que se complete la reacción tal como, por ejemplo, 2 h. En el esquema de reacción (10), halo puede ser cloro, bromo o yodo.

Esquema de reacción 10



El material de partida de acuerdo con la Fórmula (XIII) se puede adquirir de proveedores comerciales o se puede preparar de acuerdo con procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

Farmacología

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

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

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

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

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

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

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

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

trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato en un mamífero, incluido un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o propiciado por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos positivos de mGluR2.

5 En particular, los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato incluyen una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como, por ejemplo, deficiencias cerebrales tras un injerto y una operación de baipás cardíaco, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneal, hipoxia perinatal, paro cardíaco, lesión neuronal hipoglicémica, demencia (incluida la demencia inducida por el SIDA), enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos, espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad muscular, que incluyen temblores, epilepsia, convulsiones, migraña (incluido el dolor de cabeza provocado por la migraña), incontinencia urinaria, dependencia/abuso de sustancias, síndrome de abstinencia de sustancias (incluidas sustancias tales como, por ejemplo, opiáceos, nicotina, productos de tabaco, alcohol, bebdiazepinas, cocaína, sedantes, productos hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (que incluye el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno obsesivo-compulsivo), trastornos del estado de ánimo (que incluyen depresión, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, manía, trastornos bipolares tales como la manía bipolar), trastorno de estrés postraumático, neuralgia trigeminal, pérdida de la audición, tinnitus, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, dolor (incluidos los estados crónicos y agudos, el dolor grave, el dolor intratable, el dolor neuropático y el dolor postraumático), discinesia tardía, trastornos del sueño (incluida la narcolepsia), trastorno de hiperactividad/déficit de atención y trastorno de la conducta.

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

En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de ansiedad, seleccionado del grupo constituido por agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), depresión y ansiedad mixtas, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático (TEPT), fobia social y otras fobias. Un trastorno de ansiedad adicional es el ataque de pánico.

En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno psicótico seleccionado del grupo constituido por esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico inducido por sustancias; más concretamente, síntomas negativos o síntomas residuales de la esquizofrenia. Tales trastornos manifiestan psicosis como síntoma principal. Por consiguiente, la invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), las formas estereoisoméricas y los tautómeros de este y los solvatos y las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, para su uso en el tratamiento, la prevención, la mejora, el control o la reducción de la psicosis.

En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la personalidad seleccionado del grupo constituido por un trastorno de la personalidad obsesivo-compulsivo, un trastorno de la personalidad límite y un trastorno esquizotípico, esquizoide.

En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con sustancias o el abuso de estas seleccionado del grupo constituido por el abuso del alcohol, la adicción al alcohol, la dependencia del alcohol, la abstinencia del alcohol, delirium trémens debido al alcohol, un trastorno psicótico inducido por el alcohol, la adicción a las anfetaminas, la dependencia de las anfetaminas, el síndrome de abstinencia de las anfetaminas, la adicción a la cocaína, la dependencia de la cocaína, el síndrome de abstinencia de la cocaína, la adicción a la nicotina, la dependencia de la nicotina, el síndrome de abstinencia de la nicotina, la dependencia de opioides y el síndrome de abstinencia de opioides. El tratamiento o la prevención de los trastornos relacionados con sustancias o el abuso de estas mencionados en la presente puede implicar la prevención de la recaída de estos.

En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la alimentación seleccionado del grupo constituido por la anorexia nerviosa y la bulimia nerviosa.

En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno del estado de ánimo seleccionado del grupo constituido por trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, depresión bipolar y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias.

En particular, el trastorno del sistema nervioso central es la migraña.

En particular, el trastorno del sistema nervioso central es epilepsia o un trastorno convulsivo seleccionado del grupo constituido por epilepsia no convulsiva generalizada, epilepsia convulsiva generalizada, estado epiléptico de tipo

pequeño mal, estado epiléptico de tipo gran mal, epilepsia parcial con o sin pérdida del conocimiento, espasmos infantiles, epilepsia parcial continua y otras formas de epilepsia. Otros trastornos englobados en la epilepsia o el trastorno convulsivo incluyen cualquier trastorno en el cual un sujeto (preferentemente un adulto, niño o bebé humano) experimente una o más convulsiones y/o temblores. Los ejemplos adecuados incluyen, sin carácter limitante, epilepsia (que incluye, sin carácter limitante, epilepsias relacionadas con la localización, epilepsias generalizadas, epilepsias con convulsiones tanto generalizadas como locales y similares), convulsiones de inicio parcial con o sin generalización, convulsiones mioclónicas, convulsiones tonico-clónicas generalizadas primarias, en particular en pacientes con epilepsia generalizada idiopática, convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut, convulsiones como una complicación de una enfermedad o afección (tales como las convulsiones asociadas con una encefalopatía, fenilcetonuria, enfermedad de Gaucher juvenil, epilepsia mioclónica progresiva de Lundborg, accidente cerebrovascular, traumatismo craneal, estrés, cambios hormonales, uso o síndrome de abstinencia de drogas, uso o síndrome de abstinencia del alcohol, privación de sueño, fiebre, infección y similares) estados epilépticos (convulsivos o no convulsivos), temblor esencial, síndrome del miembro inquieto y similares. Preferentemente, el trastorno se selecciona entre epilepsia (independientemente del tipo, causa subyacente u origen), temblor esencial o síndrome del miembro inquieto. Más preferentemente, el trastorno es epilepsia (independientemente del tipo, causa subyacente u origen) o temblor esencial. En particular, el trastorno es epilepsia refractaria, también denominada epilepsia resistente a la terapia o al tratamiento. Este término se utiliza a menudo cuando el tratamiento de los pacientes con tres o más fármacos antiepilépticos (FAE) ha fracasado. La epilepsia refractaria también incluye la epilepsia parcial refractaria y la epilepsia generalizada refractaria (incluida la idiopática o sintomática).

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

En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno autístico seleccionado entre autismo y trastornos de espectro autista tales como el síndrome de Asperger.

En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo seleccionado del grupo constituido por delirio, delirio persistente inducido por sustancias, demencia, demencia debida a la enfermedad del VIH, demencia debida a la enfermedad de Huntington, demencia debida a la enfermedad de Parkinson, demencia de tipo alzheimer, síntomas de demencia psicológicos y de comportamiento, demencia persistente inducida por sustancias y deterioro cognitivo leve.

Los ejemplos particulares de los síntomas de demencia psicológicos y de comportamiento (SDPC) incluyen, sin carácter limitante, agresión, agitación y psicosis.

En particular, el trastorno del sistema nervioso central se selecciona del grupo constituido por esquizofrenia, síntomas de demencia psicológicos y de comportamiento, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, depresión bipolar, ansiedad, depresión, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés posttraumático, manía bipolar, epilepsia, trastorno de hiperactividad/déficit de atención, abuso de sustancias, y depresión y ansiedad mixtas.

En particular, el trastorno del sistema nervioso central se selecciona del grupo constituido por esquizofrenia, epilepsia, trastorno obsesivo-compulsivo, adicción al alcohol, adicción a la cocaína, adicción a la nicotina, trastorno de la personalidad límite, trastorno bipolar, síntomas de demencia psicológicos y de comportamiento, síndrome de Asperger, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, ansiedad, depresión, trastorno de ansiedad generalizada, y depresión y ansiedad mixtas.

En particular, el trastorno del sistema nervioso central se selecciona del grupo constituido por esquizofrenia (en particular, síntomas negativos o síntomas residuales de esta), trastorno de ansiedad generalizada, trastorno bipolar (I o II), migraña, síntomas de demencia psicológicos y de comportamiento, epilepsia o trastornos convulsivos, trastorno de pánico, depresión y ansiedad mixtas y agorafobia.

En particular, el trastorno del sistema nervioso central se selecciona del grupo constituido por esquizofrenia (en particular, síntomas negativos o síntomas residuales de esta), trastorno de ansiedad generalizada, trastorno bipolar (I o II), migraña, epilepsia, trastorno de pánico, depresión y ansiedad mixtas y agorafobia. Entre los trastornos mencionados anteriormente, es de particular importancia el tratamiento de la psicosis, esquizofrenia, síntomas de demencia psicológicos y de comportamiento, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, depresión bipolar, ansiedad, depresión, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés posttraumático, manía bipolar, abuso de sustancias y depresión y ansiedad mixtas.

Entre los trastornos mencionados anteriormente, es de particular importancia el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, trastorno bipolar (I o II), epilepsia, trastorno de pánico y agorafobia.

Entre los trastornos mencionados anteriormente, es de particular importancia el tratamiento de la ansiedad, esquizofrenia, migraña, depresión y epilepsia.

Entre los trastornos mencionados anteriormente, es de particular importancia el tratamiento de la ansiedad y la epilepsia.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

También se describe un método para la prevención y/o tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención a un paciente que lo necesite.

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

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

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

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

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

Composiciones farmacéuticas

La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar enfermedades en las que la modulación del receptor mGlu2 es beneficiosa, tales como los trastornos descritos en la presente. Aunque es posible

5 administrar el principio activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, en particular un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable de este, un solvato de este, o un tautómero o una forma estereoquímicamente isomérica de este. El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de que sea compatible con los demás ingredientes de la composición y no sea nocivo para los receptores de este.

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

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

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

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

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

65 La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de Fórmula (I) utilizado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, el alcance del trastorno y el estado físico general del paciente particular, así como también de otra medicación que el

individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención.

5 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá entre un 0.05 y un 99% en peso, preferentemente entre un 0.1 y un 70% en peso, más preferentemente entre un 0.1 y un 50% en peso del principio activo, y entre un 1 y un 99.95% en peso, preferentemente entre un 30 y un 99.9% en peso, más preferentemente entre un 50 y un 99.9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, estando todos los porcentajes basados en el peso total de la composición.

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

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

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

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

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

Química

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

En la presente, "ac." significa acuoso; "BEH" híbrido con puente de etilsiloxano/sílice; "CSH" híbrido de superficie con carga; "DAD" detector de haz de diodos; "DCM" significa diclorometano; "DIPEA" significa N,N-diisopropiletilamina; "DMF" significa N,N-dimetilformamida; "DMSO" significa sulfóxido de dimetilo; "Et₂O" significa éter dietílico; "EtOAc" significa acetato de etilo; "h" significa horas; "HPLC" significa cromatografía líquida de alta resolución; "iPr" significa isopropilo; "l" o "L" significa litro; "LCMS" significa cromatografía líquida espectrometría de masas; "MeOH" significa metanol; "min" significa minuto(s); "pf" significa punto de fusión; "MSD" significa detector selectivo de masas; "Pd(PPh₃)₄" significa tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0); "RP" significa fase inversa; "t.a." o "T.A" significa temperatura ambiente; "s" significa segundos; "sat." significa saturado/a; "SFC" significa cromatografía de fluidos supercríticos; "sol." significa solución; "SQD" significa detector de cuadrupolo único; "TFA" significa ácido trifluoroacético; "THF" significa tetrahidrofurano; "UPLC" significa cromatografía líquida de ultraresolución.

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

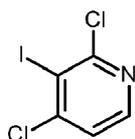
La cromatografía de capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas de gel de sílice 60 F254 (Merck) utilizando disolventes de grado reactivo. La cromatografía en columna abierta se realizó sobre gel de sílice, con un tamaño de partícula de 60 Å y una malla = 230-400 (Merck) utilizando técnicas estándar. La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

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

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

Preparación de los intermedios

Intermedio 1 (I-1)



A una solución de 2,4-dicloropiridina (5.2 g, 35.137 mmol) y diisopropilamina (3.911 g, 38.651 mmol) en THF anhidro (40 ml) enfriada a -78 °C en atmósfera de nitrógeno, se añadió *n*-butillitio (24.157 ml, 38.651 mmol, 1.6 M en hexanos) gota a gota. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 45 min y a continuación se añadió gota a gota una solución de yodo (9.81 g, 38.651 mmol) en THF anhidro (20 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h, se permitió que se calentara hasta ta, se diluyó con EtOAc y se desactivó con NH₄Cl (solución acuosa sat.) y Na₂S₂O₃ (solución acuosa sat.). La fase orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ (solución acuosa sat.), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; heptano/DCM hasta un 20% como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar I-1 (7.8 g, 81%).

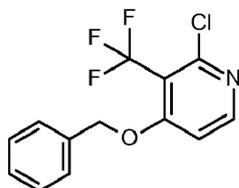
Intermedio 2 (I-2)



A una mezcla de I-1 (2 g, 7.302 mmol) en DMF (50 mL), se añadió el éster metílico del ácido fluorosulfonildifluoroacético ([CAS 680-15-9], 1.858 mL, 14.605 mmol) y yoduro de cobre (I) (2.796 g, 14.605 mmol).

La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 100 °C durante 5 h. Después de enfriarla, se evaporó el disolvente al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar **I-2** (1.5 g, 95%).

5 Intermedio 3 (I-3)



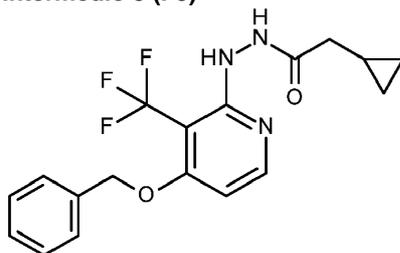
10 A una suspensión de NaH (0.487 g, 12.732 mmol, al 60% en aceite mineral) en DMF (50 mL) enfriada a 0 °C, se añadió alcohol bencílico (1.262 mL, 12.2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 min, a continuación se añadió **I-2** (2.5 g, 11.575 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó gradualmente hasta ta y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente de heptano/DCM como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar **I-3** (1.1 g, 33%).

Intermedio 4 (I-4)



20 A una suspensión de **I-3** (1.09 g, 3.789 mmol) en 1,4-dioxano (9 mL), se añadió hidrazina monohidratada (3.676 mL, 75.78 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 160 °C con irradiación de microondas durante 30 min. Después de enfriar, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo obtenido de este modo se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO₃ (solución acuosa sat.). La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para proporcionar **I-4** (0.890 g, 83%) como un sólido blanco.

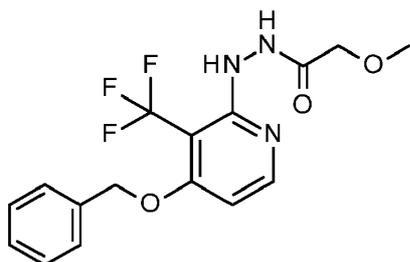
Intermedio 5 (I-5)



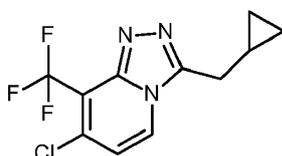
30 A una solución de **I-4** (0.890 g, 3.142 mmol) en DCM anhidro (3 mL), se añadió Et₃N (0.653 mL, 4.713 mmol) y cloruro de ciclopropilacetilo ([CAS 543222-65-5], 0.373 g, 3.142 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 20 min. La mezcla resultante se concentró a continuación al vacío para proporcionar **I-5** (1.1 g, 96%).

Intermedio 6 (I-6)

35 De forma análoga a la síntesis de **I-5**, también se sintetizó el siguiente intermedio:

**I-6**

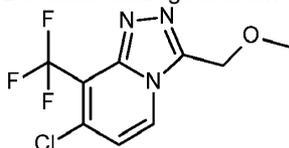
5 Adición realizada a 0 °C, mezcla agitada a ta durante 16 h; material de partida: **I-4** (8 g), reactivo: cloruro de 2-metoxiacetil (3.807 g), se obtuvo **I-6** (11.219 g, 97%) como un aceite que precipitó al dejarlo reposar.

Intermedio 7 (I-7)

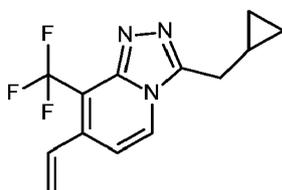
10 Se calentó **I-5** (1.14 g, 1.872 mmol) y oxicluro de fósforo (V) (0.349 g, 3.744 mmol) en CH₃CN (10 mL) a 150 °C con irradiación de microondas durante 10 min. Después de enfriar, la mezcla de reacción resultante se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ (solución acuosa sat.), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/solución 7M de NH₃ en MeOH hasta un 20% como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar **I-7** (0.261 g, 51%) como un sólido blanco.

Intermedio 8 (I-8)

20 De forma análoga a la síntesis de **I-7**, también se sintetizó el siguiente intermedio:

**I-8**

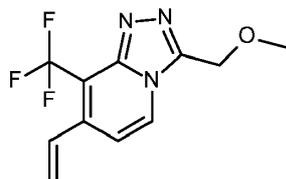
Reacción realizada en 3 lotes; material de partida: **I-6** (4.7 g), se obtuvo **I-8** (2.11 g, 59%) como un sólido blanco.

Intermedio 9 (I-9)

30 Una suspensión de **I-7** (1.65 g, 5.986 mmol), éster pinacólico del ácido vinilborónico (1.218 mL, 7.183 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.346, 0.3 mmol) y NaHCO₃ (solución acuosa sat., 12.5 mL) en 1,4-dioxano (64.5 mL) se calentó a 150 °C con irradiación de microondas durante 13 min. Después de enfriar, la mezcla de reacción resultante se diluyó con EtOAc/agua y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas. El filtrado se lavó con agua y NaCl (solución acuosa sat.) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna (gel de sílice; DCM/EtOAc desde 100/0 hasta 60/40 como eluyente). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar **I-9** (1.34 g, 83.7%).

Intermedio 10 (I-10)

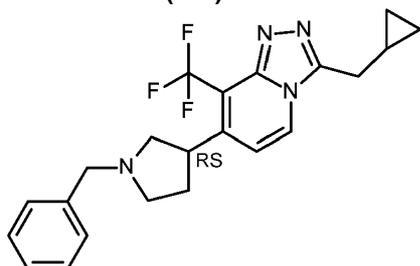
De forma análoga a la síntesis de **I-9**, también se sintetizó el siguiente intermedio:



I-10

- 5 Material de partida: **I-8** (4.91 g), se obtuvo **I-10** (3.65 g, 79%) como un sólido blanco.

Intermedio 11 (I-11)

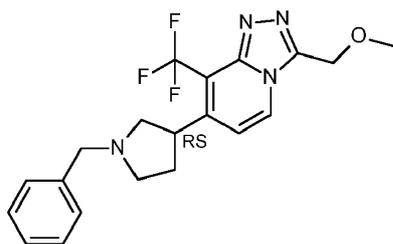


- 10 Se añadió TFA (57.269 μ L, 0.748 mmol) a una solución de **I-9** (2000 mg, 7.484 mmol) en DCM (150 mL) a ta, a continuación se añadió gota a gota N-metoximetil-N-(trimetilsililmetil)bencilamina ([CAS 93102-05-7], 5.744 mL, 22.451 mmol) y la solución resultante se agitó durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de NaHCO_3 (10%). La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (sílice; MeOH en DCM de 0/100 a 3/97). Las
- 15 fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para obtener un aceite de color amarillo pálido, el cual se lavó disgregándolo con éter diisopropílico para obtener **I-11** (1.42 g, 47%) como un sólido blanco. LCMS: t_R 2.29 min, m/z 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 459 $[\text{M}+\text{CH}_3\text{COO}]^-$ (método 1). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.27 - 0.41 (m, 2 H) 0.49 - 0.63 (m, 2 H) 1.17 - 1.33 (m, 1 H) 1.76 - 1.89 (m, 1 H) 2.31 - 2.43 (m, 1 H) 2.48 (c, $J=8.1$ Hz, 1 H) 2.68 - 2.77 (m, 1 H) 2.81 (dd, $J=9.9, 3.9$ Hz, 1 H) 3.01 (td, $J=8.3, 2.8$ Hz, 1 H) 3.10 (d, $J=6.9$ Hz, 2 H) 3.64 - 3.79 (m, 2 H) 3.79 - 3.91 (m, 1 H) 7.28 - 7.34 (m, 1 H) 7.35 - 7.46 (m, 5 H) 8.75 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H).
- 20

Intermedio 12 (I-12)

De forma análoga a la síntesis de **I-11**, también se sintetizó el siguiente intermedio:

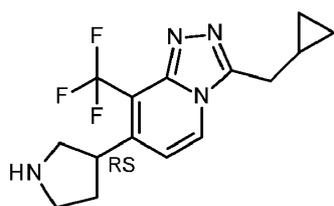
25



I-12

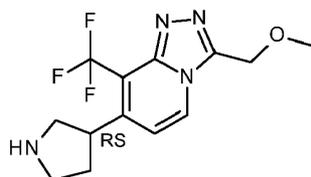
- Material de partida: **I-10** (2.87 g), se obtuvo **I-12** (1.5 g, 35%) como un sólido blanco. LCMS: t_R 2.28 min, m/z 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 463 $[\text{M}+\text{CH}_3\text{COO}]^-$ (método 1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.21 (t, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.74 - 1.89 (m, 1 H) 2.35 - 2.50 (m, 2 H) 2.68 (dd, $J=9.7$ Hz, 1 H) 2.86 (dd, $J=10.2, 2.8$ Hz, 1 H) 3.02 - 3.15 (m, 1 H) 3.55 (c, $J=6.9$ Hz, 2 H) 3.63 (d, $J=12.9$ Hz, 1 H) 3.75 (d, $J=12.7$ Hz, 1 H) 3.86 - 4.02 (m, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 7.24 - 7.30 (m, 1 H) 7.31 - 7.40 (m, 4 H) 7.46 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H) 8.33 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H).
- 30

Intermedio 13 (I-13)



Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo ([CAS 50893-53-3], 168.407 μ L, 1.561 mmol) a una solución agitada de **I-11** (250 mg, 0.624 mmol) y DIPEA (376.546 μ L, 2.185 mmol) en DCM (5 mL) y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. A continuación, se añadió una solución saturada de NaHCO_3 y la mezcla se agitó a TA durante 5 min. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (5 mL) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. A continuación, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, NH_3 7N en MeOH en DCM, de 0/100 a 4/96). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para proporcionar **I-13** (155 mg, 80%) como un sólido marronoso. LCMS: t_R 0.62 min, m/z 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (método 2). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.26 - 0.42 (m, 2 H) 0.55 - 0.70 (m, 2 H) 1.10 - 1.24 (m, 1 H) 1.82 (dc, $J=13.4$, 7.6 Hz, 1 H) 2.27 - 2.41 (m, 1 H) 2.95 (dd, $J=11.1$, 6.2 Hz, 1 H) 3.09 (d, $J=6.7$ Hz, 2 H) 3.13 (dt, $J=10.6$, 7.4 Hz, 1 H) 3.23 (dc, $J=10.6$, 4.2 Hz, 1 H) 3.39 (dd, $J=11.1$, 8.1 Hz, 1 H) 3.83 (quint. a, $J=7.6$, 7.6, 7.6, 7.6 Hz, 1 H) 7.06 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H) 8.06 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H).

15 Intermedio 14 (I-14)

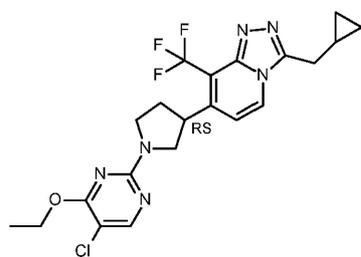


Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo ([CAS 50893-53-3], 1.014 mL, 9.396 mmol) a una solución agitada de **I-12** (1.52 g, 3.758 mmol) y DIPEA (2.267 mL, 13.154 mmol) en MeOH (30.1 mL, 743.06 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. A continuación, se añadió una solución saturada de NaHCO_3 y la mezcla se agitó a TA durante 5 min. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y la mezcla se agitó a TA durante 48 h. A continuación, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, NH_3 7N en MeOH en CH_2Cl_2 , de 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para proporcionar **I-14** (700 mg, 59%) como un sólido marronoso. LCMS: t_R 0.36 min, m/z 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (método 3). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.21 (t, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.79 - 1.92 (m, 1 H) 2.28 - 2.43 (m, 1 H) 2.99 (dd, $J=11.1$, 6.2 Hz, 1 H) 3.15 (dt, $J=10.4$, 7.4 Hz, 1 H) 3.27 (dc, $J=10.6$, 4.2 Hz, 1 H) 3.42 (dd, $J=11.1$, 8.3 Hz, 1 H) 3.56 (c, $J=6.9$ Hz, 2 H) 3.85 (quint. a, $J=8.1$, 8.1, 8.1, 8.1 Hz, 1 H) 5.06 (s, 2 H) 7.12 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H) 8.35 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H).

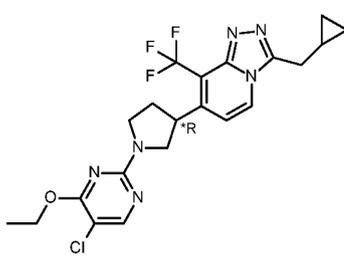
Síntesis de los compuestos finales

Ejemplo 1

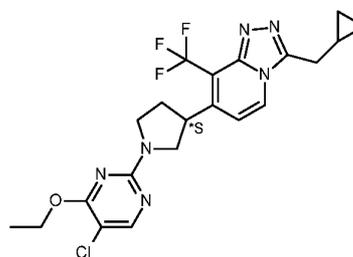
Síntesis de los compuestos 1, 1a y 1b (Comp. n.º 1, Comp. n.º 1a y Comp. n.º 1b)



Comp. n.º 1



Comp. n.º 2



Comp. n.º 3

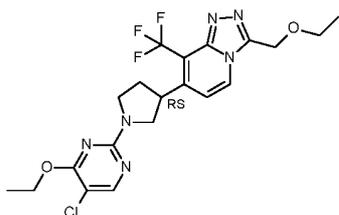
Una mezcla de 2,5-dicloro-4-etoxipirimidina ([CAS 1351762-11-2], 376.88 mg, 1.952 mmol), **I-13** (792 mg, 2.169 mmol - obtenido de la combinación de dos lotes) y fluoruro de cesio (988.599 mg, 6.508 mmol), DIPEA (373.84 μ L, 2.169 mmol) en DMSO (15 mL) se calentó a 90 °C durante 2 h. A continuación, la mezcla se diluyó con una solución saturada de NaCl y se extrajo con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con una solución saturada de NaCl , se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (sílice; NH_3 7N en MeOH en DCM de 0/100 a 2/98). Las fracciones deseadas se

recogieron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante RP HPLC (fase estacionaria: C18 XBridge 30 x 100 mm 5 µm; fase móvil: gradiente desde un 60% de una solución de NH₄CO₃H/NH₄OH de pH 9 al 0.1%/en agua, 40% de CH₃CN hasta un 43% de una solución de NH₄CO₃H/NH₄OH de pH 9 al 0.1%/en agua, 57% de CH₃CN). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para proporcionar el **Comp. n.º 1** (652 mg, 64%) como una espuma de color amarillo claro.

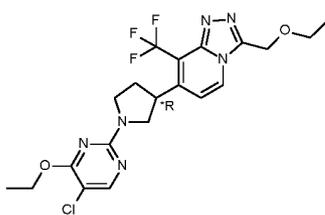
Se llevó a cabo una purificación mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak AD-H 5µm 250*30mm, fase móvil: 60% de CO₂, 40% de iPrOH) para proporcionar el **Comp. n.º 1a** (262 mg, 26%) y el **Comp. n.º 1b** (243 mg, 24%).

10 **Ejemplo 2**

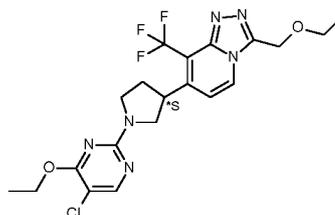
De forma análoga a la síntesis de los compuestos **1**, **1a** y **1b**, también se sintetizaron los siguientes compuestos:



15 **Comp. n.º 2**



Comp. n.º 2a



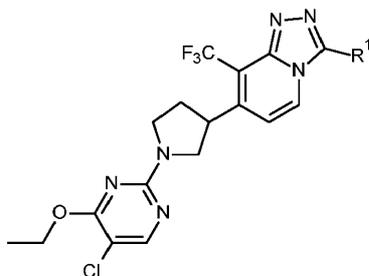
Comp. n.º 2b

Material de partida: **I-14** (700 mg)

Condiciones de SFC quiral para el **Comp. n.º 2** (500 mg después de lavarlo disgregándolo con éter diisopropílico): fase estacionaria: Chiralpak AD-H 5µm 250*30mm, fase móvil: 75% de CO₂, 25% de iPrOH (0.3% de iPrNH₂) para proporcionar 227 mg (22%) del **Comp. n.º 2a** y 223 mg (22%) del **Comp. n.º 2b**.

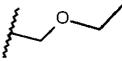
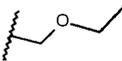
La siguiente Tabla 1 muestra los compuestos de Fórmula (I) que se prepararon por analogía a los ejemplos anteriores (Exp. n.º).

25 **Tabla 1.** Ejemplos de compuestos de acuerdo con la Fórmula (I).
indica que el procedimiento experimental se describe en los ejemplos.



30

Comp. n.º	Exp. n.º	R ¹	Estereoquímica
1	1*		RS
1a	1*		*R
1b	1*		*S
2	2*		RS

Comp. n.º	Exp. n.º	R ¹	Estereoquímica
2a	2*		*R
2b	2*		*S

Parte analítica

Puntos de fusión

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

10 DSC823e (A): para una serie de compuestos, los puntos de fusión (p.f.) se determinaron con un aparato DSC823e (Mettler-Toledo). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10 °C/minuto. La temperatura máxima fue de 300 °C. Se registraron los valores máximos.

LCMS

15 Procedimiento general

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

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

25 Los compuestos se describen según sus tiempos de retención experimentales (t_R) e iones. Si no se especifica de otro modo en la tabla de datos, el ión molecular descrito corresponde a $[M+H]^+$ (molécula protonada) y/o $[M-H]^-$ (molécula desprotonada). En el caso de que el compuesto no se pueda ionizar directamente, se especifica el tipo de aducto (es decir, $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, $[M+CH_3COO]^-$, etc.). Para moléculas con múltiples patrones isotópicos (Br, Cl...), el valor indicado es el que se obtiene para la masa isotópica más baja. Todos los resultados se obtuvieron con las incertidumbres experimentales que se asocian habitualmente con el método utilizado.

35 **Tabla 2.** Método de LC-MS (flujo expresado en mL/min; temperatura de la columna (T) en °C; tiempo de análisis en minutos).

Método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ---- T de la col.	Tiempo de análisis
1	Waters: Acquity® UPLC® - DAD/SQD	Waters: CSH™ C18 (1.7 µm, 2.1 x 50 mm)	A: 95% de CH ₃ COONH ₄ 6.5 mM + 5% de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Desde un 95% de A hasta un 5% de A en 4.6 min, se mantiene durante 0.4 min	1 ----- 50	5

2	Agilent: HP1100- DAD, Waters: SQD	Agilent: Eclipse Plus C18 (3.5 µm, 2.1 x 30 mm)	A: 95% de CH ₃ COONH ₄ 6.5 mM + 5% de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN/CH ₃ O H, 1/1	Un 95% de A que se mantiene durante 0.2 min, hasta un 0% de A en 2.8 min, se mantiene durante 0.15 min, nuevamente hasta un 95% de A en 0.15 min, se mantiene durante 1.7 min	1 ----- 60	5
3	Agilent: HP1100- DAD, Waters: SQD	Agilent: Eclipse Plus C18 (3.5 µm, 2.1 x 30 mm)	A: 95% de CH ₃ COONH ₄ 6.5 mM + 5% de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN/CH ₃ O H, 1/1	Un 95% de A que se mantiene durante 0.2 min, hasta un 0% de A en 0.8 min, se mantiene durante 0.15 min, nuevamente hasta un 95% de A en 0.15 min, se mantiene durante 1.7 min	1 ----- 60	3
4	Waters: Acquity UPLC®- DAD/Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1 x 100 mm)	A: 95% de CH ₃ COONH ₄ 7 mM / 5% de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	un 84.2% de A durante 0.49 min, hasta un 10.5% de A en 2.18 min, se mantiene durante 1.94 min, nuevamente hasta un 84.2% de A en 0.73 min, se mantiene durante 0.73 min.	0.343 ----- 40	6.2

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

Comp. n.º	Pf (°C)	t_R	$[M+H]^+$	Aducto	Método
1	n.d.	3.13	467		2
1a	167.64	2.57	467	525 $[M+CH_3COO]^-$	1
1b	168.29	2.57	467	525 $[M+CH_3COO]^-$	1
2	153.86	2.52	471	469	1
2 ^a	n.d.	3.13	471	529.1 $[M+CH_3COO]^-$	4
2b	n.d.	3.13	471	529.1 $[M+CH_3COO]^-$	4

5

SFC/MS

Procedimiento General

- 10 La medición de SFC se llevó a cabo utilizando un sistema analítico de cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) compuesto por una bomba binaria para el suministro de dióxido de carbono (CO₂) y modificador, un automuestreador, un horno para las columnas con válvula de cambio para calentar la columna desde temperatura ambiente hasta 80 °C y un detector de haz de diodos dotado de una celda de flujo de alta presión que soporta hasta 400 bar. El flujo procedente de la columna se introdujo en un espectrómetro de masas (MS), el cual se configuró con
- 15 una fuente de iones a presión atmosférica. Un experto en la técnica será capaz de fijar los parámetros ajustados (p. ej., rango de barrido, tiempo de permanencia...) para obtener iones que permitan la identificación del peso molecular monoisotópico nominal del compuesto (PM). La adquisición de datos se llevó a cabo con el software adecuado.

Tabla 4. Métodos analíticos de SFC-MS (flujo expresado en mL/min; temperatura de la columna (T) en °C; presión en MPa).

Método	Columna	Fase móvil	Flujo	T	Presión
1	Chiralpak AD 150x4.6mm, 5µm Daicel	CO ₂ /EtOH (0.3% de iPrNH ₂) 70/30	3	35	100
2	Chiralpak AD 150x4.6mm, 5µm Daicel	CO ₂ /EtOH (0.3% de iPrNH ₂) 80/20	3	35	100

- 5 **Tabla 5:** Datos de SFC analítica – t_R significa tiempo de retención (en minutos), [M+H]⁺ significa la masa protonada del compuesto y el método se refiere al método utilizado para el análisis de SFC/MS de los compuestos enantioméricamente puros. La medición se comparó respecto a la mezcla.

Compo N.º	t _R	[M+H] ⁺	% de área UV	Método	Orden de elución de los isómeros*
1a	3.03	467	100	1	A
1b	3.59	467	98.99	1	B
2 ^a	4.68	471	100	2	A
2b	5.27	471	98.55	2	B

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

Rotaciones ópticas

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

- 20 $[\alpha]_{\lambda}^T = (100\alpha) / (l \times c)$: donde l es la longitud del recorrido en dm y c es la concentración en g/100 mL para una muestra a una temperatura T (°C) y una longitud de onda λ (en nm). Si la longitud de onda de la luz utilizada es de 589 nm (la línea D del sodio), entonces podría utilizarse el símbolo D en su lugar. El signo de rotación (+ o -) debería proporcionarse siempre. Cuando se utiliza esta ecuación, la concentración y el disolvente siempre se proporcionan entre paréntesis después de la rotación. La rotación se indica utilizando grados y no se proporcionan unidades de concentración (se asume que son g/100 mL).

Tabla 6: Datos de rotación óptica.

Comp. n.º	αD(°)	Longitud de onda (nm)	Concentración % de p/v	Disolvente	Temp. (°C)
1a	+58.2	589	0.85	DMF	20
1b	-58.0	589	0.85	DMF	20
2a	+62.1	589	0.57	DMF	20
2b	-63.3	589	0.56	DMF	20

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

Tabla 7. RMN

Comp. n.º	¹ H RMN
1	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 0.28 - 0.40 (m, 2 H) 0.57 - 0.70 (m, 2 H) 1.11 - 1.23 (m, 1 H) 1.42 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 2.08 - 2.25 (m, 1 H) 2.42 - 2.55 (m, 1 H) 3.10 (d, J=6.7 Hz, 2 H) 3.62 - 3.74 (m, 2 H) 3.90 (dc, J=11.6, 3.8 Hz, 1 H) 4.00 (dd, J=11.7, 7.7 Hz, 1 H) 4.13 (quint. a, J=7.6 Hz, 1 H) 4.45 (c, J=7.2 Hz, 2 H) 6.89 (d, J=7.4 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.10 (d, J=7.4 Hz, 1 H).
1a	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 0.28 - 0.41 (m, 2 H) 0.56 - 0.70 (m, 2 H) 1.10 - 1.23 (m, 1 H) 1.42 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 2.08 - 2.25 (m, 1 H) 2.42 - 2.54 (m, 1 H) 3.10 (d, J=6.7 Hz, 2 H) 3.62 - 3.75 (m, 2 H) 3.90 (dc, J=11.8, 4.2 Hz, 1 H) 4.00 (dd, J=11.7, 7.7 Hz, 1 H) 4.13 (quint. a, J=7.5 Hz, 1 H) 4.45 (c, J=7.1 Hz, 2 H) 6.90 (d, J=7.4 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.10 (d, J=7.4 Hz, 1 H).
1b	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 0.27 - 0.41 (m, 2 H) 0.56 - 0.70 (m, 2 H) 1.11 - 1.23 (m, 1 H) 1.42 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.08 - 2.25 (m, 1 H) 2.42 - 2.55 (m, 1 H) 3.10 (d, J=6.7 Hz, 2 H) 3.61 - 3.75 (m, 2 H) 3.90 (dc, J=11.6, 3.9 Hz, 1 H) 4.00 (dd, J=11.8, 7.9 Hz, 1 H) 4.13 (quint. a, J=7.4 Hz, 1 H) 4.45 (c, J=7.2 Hz, 2 H) 6.90 (d, J=7.2 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.10 (d, J=7.4 Hz, 1 H).
2	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.21 (t, J=6.9 Hz, 3 H) 1.36 - 1.48 (m, 3 H) 2.11 - 2.24 (m, 1 H) 2.43 - 2.56 (m, 1 H) 3.56 (q, J=6.9 Hz, 2 H) 3.62 - 3.75 (m, 2 H) 3.90 (dc, J=11.8, 4.2 Hz, 1 H) 4.00 (dd, J=11.6, 7.6 Hz, 1 H) 4.14 (quint. a, J=7.4 Hz, 1 H) 4.45 (c, J=7.2 Hz, 2 H) 5.07 (s, 2 H) 6.93 (d, J=7.4 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.39 (d, J=7.4 Hz, 1 H).

Ejemplos farmacológicos

5 A) Farmacología *in vitro*

Los compuestos proporcionados en la presente invención son moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Al parecer estos compuestos potencian las respuestas al glutamato mediante la unión a un sitio alostérico distinto del sitio de unión al glutamato. La respuesta de mGluR2 a una concentración de glutamato aumenta cuando los compuestos de Fórmula (I) están presentes. Cabe esperar que los compuestos de Fórmula (I) ejerzan su efecto sustancialmente sobre mGluR2 en virtud de su capacidad para potenciar la función del receptor. En la Tabla 8 se muestran los efectos de moduladores alostéricos positivos evaluados en mGluR2 utilizando el método de ensayo de unión a [³⁵S]GTPγS descrito a continuación y que es adecuado para la identificación de tales compuestos y más particularmente los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I).

15 Ensayo de unión a [³⁵S]GTPγS

El ensayo de unión a [³⁵S]GTPγS es un ensayo funcional basado en una membrana que se utiliza para estudiar la función del receptor acoplado a la proteína G (GPCR), mediante el cual se mide la incorporación de una forma no hidrolizable de GTP, [³⁵S]GTPγS (guanosina 5'-trifosfato, marcada con ³⁵S que emite radiación gamma). La subunidad α de la proteína G cataliza el intercambio de guanosina 5'-difosfato (GDP) por guanosina trifosfato (GTP) y, cuando el GPCR es activado por un agonista, [³⁵S]GTPγS se incorpora y no se puede escindir para continuar el ciclo de intercambio (Harper (1998) *Current Protocols in Pharmacology* 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.). La cantidad de incorporación de [³⁵S]GTPγS radioactiva es una medición directa de la actividad de la proteína G y, por lo tanto, se puede determinar la actividad del agonista. Se ha demostrado que los receptores mGlu2 se acoplan preferencialmente a la proteína Gαi, un acoplamiento preferencial para este método, y, por lo tanto, este se utiliza de forma extensiva para estudiar la activación de receptores mGlu2 tanto en líneas celulares recombinantes como en tejidos. En la presente describimos el uso del ensayo de unión a [³⁵S]GTPγS utilizando membranas de células transfectadas con el receptor mGlu2 humano y adaptadas según Schaffhauser *et al.* (*Molecular Pharmacology*,

2003, 4:798-810) para la detección de las propiedades de modulación alostérica positiva (PAM) de los compuestos de esta invención.

Preparación de las membranas

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

Ensayo de unión a [³⁵S]GTPγS

La medición de la actividad moduladora alostérica positiva de mGluR2 de los compuestos de prueba se llevó a cabo como se indica a continuación. Se diluyeron los compuestos de prueba y glutamato en tampón de ensayo que contenía ácido HEPES 10 mM, sal de HEPES 10 mM, pH 7.4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 3 mM y GDP 10 μM. Las membranas que contenían el receptor mGlu2 humano se descongelaron en hielo y diluyeron en tampón de ensayo complementado con 14 μg/mL de saponina. Las membranas se preincubaron con compuesto solo o junto con una concentración predefinida (-CE₂₀) de glutamato (ensayo PAM) durante 30 min a 30 °C. Después de la adición de [³⁵S]GTPγS (f.c. 0.1 nM), las mezclas de ensayo se agitaron brevemente y se incubaron adicionalmente para permitir la incorporación de [³⁵S]GTPγS en la activación (30 minutos, 30 °C). Las mezclas de ensayo finales contenían 7 μg de proteína de membrana en ácido HEPES 10 mM, sal de HEPES 10 mM, pH 7.4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 3 mM, GDP 10 μM y 2 μg/mL de saponina. El volumen de reacción total fue de 200 μL. Las reacciones se interrumpieron mediante la filtración rápida a través de placas Unifilter-96 GF/B (Perkin Elmer, Massachusetts, EE. UU.) utilizando un cosechador universal Filtermate de 96 pocillos. Los filtros se lavaron 6 veces con NaH₂PO₄ 10 mM/Na₂HPO₄ 10 mM, pH 7.4, enfriado con hielo. A continuación, los filtros se secaron al aire y se añadieron 40 μL de cóctel de centelleo líquido (Microscint-O) a cada pocillo. Se contó la radiactividad unida a las membranas con un contador de luminiscencia y centelleo para microplacas de Perkin Elmer.

Análisis de datos

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

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

La Tabla 8 a continuación muestra los datos farmacológicos obtenidos para los compuestos de Fórmula (I).

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

Comp. N.º	GTPγS - hmGluR2, PAM, pCE ₅₀	GTPγS - hmGluR2, PAM, E _{máx}
1	8.23	234.35
1a	6.67	148.44
1b	8.42	277.87
2	7.77	344.96
2a	5.68	226.905
2b	8.01	295.62

n.c. significa que no se pudo calcular pCE₅₀

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

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

B) Farmacología *in vivo*

Estudios de anticonvulsión – prueba de 6 Hz en ratones

En un intervalo predefinido tras el tratamiento farmacológico (estándar: 0.5 h), se estimularon ratones individuales con suficiente corriente (32 mA durante 3 s; suministrada a través de electrodos en la córnea) para provocar una convulsión límbica. Las manifestaciones de la convulsión "psicomotriz" fueron descritas por primera vez por Toman (Toman, J.E.P., 1951, "Neuropharmacologic considerations in psychic seizures" *Neurology*, 1, 444-460; Toman, J.E.P., Evertett, G.M., Richards, R.K., 1952, "The search for new drugs against epilepsy" *Tex. Rep. Biol. Med.* 10, 96-104). Hemos dividido los comportamientos en 4 observaciones: 1) aturdimiento o inmovilidad: el ratón puede exhibir inicialmente el aspecto de estar "aturdido". Esto se puede caracterizar por inmovilidad o una carencia de conciencia respecto a su entorno a medida que evoluciona directamente hacia los comportamientos 2 y 3 (clonus de la pata delantera o automatismos faciales). En la mayoría de los casos, en la posición de aturdimiento el ratón se encuentra de pie, pero este también puede caer en su costado durante una convulsión; las extremidades delanteras suelen estar cruzadas y las extremidades traseras están muy separadas. El "aturdimiento" puede estar precedido ocasionalmente por unos segundos en los que el ratón corre con un movimiento rodante. 2) Clonus de la pata delantera o automatismo: normalmente se caracteriza por que el ratón levanta de forma repetida su pata delantera y a continuación la deja caer con fuerza sobre el suelo. Por lo general, esto se repite varias veces, pero se debe repetir al menos dos veces para que se considere que está presente. 3) Automatismo facial: se caracteriza del mejor modo en el ratón por un movimiento de masticar la mandíbula o morder el aire; esto también se debe producir al menos dos veces para que se considere que está presente. 4) Cola elevada o tiesa, la cual debe estar elevada en un ángulo de más de 45 grados para que se considere que está presente. La duración de la convulsión varía desde 5 hasta 75 s; al final de la convulsión, el animal vuelve bastante rápidamente a su comportamiento explorador y de locomoción normal. Cada uno de los cuatro comportamientos mencionados anteriormente se puntuó como ausente (0) o presente (1). Debido a que las ratas de control casi siempre mostraron al menos 3 de los 4 comportamientos, una puntuación de 3 o 4 es una convulsión y se considera que una puntuación de 2 o menos presenta protección.

Tabla 9. Estudios de anticonvulsión – prueba de 6 Hz en ratones. DE₅₀ significa la dosis eficaz mediana; PO significa vía oral; SC significa vía subcutánea.

Comp. n.º	Vía	Puntuación ≤ 2		
		DE ₅₀ (mg/kg)	Límite inferior de DE ₅₀	Límite superior de DE ₅₀
1b	PO	20	8.9	45
	SC	3.79	2.06	6.96
2b	PO	20	8.9	45

Ejemplos de composición teórica

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

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

1. Comprimidos

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

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

2. Suspensión

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

5

3. Inyectable

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

10

4. Pomada

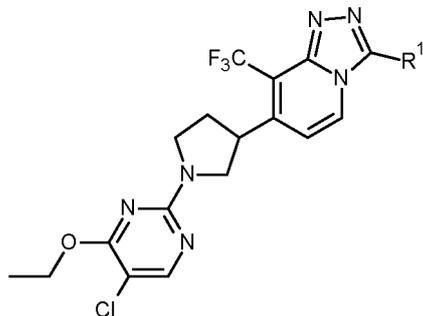
Principio activo	5-1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Petrolato blanco	15 g
Agua	hasta 100 g

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

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



(I)

- 5 o una forma estereoquímicamente isomérica de este, donde
 R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, (cicloalquil C₃₋₈)(alquilo C₁₋₃) y (alquiloxi C₁₋₃)(alquilo C₁₋₃);
 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.
- 10 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una forma estereoisomérica de este, donde
 R¹ es (cicloalquil C₃₋₈)(alquilo C₁₋₃), (alquiloxi C₁₋₃)(alquilo C₁₋₃) y alquilo C₁₋₃;
 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.
- 15 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde
 R¹ es (ciclopropil)metilo o (etiloxi)metilo;
 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.
- 20 4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el compuesto es
 7-[1-(5-cloro-4-etoxipirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 7-[(3^{*}R)-1-(5-cloro-4-etoxipirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 7-[(3^{*}S)-1-(5-cloro-4-etoxipirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-(ciclopropilmetil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 7-[1-(5-cloro-4-etoxipirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-(etoximetil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina;
 7-[(3^{*}R)-1-(5-cloro-4-etoxipirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-(etoximetil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina; o
 25 7-[(3^{*}S)-1-(5-cloro-4-etoxipirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-(etoximetil)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina.
5. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de
 acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una composición farmacéutica de
 acuerdo con la reivindicación 5 para su uso como un medicamento.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una composición farmacéutica de
 acuerdo con la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso
 35 central seleccionado del grupo constituido por trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos seleccionados del grupo
 constituido por esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno esquizofreniforme, trastornos de la personalidad,
 trastornos relacionados con sustancias, trastornos de la alimentación, trastornos del estado de ánimo, migraña,
 epilepsia o trastornos convulsivos, trastornos de la infancia, trastornos cognitivos, neurodegeneración, trastornos
 autísticos, neurotoxicidad e isquemia.
- 40 8. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde los
 trastornos psicóticos se seleccionan del grupo constituido por esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno
 esquizofreniforme;
- 45 los trastornos de ansiedad se seleccionan del grupo constituido por agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada
 (TAG), depresión y ansiedad mixtas, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), trastorno de pánico, ataque de pánico,
 trastorno de estrés postraumático (TEPT), fobia social y otras fobias;
- 50 los trastornos de la personalidad se seleccionan del grupo constituido por un trastorno de la personalidad obsesivo-
 compulsivo, un trastorno de la personalidad limítrofe y un trastorno esquizotípico, esquizoide;
- los trastornos relacionados con sustancias o el abuso de estas se seleccionan del grupo constituido por el abuso del
 alcohol, la adicción al alcohol, la dependencia del alcohol, la abstinencia del alcohol, delirium trémens debido al
 alcohol, un trastorno psicótico inducido por el alcohol, la adicción a las anfetaminas, la dependencia de las

anfetaminas, el síndrome de abstinencia de las anfetaminas, la adicción a la cocaína, la dependencia de la cocaína, el síndrome de abstinencia de la cocaína, la adicción a la nicotina, la dependencia de la nicotina, el síndrome de abstinencia de la nicotina, la dependencia de opioides y el síndrome de abstinencia de opioides;

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

los trastornos del estado de ánimo se seleccionan del grupo constituido por trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, depresión bipolar y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias;

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

15 los trastornos cognitivos se seleccionan del grupo constituido por delirio, delirio persistente inducido por sustancias, demencia, demencia debida a la enfermedad del VIH, demencia debida a la enfermedad de Huntington, demencia debida a la enfermedad de Parkinson, demencia de tipo alzheimer, síntomas de demencia psicológicos y de comportamiento, demencia persistente inducida por sustancias y deterioro cognitivo leve;

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

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado entre

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

65

10. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, donde el trastorno del sistema nervioso central se selecciona del grupo constituido por esquizofrenia (en particular, síntomas negativos o síntomas residuales de esta), trastorno de ansiedad generalizada, trastorno bipolar (I o II), migraña, síntomas de demencia psicológicos y de comportamiento, epilepsia o trastornos convulsivos, trastorno de pánico, depresión y ansiedad mixtas y agorafobia.

5

11. Un producto que comprende

(a) un compuesto según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-4; y

10

(b) un agonista ortostérico de mGluR2,

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

15