

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 379**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.12.2015 PCT/EP2015/078285**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2016 WO16087487**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2015 E 15802148 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 3227295**

54 Título: **Compuestos de 6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona y su uso como moduladores alostéricos negativos de receptores de mGlu2**

30 Prioridad:

03.12.2014 EP 14196082

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

15.10.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**VAN GOOL, MICHIEL, LUC, MARIA;
ALCÁZAR-VACA, MANUEL, JESÚS;
ALONSO-DE DIEGO, SERGIO-ALVAR y
DE LUCAS OLIVARES, ANA, ISABEL**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 727 379 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 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona y su uso como moduladores alostéricos negativos de receptores de mGlu2

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a novedosos derivados de 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona como moduladores alostéricos negativos (NAM) del receptor de glutamato metabotrópico subtipo 2 ("mGluR2"). La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a procesos de preparación de dichos compuestos y composiciones, y a dichos compuestos y composiciones para uso en la prevención o el tratamiento de trastornos en los que participa el subtipo mGluR2 de receptores metabotrópicos.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El sistema glutamatérgico del SNC es uno de los sistemas neurotransmisores que desempeña una función clave en varias funciones del cerebro. Los receptores de glutamato metabotrópico (mGluR) pertenecen a la familia acoplada a la proteína G, y hasta la fecha se han identificado ocho subtipos diferentes, que se distribuyen en diversas regiones del cerebro (Ferraguti & Shigemoto, Cell & Tissue Research, 326:483-504, 2006). Los mGluR participan en la
15 modulación de la transmisión sináptica y la excitabilidad neuronal en el SNC por la unión de glutamato. Esto activa el receptor para comprometer a los componentes de señalización intracelular, que conducen a eventos celulares (Niswender & Conn, Annual Review of Pharmacology & Toxicology 50:295-322, 2010).

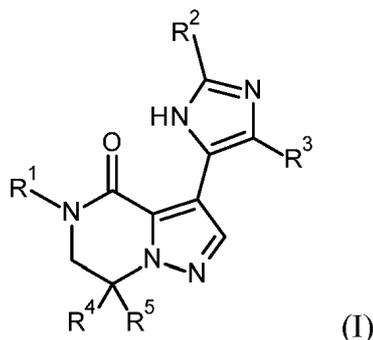
Los mGluR se dividen además en tres subgrupos basándose en sus propiedades farmacológicas y estructurales: grupo I (mGluR1 y mGluR5), grupo II (mGluR2 y mGluR3) y grupo III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8). Se
20 considera que los ligandos del grupo II, de modulación tanto ostostérica como alostérica, son potencialmente útiles en el tratamiento de diversos trastornos neurológicos, que incluyen psicosis, trastornos del estado de ánimo, enfermedad de Alzheimer y deficiencias cognitivas o de la memoria. Esto está de acuerdo con su localización primaria en áreas del cerebro tales como la corteza, el hipocampo y el cuerpo estriado (Ferraguti & Shigemoto, Cell & Tissue Research 326:483-504, 2006). Se informa particularmente que los antagonistas y moduladores alostéricos
25 negativos mantienen las posibilidades del tratamiento de trastornos del estado de ánimo y disfunción cognitiva o de la memoria. Esto se basa en hallazgos con antagonistas de receptores del grupo II y moduladores alostéricos negativos probados en animales de laboratorio sometidos a una variedad de condiciones experimentales consideradas relevantes para estos síndromes clínicos (Goeldner et al., Neuropharmacology 64:337-346, 2013). Los
30 ensayos clínicos se realizan, por ejemplo, con el antagonista de mGluR2/3 decoglutant RO4995819 (F. Hoffmann-La Roche Ltd.) en terapia complementaria en pacientes con trastorno depresivo mayor que tienen respuesta inadecuada al tratamiento antidepressivo en curso (Identificador NCT01457677 de ClinicalTrials.gov, recuperado el 19 de febrero de 2014).

El documento WO 2013066736 (Merck Sharp & Dohme Corp.) describe compuestos de quinolina-carboxamida y de quinolina-carbonitrilo como NAM de mGluR2. El documento WO2013174822 (Domain Therapeutics) describe 4H-
35 pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-onas y 4H-pirrol-[1,2-a]quinazolin-5-onas y la actividad de NAM de mGluR2 *in vitro* de las mismas. El documento WO 2014064028 (F. Hoffman-La Roche AG) desvela una selección de moduladores alostéricos negativos de mGlu2/3 y su posible uso en el tratamiento de trastornos del espectro autista (TEA).

Los receptores del grupo II se localizan principalmente en las terminaciones nerviosas presinápticas donde ejercen un bucle de retroalimentación negativa a la liberación de glutamato en la sinapsis (Kelmendi et al., Primary
40 Psychiatry 13:80-86, 2006). La inhibición funcional de estos receptores por antagonistas o moduladores alostéricos negativos, por tanto, suelta el freno de la liberación de glutamato, dando como resultado la potenciada señalización glutamatérgica. Se cree que este efecto subyace los efectos de tipo antidepressivo y procognitivos observados en especies preclínicas con inhibidores del receptor del grupo II. Además, se ha mostrado que el tratamiento de ratones con antagonistas ostostéricos del grupo II potencia la señalización por factores de crecimiento tales como el factor
45 neurotrófico derivado de cerebro (FNDC) (Koike et al., Behavioural Brain Research 238:48-52, 2013). Puesto que se ha mostrado que FNDC y otros factores de crecimiento están críticamente implicados en mediar en la plasticidad sináptica, es probable que este mecanismo contribuya a tanto las propiedades antidepressivas como procognitivas de estos compuestos. Se considera, por tanto, que la inhibición de mGluR de la familia de receptores del grupo II representa un posible mecanismo terapéutico para trastornos neurológicos, que incluyen depresión y disfunción
50 cognitiva o de la memoria.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona de la fórmula (I)



y sus formas estereoisoméricas y tautómeros, en la que

R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , mono-haloalquilo C_{1-4} , poli-halo-alquilo C_{1-4} , -CN y cicloalquilo C_{3-7} ;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en H; alquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-7} ; -CN; -NR^aR^b; -C(O)NR^cR^d; -C(O)alquilo C_{1-4} ; -alquil C_{1-4} -OH; -alquil C_{1-4} -O-alquilo C_{1-4} ; arilo; Het; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y cicloalquilo C_{3-7} ; en la que

R^a, R^b, R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo C_{1-4} ;

Arilo es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , mono-haloalquilo C_{1-4} y poli-halo-alquilo C_{1-4} ;

Het es (a) un sustituyente heterociclilo aromático de 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} y -NR^eR^f;

o (b) un heterociclilo aromático de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en tiazolilo, oxazolilo, 1H-pirazolilo y 1H-imidazolilo, cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , mono-haloalquilo C_{1-4} y poli-halo-alquilo C_{1-4} ;

R^e y R^f se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , -CN y -O-alquilo C_{1-4} ;

R⁴ se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y -alquil C_{1-4} -O-alquilo C_{1-4} ;

y sus N-óxidos, y las sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos.

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

Además, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) para su uso como un medicamento, y a un compuesto de la fórmula (I) para su uso en el tratamiento o en la prevención de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central seleccionadas de trastornos del estado de ánimo; delirio, demencia, amnesia y otros trastornos cognitivos; trastornos normalmente diagnosticados por primera vez en la lactancia, infancia o adolescencia; trastornos relacionados con sustancias; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos somatoformos; y trastorno del sueño hipersómnico.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I) en combinación con un agente farmacéutico adicional para su uso en el tratamiento o la prevención de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central seleccionadas de trastornos del estado de ánimo; delirio, demencia, amnesia y otros trastornos cognitivos; trastornos normalmente diagnosticados por primera vez en la lactancia, infancia o adolescencia; trastornos relacionados con sustancias; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos somatoformos; y trastorno del sueño hipersómnico.

Además, la invención se refiere a un proceso de preparación de una composición farmacéutica según la invención, caracterizado porque un vehículo farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I).

5 También se divulga un método de tratamiento o prevención de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado de trastornos del estado de ánimo; delirio, demencia, amnesia y otros trastornos cognitivos; trastornos normalmente diagnosticados por primera vez en la lactancia, infancia o adolescencia; trastornos relacionados con sustancias; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos somatoformos; y trastorno del sueño hipersómnico, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica según la invención.

10 La invención también se refiere a un producto que comprende un compuesto de la fórmula (I) y un agente farmacéutico adicional, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central seleccionadas de trastornos del estado de ánimo; delirio, demencia, amnesia y otros trastornos cognitivos; trastornos normalmente diagnosticados por primera vez en la lactancia, infancia o adolescencia; trastornos relacionados con sustancias; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos somatoformos; y trastorno del sueño hipersómnico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere en particular a compuestos de la fórmula (I) como se define anteriormente en este documento, y a sus formas estereoisoméricas y tautómeros, en la que

20 R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , mono-haloalquilo C_{1-4} , poli-halo-alquilo C_{1-4} y -CN;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en H; alquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-7} ; -CN; -NR^aR^b; -C(O)NR^cR^d; -alquil C_{1-4} -O-alquilo C_{1-4} ; arilo; Het; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno; en la que

25 R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo C_{1-4} ;

Arilo es fenilo;

Het es (a) piridinilo opcionalmente sustituido con un sustituyente -NR^eR^f o de alquilo C_{1-4} ;

R^e y R^f son cada uno hidrógeno;

R^3 se selecciona del grupo de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} y ciano;

30 R^4 es hidrógeno; y

R^5 es alquilo C_{1-4} ;

y sus N-óxidos, y las sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) como se define anteriormente en este documento, y sus formas estereoisoméricas, en la que

35 R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , mono-haloalquilo C_{1-4} , poli-halo-alquilo C_{1-4} y -CN;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en H; alquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-7} ; -CN; -NR^aR^b; -C(O)NR^cR^d; -alquil C_{1-4} -O-alquilo C_{1-4} ; arilo; Het; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno; en la que

40 R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo C_{1-4} ;

Arilo es fenilo;

Het es (a) piridinilo opcionalmente sustituido con un sustituyente -NR^eR^f o de alquilo C_{1-4} ;

R^e y R^f son cada uno hidrógeno;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-4} ;

45 R^4 es hidrógeno; y

R⁵ es alquilo C₁₋₄;

y sus N-óxidos, y las sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) como se define anteriormente en este documento, y sus formas estereoisoméricas, en la que

- 5 R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, mono-haloalquilo C₁₋₄ y poli-halo-alquilo C₁₋₄;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₇; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno;

R³ es hidrógeno;

- 10 R⁴ es hidrógeno; y

R⁵ es alquilo C₁₋₄;

y sus N-óxidos, y las sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) como se define anteriormente en este documento, y sus formas estereoisoméricas, en la que

- 15 R¹ es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y poli-haloalquilo C₁₋₄;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₇; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno;

R³ es hidrógeno;

- 20 R⁴ es hidrógeno; y

R⁵ es alquilo C₁₋₄;

y sus N-óxidos, y las sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) como se define anteriormente en este documento, y sus formas estereoisoméricas, en la que

- 25 R¹ es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, mono-haloalquilo C₁₋₄ y poli-haloalquilo C₁₋₄;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno;

R³ es hidrógeno;

- 30 R⁴ es hidrógeno; y

R⁵ es alquilo C₁₋₄;

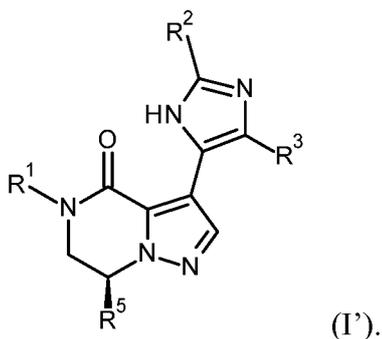
y sus N-óxidos, y las sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) como se define en el presente documento, y sus formas estereoisoméricas, en la que R² es alquilo C₁₋₄ y el resto de las variables son como se definen en el presente documento.

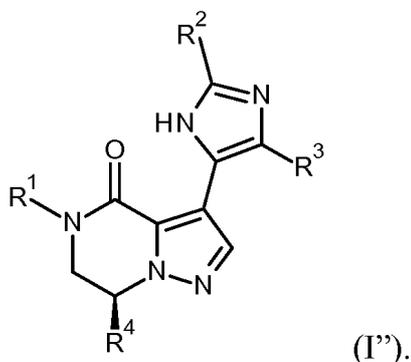
- 35

En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) como se define en el presente documento en la que R⁴ es hidrógeno y R⁵ es un sustituyente diferente de hidrógeno que tiene una configuración como se representa en la fórmula (I') a continuación, en la que el núcleo de 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona, R¹ y el sustituyente imidazole están en el plano del dibujo y R⁵ se proyecta encima del plano del dibujo (enlace mostrado con una cuña en negrita), y el resto de las variables son como se definen en la fórmula (I) en el presente documento

- 40



5 En una realización adicional más, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) como se define en el presente documento en la que R⁵ es hidrógeno y R⁴ es un sustituyente diferente de hidrógeno, por ejemplo un sustituyente de alquilo C_{1,4} que tiene una configuración como se representa en la fórmula (I'') a continuación, en la que el núcleo de 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona, R¹ y el sustituyente imidazole están en el plano del dibujo y R⁴ se proyecta encima del plano del dibujo (enlace mostrado con una cuña en negrita), y el resto de las variables son como se definen en la fórmula (I) en el presente documento



Compuestos específicos según la invención incluyen:

- 10 (7S)-7-metil-3-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
 (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metil-1H-imidazol-5-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
 (7S)-3-(1H-imidazol-4-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
 (7S)-3-(5-bromo-1H-imidazol-4-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
 (7S)-3-(2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
 15 (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
 (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
 (7S)-3-(2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
 4-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-1H-imidazol-2-carbonitrilo;
 4-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-1H-imidazol-2-carbonitrilo;
 20 (7S)-7-metil-3-[2-(metilamino)-1H-imidazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
 (7S)-3-[2-(metoximetil)-1H-imidazol-5-il]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
 5-[(7S)-7-metil-3-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 (7S)-7-metil-3-[2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
 25 4-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-1H-imidazol-2-carboxamida;

ES 2 727 379 T3

- 4-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-N-metil-1H-imidazol-2-carboxamida;
- 4-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-N,N-dimetil-1H-imidazol-2-carboxamida;
- 5 (7S)-7-metil-3-(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(2-ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-5-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- 10 (7S)-3-[2-(6-amino-3-piridil)-5-bromo-1H-imidazol-4-il]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-5-[3-(fluorometil)-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-metil-1H-imidazol-5-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-[5-metil-2-(3-piridil)-1H-imidazol-4-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- 15 (7S)-3-[2-(6-amino-3-piridil)-1H-imidazol-4-il]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-3-(2-ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-5-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-3-[2-(6-amino-3-piridil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- 20 (7S)-3-[2-(6-amino-3-piridil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-3-[2-(6-amino-3-piridil)-1H-imidazol-4-il]-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-3-[2-(6-amino-3-piridil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- 25 (7S)-7-metil-3-[5-metil-2-(3-piridil)-1H-imidazol-4-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-3-[2-(6-amino-3-piridil)-1H-imidazol-4-il]-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-7-metil-3-[5-metil-2-(2-piridil)-1H-imidazol-4-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-3-[2-(6-amino-3-piridil)-1H-imidazol-4-il]-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- 30 (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-[2-(2-piridil)-1H-imidazol-4-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-3-[2-(2-piridil)-1H-imidazol-4-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-[5-metil-2-(2-piridil)-1H-imidazol-4-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- 35 (7S)-3-(2-ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-5-il)-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-[2-(3-piridil)-1H-imidazol-4-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-3-[2-(2-piridil)-1H-imidazol-4-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-7-metil-3-[2-(2-metil-4-piridil)-1H-imidazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-3-(2-ciclobutil-1H-imidazol-5-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- 40 2-(6-amino-3-piridil)-4-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-1H-imidazol-5-carbonitrilo;
- (7S)-7-metil-3-(2-pirazin-2-il-1H-imidazol-4-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(2-pirazin-2-il-1H-imidazol-4-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(2-ciclobutil-1H-imidazol-5-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

y sus N-óxidos, y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de tales compuestos.

En una realización adicional, el compuesto es

5 (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona o su sal de clorhidrato.

Los nombres de los compuestos de la presente invención se generaron según las reglas de nomenclatura acordadas por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) generadas por Accelrys Direct Revision 8.0 SP1 (Microsoft Windows 64-bit Oracle11) (8.0.100.4), OpenEye:1.2.0. En caso de formas tautómeras, se generó el nombre de la forma tautómera representada de la estructura. Sin embargo, debe ser evidente que la otra forma tautómera no representada también se incluye dentro del alcance de la presente invención.

Definiciones

La notación "alquilo C₁₋₄", como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, define un radical de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, que tiene, a menos que se establezca de otro modo, desde 1 hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, 1-propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metil-propilo, 2-metil-1-propilo, 1,1-dimetiletilo y similares. La notación "-alquil C₁₋₄-OH", como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a alquilo C₁₋₄ como se define antes, sustituido con un grupo OH en cualquier átomo de carbono disponible. La notación "halógeno" o "halo", como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, prefiriéndose flúor o cloro. La notación "mono-halo-alquilo C₁₋₄, poli-halo-alquilo C₁₋₄", como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a alquilo C₁₋₄ como se define antes, sustituido con 1, 2, 3 o cuando sea posible con más átomos de halógeno como se define antes. La notación "cicloalquilo C₃₋₇", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical de hidrocarburo cíclico saturado que tiene desde 3 hasta 7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Un grupo cicloalquilo C₃₋₇ particular es ciclopropilo.

Las formas de N-óxido de los compuestos según la fórmula (I) pretenden comprender aquellos compuestos de la fórmula (I) en la que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan al llamado N-óxido, particularmente los N-óxidos en los que se oxida un átomo de nitrógeno en un radical piridinilo. Los N-óxidos se pueden formar siguiendo procedimientos conocidos para el experto. La N-reacción de oxidación se puede llevar generalmente a cabo haciendo reaccionar el material de partida de la fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o metal alcalino, por ejemplo peróxido de sodio, peróxido de potasio peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halógeno, por ejemplo ácido 3-cloroperoxisbenzoico (o ácido 3-cloroperbenzoico), ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por ejemplo hidroperóxido de terc-butilo. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcanoles inferiores, por ejemplo etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo tolueno, cetonas, por ejemplo 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, y mezclas de dichos disolventes.

Siempre que el término "sustituido" se use en la presente invención, se entiende, a menos que se indique de otro modo o sea evidente del contexto, que indica que uno o más hidrógenos, preferentemente desde 1 hasta 3 hidrógenos, más preferentemente desde 1 hasta 2 hidrógenos, más preferentemente 1 hidrógeno, en el átomo o radical indicado en la expresión usando "sustituido", se sustituyen con una selección del grupo indicado, a condición de que no se supere la valencia normal, y que la sustitución da como resultado un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico.

El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferentemente un ser humano, que es o ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o el trastorno que está tratándose.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende englobar un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los componentes especificados en las cantidades especificadas.

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

El término "compuestos de la invención", como se usa en el presente documento, pretende incluir los compuestos de la fórmula (I), y las sales y sus solvatos.

5 Como se usa en el presente documento, cualquier fórmula química con enlaces mostrados solo como líneas continuas y no como enlace en cuña sólida o en cuña rayada, o indicada de otro modo por tener una configuración particular (por ejemplo R, S) alrededor de uno o más átomos, contempla cada estereoisómero posible, o mezcla de dos o más estereoisómeros.

Anteriormente en este documento y en lo sucesivo, el término "compuesto de la fórmula (I)" significa que se incluyen sus estereoisómeros y sus formas tautómeras.

10 Los términos "estereoisómeros", "formas estereoisoméricas" o "formas estereoquímicamente isoméricas" anteriormente en este documento o en lo sucesivo se usan indistintamente.

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

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

15 Los diaestereómeros (o diaestereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración E o Z.

20 Los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener ya sea la configuración cis o trans; por ejemplo, si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar en la configuración cis o trans.

Por tanto, la invención incluye enantiómeros, diaestereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y sus mezclas, siempre que sea químicamente posible.

El significado de todos los términos, es decir, enantiómeros, diaestereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y sus mezclas son conocidos para el experto.

25 La configuración absoluta se especifica según el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica por cualquiera de R o S. Los estereoisómeros resueltos cuya configuración absoluta no se conoce se pueden designar por (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que giran la luz polarizada del plano. Por ejemplo, los enantiómeros resueltos cuya configuración absoluta no se conoce se pueden designar por (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que giran la luz polarizada del plano.

30 Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que dicho estereoisómero está sustancialmente libre, es decir, asociado a menos de 50 %, preferentemente menos de 20 %, más preferentemente menos de 10 %, incluso más preferentemente menos de 5 %, en particular menos de 2 % y lo más preferentemente menos de 1 %, de los otros isómeros. Así, cuando un compuesto de la fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (R), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (S); cuando un compuesto de la fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como E, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero Z; cuando un compuesto de la fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como cis, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero trans.

40 Algunos de los compuestos según la fórmula (I) también pueden existir en su forma tautómera. Dichas formas, en tanto que puedan existir, aunque no se indica explícitamente en la fórmula anterior, pretenden estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

De esto resulta que un único compuesto puede existir en tanto formas estereoisoméricas como tautómeras.

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

50 El ácido farmacéuticamente aceptable y las sales de adición de base, como se mencionó anteriormente en este documento o en lo sucesivo, pretenden comprender las formas de sal de adición de ácido y de base terapéuticamente activas no tóxicas que son capaces de formar los compuestos de la fórmula (I). Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente tratando la forma de base con dicho ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico,

etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares. En cambio, dichas formas de sal se pueden convertir mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

5 Los compuestos de la fórmula (I) que contienen un protón de ácido también se pueden convertir en sus formas de sal de adición de metal o de amina no tóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, 10 dipropilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. En cambio, la forma de sal se puede convertir mediante tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

15 El término solvato comprende las formas de adición de disolvente, así como sus sales, que los compuestos de la fórmula (I) son capaces de formar. Ejemplos de dichas formas de adición de disolvente son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

20 En el marco de la presente solicitud, un elemento, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto según la fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, ya sea que existen de forma natural o sintéticamente producidas, ya sea con abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida, por ejemplo ^2H . Los compuestos radiomarcados de la fórmula (I) pueden comprender un isótopo radiactivo seleccionado del grupo que consiste en ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferentemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo que consiste en ^3H , ^{11}C y ^{18}F .

PREPARACIÓN

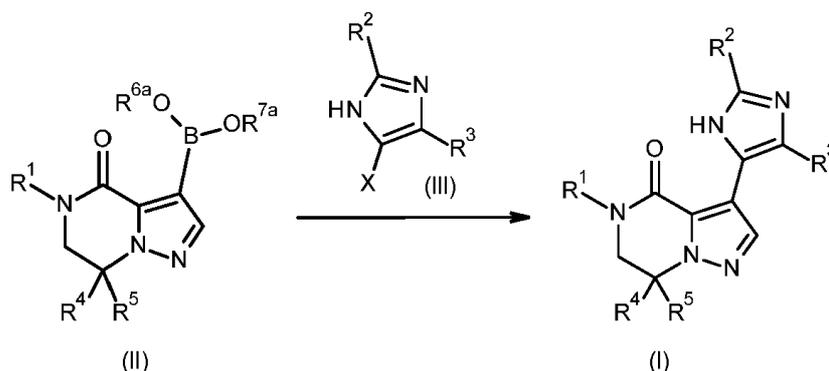
25 Los compuestos según la invención se pueden preparar generalmente por una sucesión de etapas, cada una de las cuales conoce el experto. En particular, los compuestos se pueden preparar según los siguientes métodos de síntesis.

30 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar entre sí siguiendo los procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de la fórmula (I) se pueden convertir en las formas de sal diaestereomérica correspondientes por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diaestereomérica se separan posteriormente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas por álcali. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden derivar de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, a condición de que la reacción ocurra estereoespecíficamente. La configuración absoluta de los compuestos de la invención informados en el presente 35 documento se determinó por análisis de la mezcla racémica por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC), seguido por comparación por SFC del (de los) enantiómero(s) separado(s) que se obtuvieron por síntesis asimétrica, seguido por análisis por dicroísmo circular vibracional (DCV) del (de los) enantiómero(s) particular(es).

A. Preparación de los compuestos finales

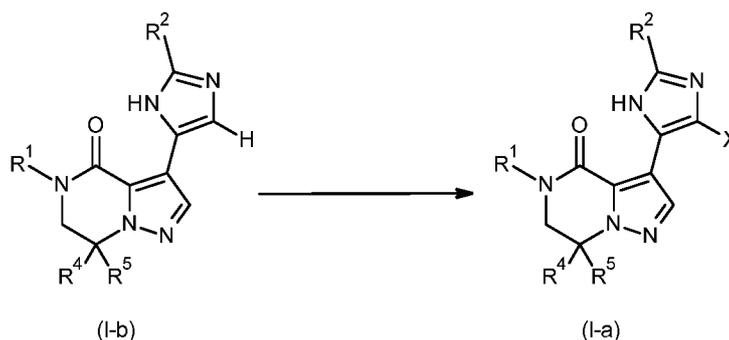
Procedimiento experimental 1

40 Se pueden preparar compuestos finales según la fórmula (I) por una reacción de acoplamiento de tipo Suzuki de un compuesto de la fórmula (II) donde R^{6a} y R^{7a} se pueden seleccionar cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-4} o R^{6a} y R^{7a} se pueden tomar conjuntamente para formar, por ejemplo, un radical bivalente de la fórmula $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ con un compuesto de derivado de haloimidazol adecuado de la fórmula (III) en la que X es un halógeno, en particular bromo o yodo, en presencia de un catalizador de paladio, según condiciones de 45 reacción conocidas por el experto. Dichas condiciones de reacción incluyen el uso de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) o un sistema de catalizador alternativo preparado *in situ* a partir de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y PPh_3 , una base adecuada, tal como Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaOAc , NaHCO_3 o K_3PO_4 , y en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, o una mezcla de dimetoxietano (DME) y agua. La desgasificación de la mezcla de reacción con un gas inerte, tal como N_2 o argón, y el calentamiento de la mezcla de reacción hasta altas temperaturas, tales como 50 temperatura de reflujo bajo calentamiento clásico o irradiación de microondas, en particular 80°C , pueden potenciar el resultado de la reacción. Se puede obtener comercialmente un compuesto de la fórmula (III) o preparar según procedimientos conocidos en la técnica. En el Esquema de reacción 1, todas las variables se definen como en la fórmula (I).

Esquema de reacción 1Procedimiento experimental 2

Alternativamente, se pueden preparar compuestos finales según la fórmula (I) en la que R^3 es halógeno ($R^3=X$), denominados por este documento compuestos de la fórmula (I-a), mediante una reacción de halogenación de un compuesto de la fórmula (I) en la que R^3 es hidrógeno ($R^3=H$), denominado por este documento compuestos de la fórmula (I-b), con un reactivo de halogenación tal como *N*-bromosuccinimida, en un disolvente inerte tal como acetonitrilo, en condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, normalmente t_a , durante un periodo de tiempo para garantizar la finalización de la reacción. En el Esquema de reacción 2, X es halógeno y todas las otras variables se definen como en la fórmula (I).

5

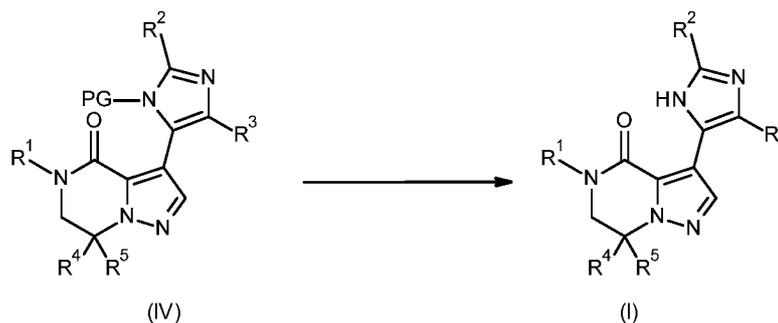
Esquema de reacción 2Procedimiento experimental 3

Alternativamente, se pueden preparar compuestos finales según la fórmula (I) por una reacción de desprotección de un compuesto de la fórmula (IV) según condiciones conocidas por el experto. Se puede obtener un compuesto de la fórmula (I) por retirada del grupo protector tal como, por ejemplo: a) un grupo protector de SEM (trimetilsilil)etoximetilo en el compuesto de la fórmula (IV), en presencia de medios ácidos, tales como ácido clorhídrico en un disolvente inerte tal como un 2-propanol, en condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, normalmente que varía entre 50 °C y 70 °C, en particular 60 °C, durante un periodo de tiempo para garantizar la finalización de la reacción. El calentamiento de la mezcla de reacción bajo irradiación de microondas, en particular 100 °C, puede potenciar el resultado de la reacción. b) Un grupo benciloximetilo en presencia de un ácido de Lewis, tal como tribromuro de boro, en un disolvente inerte tal como tolueno, en condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, en particular a 90 °C, durante un periodo de tiempo para garantizar la finalización de la reacción. c) Un grupo bencilo por medio de hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador apropiado, tal como hidróxido de paladio, bajo una atmósfera de hidrógeno, en un disolvente inerte tal como una mezcla de EtOH/ácido acético, a una temperatura conveniente, normalmente que varía entre 90 y 110 °C, en particular 100 °C, durante un periodo de tiempo para garantizar la finalización de la reacción. En el Esquema de reacción 3, PG es un grupo protector y todas las otras variables se definen como en la fórmula (I).

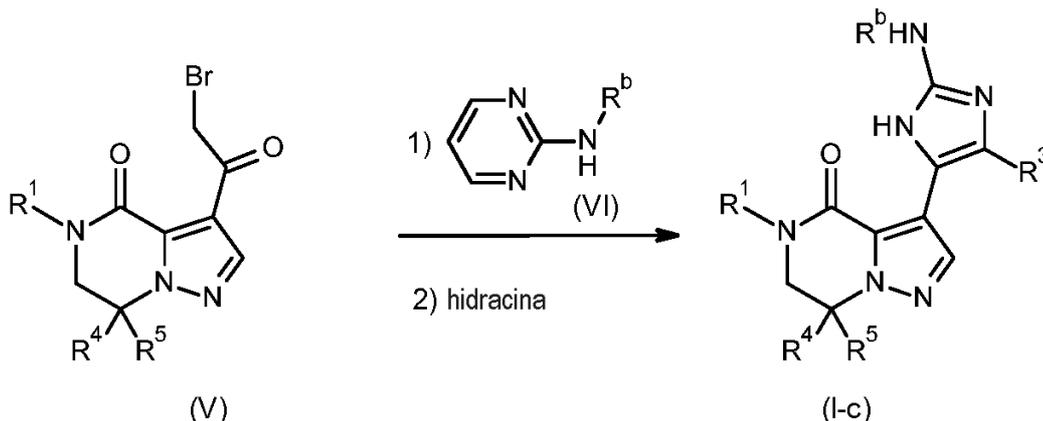
15

20

25

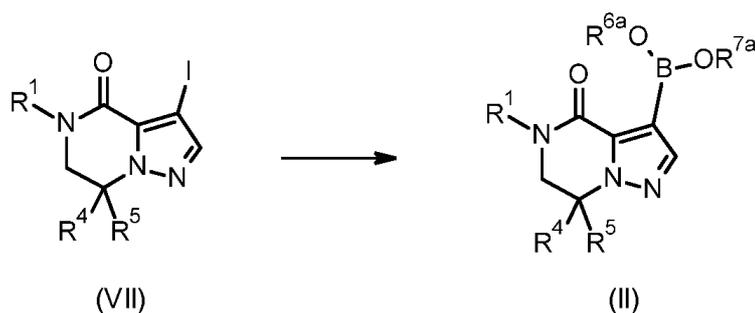
Esquema de reacción 3Procedimiento experimental 4

Alternativamente, se pueden preparar compuestos finales según la fórmula (I) en la que R^2 es NHR^b , denominados en el presente documento un compuesto de la fórmula (I-c), por protocolo de dos etapas en un mismo recipiente a partir de un compuesto de la fórmula (V) siguiendo las condiciones descritas por D.S. Ermolat'ev y al. en Mol Divers., 2011, 15(2), 491-6. Este proceso implica la formación secuencial de sales de 2,3-dihidro-2-hidroxiimidazo[1,2-a]pirimidinio a partir de una α -bromocetona de la fórmula (V) y un compuesto de la fórmula (VI), seguido por escisión del anillo de pirimidina con hidracina. Se puede obtener comercialmente un compuesto de la fórmula (VI) o preparar según procedimientos conocidos en la técnica. En el Esquema de reacción 4, todas las variables se definen como en la fórmula (I).

Esquema de reacción 4B. Preparación de los compuestos intermediosProcedimiento experimental 5

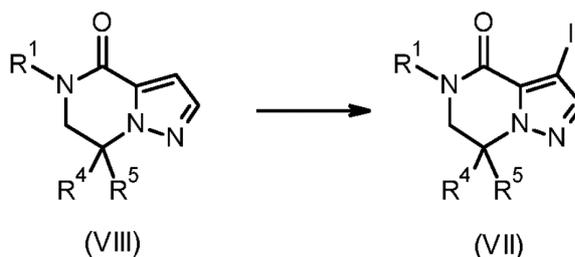
Se puede preparar el compuesto intermedio de la fórmula (II) mediante una reacción de formación de éster borónico o ácido borónico a partir de un producto intermedio de la fórmula (VII), con un agente de trans-metalación tal como, por ejemplo, $nBuLi$ o un reactivo de Grignard, un ejemplo particular de reactivos incluye la disolución de complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio y una especie de boro tal como 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, en un disolvente inerte tal como THF anhidro, en condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, normalmente $-25\text{ }^\circ\text{C}$, durante un periodo de tiempo para garantizar la finalización de la reacción. Dependiendo de las condiciones de reacción, se obtienen éster borónico y/o ácido borónico. En el Esquema de reacción 5, R^{6a} y R^{7a} son H o alquilo C_{1-4} o R^{6a} y R^{7a} se toman conjuntamente para formar, por ejemplo, un radical bivalente de la fórmula $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ o $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$, y todas las otras variables se definen como en la fórmula (I).

25

Esquema de reacción 5Procedimiento experimental 6

5 Se puede preparar el compuesto intermedio según la fórmula (VII) mediante una reacción de halogenación de un producto intermedio de la fórmula (VIII) con un reactivo de halogenación tal como yodo, en presencia de nitrato de amonio y de cerio (IV) y en un disolvente inerte tal como acetonitrilo, en condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, normalmente 70 °C, durante un periodo de tiempo para garantizar la finalización de la reacción.

En el Esquema de reacción 6, todas las otras variables se definen como en la fórmula (I).

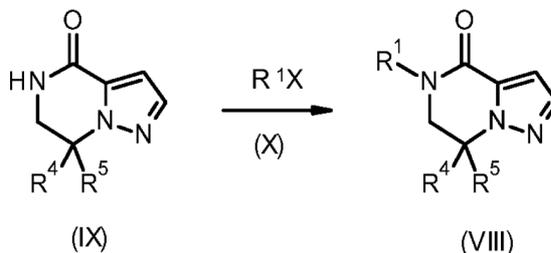
Esquema de reacción 6

10

Procedimiento experimental 7

15 Se puede preparar el compuesto intermedio según la fórmula (VIII) por una reacción de acoplamiento de un compuesto intermedio de la fórmula (IX) con un haluro de arilo/heteroarilo apropiado de la fórmula (X) donde X es halo con un catalizador de cobre (I) adecuado tal como yoduro de cobre (I), en presencia de un ligando, tal como *N,N'*-dimetiletilendiamina, en presencia de una base, tal como Na₂CO₃, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, en condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, normalmente que varía entre 100 °C y 140 °C, durante un periodo de tiempo para garantizar la finalización de la reacción. Se puede obtener comercialmente un compuesto intermedio de la fórmula (X). En el Esquema de reacción 7, todas las variables se definen como en la fórmula (I).

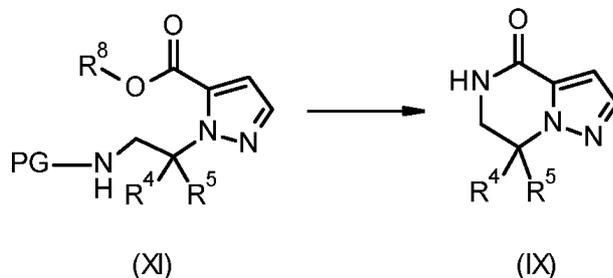
20

Esquema de reacción 7Procedimiento experimental 8

25 Se puede preparar el compuesto intermedio de la fórmula (IX) por retirada del grupo protector en un producto intermedio de la fórmula (XI), por ejemplo en presencia de medios ácidos, tales como ácido clorhídrico, en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano, en condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, normalmente 80 °C, durante un periodo de tiempo para garantizar la finalización de la reacción, seguido por tratamiento con una base, tal como Na₂CO₃ o NaHCO₃, en condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, normalmente que varía entre 0 °C y 40 °C, durante un periodo de tiempo para

garantizar la finalización de la reacción. En el Esquema de reacción 8, R⁸ es alquilo C₁₋₄, PG es un grupo protector y todas las otras variables se definen como en la fórmula (I).

Esquema de reacción 8

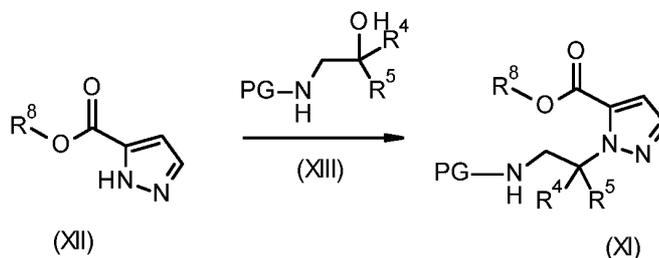


5 Procedimiento experimental 9

El compuesto intermedio de la fórmula (XI) en la que R⁸ es alquilo C₁₋₄ y PG es un grupo protector se puede preparar por una reacción de tipo Mitsunobu entre un compuesto de la fórmula (XII) y un alcohol apropiado de la fórmula (XIII), en presencia de una triarilfosfina adecuada, tal como trifenilfosfina, o una trialquilfosfina adecuada, y un reactivo de azodicarboxilato de dialquilo adecuado, tal como azodicarboxilato de di-*tert*-butilo, en un disolvente inerte adecuado, tal como THF, en condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, normalmente ta, durante un periodo de tiempo para garantizar la finalización de la reacción. Los compuestos intermedios de la fórmula (XII) o fórmula (XIII) se pueden obtener comercialmente o sintetizar según procedimientos de la bibliografía. En el Esquema de reacción 9, R⁸ es alquilo C₁₋₄, PG es un grupo protector y todas las otras variables se definen como en la fórmula (I).

15

Esquema de reacción 9

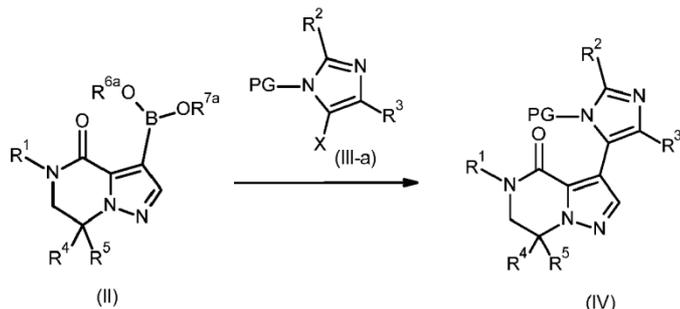


Procedimiento experimental 10

Se puede preparar el compuesto intermedio de la fórmula (IV) por una reacción de acoplamiento de tipo Suzuki de un compuesto de la fórmula (II) donde R^{6a} y R^{7a} se pueden seleccionar cada uno independientemente de H, alquilo C₁₋₄ o R^{6a} y R^{7a} se pueden tomar conjuntamente para formar, por ejemplo, un radical bivalente de la fórmula -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o

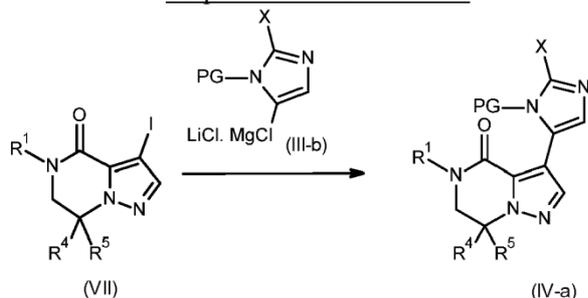
-C(CH₃)₂C(CH₃)₂- con un compuesto de derivado de haloimidazol *N*-protegido adecuado de la fórmula (III-a) y X es un halógeno, en particular bromo o yodo, en presencia de un catalizador de paladio, según condiciones de reacción conocidas por el experto. Dichas condiciones de reacción incluyen el uso de un catalizador de paladio, tal como tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) o un sistema de catalizador alternativo preparado *in situ* a partir de Pd(OAc)₂ y PPh₃, una base adecuada, tal como Na₂CO₃, K₂CO₃, NaOAc, NaHCO₃ o K₃PO₄, y en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, o una mezcla de dimetoxietano (DME) y agua. La desgasificación de la mezcla de reacción con un gas inerte, tal como N₂ o argón, y el calentamiento de la mezcla de reacción hasta altas temperaturas, tales como temperatura de reflujo bajo calentamiento clásico o irradiación de microondas, en particular 80 °C, pueden potenciar el resultado de la reacción. Se puede obtener comercialmente un compuesto de la fórmula (III-a) o preparar según procedimientos conocidos en la técnica. En el Esquema de reacción 10a, PG es un grupo protector y todas las otras variables se definen como en la fórmula (I).

Esquema de reacción 10a



- 5 En particular, se puede preparar un compuesto intermedio de la fórmula (IV) en la que R²=X es halógeno, en particular cloro o bromo, y R³=H, denominado por este documento compuestos de la fórmula (IV-a), por una reacción de acoplamiento de tipo Negishi de un compuesto de la fórmula (VII) con un compuesto de haloimidazol *N*-protegido adecuado tal como un derivado de cloruro de magnesio de la fórmula (III-b), en presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y una especie de cinc, tal como cloruro de cinc, en un disolvente adecuado, tal como THF. En el Esquema de reacción 10b, X es halógeno (bromo o cloro), PG es un grupo protector y todas las otras variables se definen como en la fórmula (I).

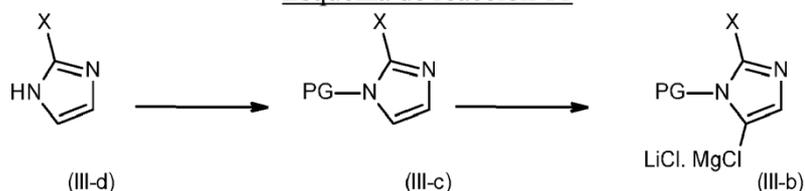
Esquema de reacción 10b

10 Procedimiento experimental 11

Se puede preparar el compuesto intermedio de la fórmula (III-b) por un proceso de metalación a partir de un compuesto de la fórmula (III-c) siguiendo las condiciones descritas por T. Petersen y al. en *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 7933-7937. La realización de la reacción en condiciones de flujo puede potenciar el resultado de la reacción.

- 15 Se puede preparar el compuesto intermedio de la fórmula (III-c) por una reacción de protección de un compuesto de la fórmula (III-d) según condiciones conocidas por el experto. Se puede obtener comercialmente un compuesto de la fórmula (III-d) o preparar según procedimientos conocidos en la técnica. En el Esquema de reacción 11, X es halógeno, en particular cloro o bromo, y PG es un grupo protector.

Esquema de reacción 11

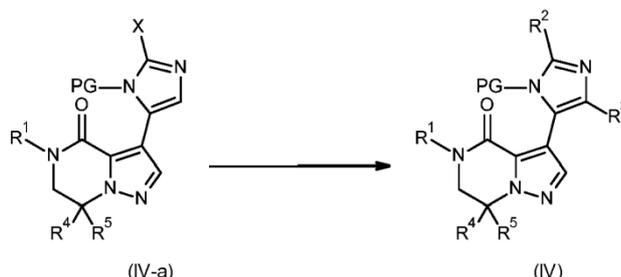
20 Procedimiento experimental 12

Se puede preparar el compuesto intermedio de la fórmula (IV) por una reacción de acoplamiento de tipo Suzuki de un compuesto de la fórmula (IV-a) con un derivado de boronato adecuado o ácido borónico, en presencia de un catalizador de paladio, según condiciones de reacción conocidas por el experto. Dichas condiciones de reacción incluyen el uso de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) o un sistema de catalizador alternativo preparado *in situ* a partir de Pd(OAc)₂ y PPh₃, una base adecuada, tal como Na₂CO₃, K₂CO₃, NaOAc, NaHCO₃ o K₃PO₄, y en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, o una mezcla de dimetoxietano (DME) y agua. La desgasificación de la mezcla de reacción con un gas inerte, tal como N₂ o argón, y el calentamiento de la mezcla de reacción hasta altas temperaturas, tales como temperatura de reflujo bajo calentamiento clásico o irradiación de microondas, en particular 90 °C, pueden potenciar el resultado de la reacción.

25

Alternativamente, se puede preparar el compuesto intermedio de la fórmula (IV) por una reacción de acoplamiento de tipo Negishi de un compuesto de la fórmula (IV-a) con una especie de cincato adecuada en presencia de un catalizador de paladio, según condiciones de reacción conocidas por el experto. En el Esquema de reacción 12, PG es un grupo protector y todas las otras variables se definen como en la fórmula (I).

Esquema de reacción 12



5

Procedimiento experimental 13

Se puede preparar el compuesto intermedio de la fórmula (V) mediante una reacción de halogenación de un producto intermedio de la fórmula (XIV) con un reactivo de halogenación tal como, por ejemplo, tribromuro de piridinio, en un disolvente inerte tal como diclorometano, en condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, que varía entre 0 °C y 30 °C, durante un periodo de tiempo para garantizar la finalización de la reacción.

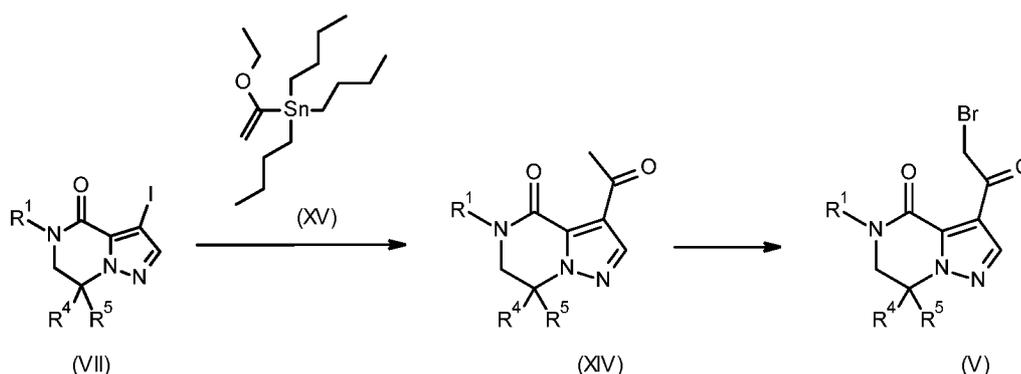
10

Se puede preparar el compuesto intermedio de la fórmula (XIV) en una reacción en un solo recipiente. Primero, una reacción de acoplamiento de tipo Stille de un compuesto de la fórmula (VII) con un compuesto de estannilo adecuado de la fórmula (XV) tal como, por ejemplo, tributil-(1-etoxivinil)estaño, en presencia de un catalizador de paladio, tal como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), una base adecuada, tal como K₂CO₃ y en un disolvente adecuado, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, normalmente 110 °C, durante un periodo de tiempo para garantizar la finalización de la reacción. Luego hidrólisis en medios ácidos tales como, por ejemplo, con disolución acuosa 2 M de ácido clorhídrico, en condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, normalmente 80 °C, durante un periodo de tiempo para garantizar la finalización de la reacción. En el Esquema de reacción 13, todas las variables se definen como en la fórmula (I).

15

20

Esquema de reacción 13



25

Para obtener las formas de sal de HCl de los compuestos, se pueden usar varios procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia. En un procedimiento típico, por ejemplo, la base libre se puede disolver en DIPE o Et₂O y posteriormente se puede añadir gota a gota una disolución 6 N de HCl en 2-propanol o una disolución 1 N de HCl en Et₂O. La mezcla normalmente se agita durante 10 minutos después de que el producto se pueda separar por filtración. La sal de HCl normalmente se seca a vacío.

30

Se apreciará por aquellos expertos en la materia que en los procesos descritos anteriormente se puede necesitar que los grupos funcionales de compuestos intermedios se bloqueen por grupos protectores. En caso de que los grupos funcionales de compuestos intermedios se bloqueen por grupos protectores, se pueden desproteger después de una etapa de reacción.

FARMACOLOGÍA

Los compuestos proporcionados en la presente invención son moduladores alostéricos negativos (NAM) de receptores de glutamato metabotrópico, en particular son moduladores alostéricos negativos de mGluR2. No parece que los compuestos de la presente invención se unan al sitio de reconocimiento de glutamato, el sitio del ligando ostostérico, pero en su lugar a un sitio alostérico dentro de la región de siete dominios transmembranarios del receptor. En presencia de glutamato, los compuestos de la presente invención disminuyen la respuesta de mGluR2. Se espera que los compuestos proporcionados en la presente invención tengan su efecto en mGluR2 en virtud de su capacidad para reducir la respuesta de dichos receptores a glutamato, atenuando la respuesta del receptor.

Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" pretende referirse a todos los procesos, en los que puede hacer un ralentizamiento, interrupción, detención o parada de la progresión de una enfermedad o un alivio de los síntomas, pero no necesariamente indica una eliminación total de todos los síntomas.

Por tanto, la presente invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de la fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo para su uso como un medicamento.

La invención también se refiere al uso de un compuesto según la fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de la fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica según la invención para la fabricación de un medicamento.

La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de la fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica según la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de, en particular tratamiento de, una afección en un mamífero, que incluye un humano, cuyo tratamiento o prevención se afecta o facilita por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2, en particular moduladores alostéricos negativos del mismo.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto según la fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de la fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica según la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de, en particular tratamiento de, una afección en un mamífero, que incluye un humano, cuyo tratamiento o prevención se afecta o facilita por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2, en particular moduladores alostéricos negativos del mismo.

La presente invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de la fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica según la invención para su uso en el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción del riesgo de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados a la disfunción de glutamato en un mamífero, que incluye un humano, cuyo tratamiento o prevención se afecta o facilita por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos negativos de mGluR2.

También, la presente invención se refiere al uso de un compuesto según la fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de la fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica según la invención para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados a la disfunción de glutamato en un mamífero, que incluye un humano, cuyo tratamiento o prevención se afecta o facilita por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos negativos de mGluR2.

En particular, los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados a la disfunción de glutamato incluyen una o más de las siguientes afecciones o enfermedades del sistema nervioso central: trastornos del estado de ánimo; delirio, demencia, amnesia y otros trastornos cognitivos; trastornos normalmente diagnosticados por primera vez en la lactancia, infancia o adolescencia; trastornos relacionados con sustancias; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos somatoformos; y trastorno del sueño hipersómnico.

En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno psicótico seleccionado del grupo de esquizofrenia (en particular en pacientes estabilizados con antipsicóticos), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno del pensamiento, trastorno psicótico breve y trastorno psicótico inducido por sustancias.

En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con sustancias seleccionado del grupo de dependencia del alcohol, abuso del alcohol, dependencia de anfetaminas, abuso de anfetaminas, dependencia de la cafeína, abuso de la cafeína, dependencia del cannabis, abuso de cannabis, dependencia de la

cocaína, abuso de cocaína, dependencia de alucinógenos, abuso de alucinógenos, dependencia de la nicotina, abuso de la nicotina, dependencia de opioides, abuso de opioides, dependencia de fenciclidina y abuso de fenciclidina.

5 En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno del estado de ánimo seleccionado del grupo de trastorno depresivo mayor, depresión, depresión resistente al tratamiento, trastorno distímico, trastorno ciclotímico y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias.

10 En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno normalmente diagnosticado por primera vez en la lactancia, infancia o adolescencia seleccionado de retraso mental, trastornos del aprendizaje, trastorno de las motricidades, trastorno de la comunicación, trastornos por déficit de atención y de comportamiento disruptivo (tal como trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH)). Un trastorno adicional normalmente diagnosticado por primera vez en lactancia, infancia o adolescencia es el trastorno autista.

15 En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo seleccionado del grupo de demencia, en particular, demencia de tipo Alzheimer, demencia vascular, demencia debida a enfermedad por VIH, demencia debida a traumatismo craneoencefálico, demencia debida a enfermedad de Parkinson, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Pick, demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y demencia persistente inducida por sustancias.

En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de amnesia, tal como trastorno de amnesia persistente inducida por sustancias.

20 Como ya se ha mencionado anteriormente en este documento, el término "tratamiento" no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas, pero también se puede referir a tratamiento sintomático en cualquiera de los trastornos mencionados anteriormente. En particular, los síntomas que se pueden tratar incluyen, pero no se limitan a, deterioro de la memoria, en particular en demencia o en trastorno depresivo mayor, deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo leve y síntomas depresivos.

25 De los trastornos mencionados anteriormente, son de particular importancia el tratamiento de demencia, trastorno depresivo mayor, depresión, depresión resistente al tratamiento, trastorno por déficit de atención/hiperactividad y esquizofrenia, en particular en pacientes estabilizados con antipsicóticos.

30 La cuarta edición de Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) de la Asociación Psiquiátrica Americana proporciona una herramienta de diagnóstico para la identificación de los trastornos descritos en el presente documento. El experto en la materia reconocerá que existen nomenclaturas alternativas, nosologías y sistemas de clasificación para los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en el presente documento, y que éstos evolucionan de progresos médicos y científicos.

35 Un experto estará familiarizado con nomenclaturas alternativas, nosologías y sistemas de clasificación para las enfermedades o afecciones referidas en el presente documento. Por ejemplo, "American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Quinta Edición. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013" (DSM-5™) utiliza términos tales como trastornos depresivos, en particular, trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo persistente (distimia), trastorno depresivo inducido por sustancias-medicación; trastornos neurocognitivos (NCD) (tanto mayores como leves), en particular, trastornos neurocognitivos debidos a enfermedad de Alzheimer, NCD vascular (tal como NCD vascular presente con múltiples infartos), NCD debida a infección por VIH, NCD debida a lesión cerebral traumática (TBI), NCD debida a enfermedad de Parkinson, NCD debida a enfermedad de Huntington, NCD frontotemporal, NCD debida a enfermedad priónica y NCD inducida por sustancias/medicación; trastornos neuroconductuales, en particular, discapacidad intelectual, trastornos específicos del aprendizaje, trastorno motor neuroconductual, trastorno de la comunicación y trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH); trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos, en particular, trastorno por uso de alcohol, trastorno por uso de anfetaminas, trastorno por uso de cannabis, trastorno por uso de cocaína, trastorno por uso de otros alucinógenos, trastorno por uso de tabaco, trastorno por uso de opioides y trastorno por uso de fenciclidina; espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, en particular, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno del pensamiento, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico inducido por sustancias/medicación; trastornos de síntomas somáticos; trastorno de hipersomnolencia; y trastorno ciclotímico (que bajo DSM-5™ se incluye en la categoría de trastornos relacionados y bipolares). Dichos términos se pueden usar por el experto como una nomenclatura alternativa para algunas de las enfermedades o afecciones referidas en el presente documento. Un trastorno neuroconductual adicional incluye el trastorno del espectro autista (TEA), que engloba según DSM-5™, trastornos previamente conocidos por los términos autismo infantil temprano, autismo infantil, autismo de Kanner, autismo de alto funcionamiento, autismo atípico, trastorno conductual generalizado no especificado de otro modo, trastorno desintegrativo de la infancia y trastorno de Asperger. En particular, el trastorno es autismo. Los especificadores asociados a TEA incluyen aquellos donde el individuo tiene un trastorno genético, tal como en síndrome de Rett o síndrome X frágil.

Por tanto, la invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un

compuesto de la fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento.

5 La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de la fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento.

10 La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de la fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para el tratamiento o la prevención, en particular tratamiento, de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento.

15 La invención también se refiere al uso de un compuesto según la fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de la fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una cualquiera de las patologías mencionadas anteriormente en este documento.

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

También se divulga un método de tratamiento de animales de sangre caliente, que incluye seres humanos, que padecen una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento, y un método de prevención en animales de sangre caliente, que incluyen seres humanos, de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento.

25 Dichos métodos comprenden la administración, es decir, la administración sistémica o tópica, preferentemente la administración por vía oral, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I), una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en particular, un compuesto de la fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, a animales de sangre caliente, que incluye seres humanos.

30 Por tanto, la presente divulgación también se refiere a un método para la prevención y/o el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención a un sujeto en necesidad del mismo.

35 Un experto en la materia reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de los NAM de la presente invención es la cantidad suficiente para modular la actividad del mGluR2 y que esta cantidad varía, entre otras cosas, dependiendo del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica y la afección del paciente. Generalmente, una cantidad de NAM que se administra como agente terapéutico para tratar enfermedades en las que modulación de mGluR2 es beneficiosa, tal como los trastornos descritos en el presente documento, será determinada caso por caso por un médico adjunto.

40 Generalmente, una dosis adecuada es una que da como resultado una concentración de NAM en el sitio de tratamiento en el intervalo de 0,5 nM a 200 μ M, y más normalmente 5 nM a 50 μ M. Para obtener estas concentraciones de tratamiento, un paciente en necesidad de tratamiento probablemente se administrará con una cantidad diaria terapéutica eficaz de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, preferentemente desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal, más preferentemente desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, más preferentemente desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 2,5 mg/kg de peso corporal, incluso más preferentemente desde aproximadamente 0,05 mg/kg hasta aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal, más preferentemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto según la presente invención, también denominada aquí el principio activo, que se requiere para lograr un efecto terapéutico, variará, por supuesto, de caso a caso, con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y afección del receptor, y el trastorno particular o enfermedad que está tratándose. Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en una pauta de entre una y cuatro ingestas por día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos según la invención se formulan preferentemente antes de la admisión. Como se describe en el presente documento a continuación, se preparan formulaciones farmacéuticas adecuadas mediante procedimientos conocidos usando componentes bien conocidos y fácilmente disponibles.

55 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con uno o varios de otros fármacos en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción de riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la fórmula (I) o los otros fármacos pueden tener utilidad, donde la combinación de los fármacos

juntos es más segura o más eficaz que cualquier fármaco solo. Ejemplos de dichas combinaciones incluyen los compuestos de la invención en combinación con antipsicótico(s), antagonistas de receptor de NMDA (por ejemplo memantina), antagonistas de NR2B, inhibidores de la acetilcolinesterasa (por ejemplo, donepezilo, galantamina, fisostigmina y rivastigmina) y/o inhibidores de la recaptación de neurotransmisores antidepresivos. Las combinaciones particulares incluyen los compuestos de la invención en combinación con antipsicóticos, o los compuestos de la invención en combinación con memantina y/o antagonistas de NR2B.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar enfermedades en las que es beneficiosa la modulación del receptor mGluR2, tales como los trastornos descritos en el presente documento. Aunque es posible que el principio activo se administre solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención, en particular un compuesto según la fórmula (I), un N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, más en particular, un compuesto según la fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo. El vehículo o diluyente debe ser "aceptable", en el sentido de ser compatible con los otros componentes de la composición y no perjudicial para los receptores del mismo.

Los compuestos según la invención, en particular los compuestos según la fórmula (I), los N-óxidos de los mismos, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los solvatos y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, más en particular los compuestos según la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los solvatos y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos, se puede formular en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar composiciones normalmente empleadas para fármacos que se administran por vía sistémica.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar por cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, usando métodos tales como aquellos descritos en Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18ª ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente la Parte 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal, como el principio activo, se combina en mezcla íntima con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, vehículo o diluyente que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma farmacéutica unitaria adecuada, en particular, para administración oral, tópica, rectal o percutánea, por inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o vehículos sólidos tales como, por ejemplo, almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad en la administración, se prefiere la administración por vía oral, y los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parentales, el vehículo normalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros componentes, por ejemplo, tensioactivos, para ayudar en la solubilidad. Se pueden preparar disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida que se pretende que se conviertan, poco antes de uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o se pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas formas, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una unción dorsal, como una pomada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas en forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. Forma farmacéutica unitaria, como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, envases de polvo, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables, y similares, cucharaditas de café, cucharadas y múltiples segregados de los mismos.

Puesto que los compuestos según la invención son compuestos administrables por vía oral, son especialmente ventajosas las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de ayuda para administración por vía oral.

5 Para potenciar la solubilidad y/o estabilidad de los compuestos de la fórmula (I) en las composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso para emplear α -, β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, por ejemplo 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina. También co-disolventes tales como alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos según la invención en composiciones farmacéuticas.

10 La dosificación y frecuencia exacta de administración depende del compuesto particular de la fórmula (I) usada, la afección particular que está tratándose, la gravedad de la afección que está tratándose, la edad, peso, sexo, grado del trastorno y estado físico general del paciente particular, así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como se conoce bien por aquellos expertos en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede ser reducida o aumentada dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que receta los compuestos de la presente invención.

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

20 La cantidad de un compuesto de la fórmula (I) que se puede combinar con un material de vehículo para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero y el modo particular de administración. Sin embargo, como guía general, dosis unitarias adecuadas para los compuestos de la presente invención pueden contener preferentemente, por ejemplo, entre 0,1 mg y aproximadamente 1000 mg del compuesto activo. Una dosis unitaria preferida es entre 1 mg y aproximadamente 500 mg. Una dosis unitaria más preferida es entre 1 mg y aproximadamente 300 mg. Una dosis unitaria incluso más preferida es entre 1 mg y aproximadamente 100 mg. Dichas 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 por día, de manera que la dosis total para un adulto de 70 kg esté en el intervalo desde 0,001 hasta aproximadamente 15 mg por kg de peso de sujeto por administración. Una dosis preferida es 0,01 a aproximadamente 1,5 mg por kg de peso de sujeto por administración, y dicha terapia se puede prolongar durante varias semanas o meses, y en algunos casos, años. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del individuo que está tratándose; el tiempo y la vía de administración; la tasa de eliminación; otros fármacos que se han administrado previamente; y la gravedad de la enfermedad particular que recibe la terapia, como se entiende bien por los expertos en el área.

35 Una dosis típica puede ser 1 mg a aproximadamente 100 mg comprimido o 1 mg a aproximadamente 300 mg tomados una vez al día, o, múltiples veces por día, o una cápsula de liberación prolongada o comprimido tomado una vez al día y que contiene un contenido proporcionalmente más alto de principio activo. El efecto de liberación prolongada se puede obtener por materiales de cápsula que se disuelven a diferentes valores de pH, por cápsulas que liberan lentamente por presión osmótica, o por cualquier otro medio conocido de liberación controlada.

40 Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos como será evidente por los expertos en la materia. Además, se observa que el profesional clínico o médico práctico conocerá cómo y cuándo empezar, interrumpir, ajustar o terminar la terapia conjuntamente con la respuesta del paciente individual.

45 Como ya se ha mencionado, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos según la invención y uno o varios de otros fármacos para su uso como un medicamento o para su uso en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción de riesgo de enfermedades o afecciones para las que pueden tener utilidad los compuestos de la fórmula (I) o los otros fármacos. También se contempla el uso de dicha composición para la fabricación de un medicamento, así como el uso de dicha composición para la fabricación de un medicamento en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que pueden tener utilidad los compuestos de la fórmula (I) o los otros fármacos. La presente invención también se refiere a una combinación de un compuesto según la presente invención y un fármaco adicional seleccionado del grupo de antipsicóticos; antagonistas de receptores de NMDA (por ejemplo, memantina); antagonistas de NR2B; inhibidores de la acetilcolinesterasa (por ejemplo, donepezilo, galantamina, fisostigmina y rivastigmina) y/o inhibidores de la recaptación de neurotransmisores antidepressivos. En particular, la presente invención también se refiere a una combinación de un compuesto según la presente invención y antipsicótico(s), o a una combinación de un compuesto según la presente invención y memantina y/o un antagonista de NR2B. La presente invención también se refiere a dicha combinación para su uso como una medicina. La presente invención también se refiere a un producto que comprende (a) un compuesto según la presente invención, un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en particular, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y (b) un componente adicional seleccionado de

- antipsicóticos, antagonistas de receptores de NMDA (por ejemplo, memantina), antagonistas de NR2B, inhibidores de la acetilcolinesterasa y/o inhibidor(es) de la recaptación de neurotransmisores antidepresivos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de una afección en un mamífero, que incluye un humano, cuyo tratamiento o prevención se afecta o facilita por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2, en particular moduladores alostéricos de mGluR2 negativos. Más en particular, el componente (b) adicional se selecciona de antipsicótico(s) o memantina y/o un antagonista de NR2B. Los diferentes fármacos de dicha combinación o producto se pueden combinar en una única preparación junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, o cada uno puede estar presente en una preparación separada junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- 10 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar, pero no limitar, el alcance de la presente invención.

QUÍMICA

Se ilustran en los siguientes ejemplos varios métodos de preparación de los compuestos de la presente invención. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin más purificación.

- 15 En lo sucesivo, "DAD" significa detector de matrices de diodos; "THF" significa tetrahidrofurano; "DIPE" significa diisopropil éter; "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida; "Et₂O" significa éter dietílico; "EtOAc" significa acetato de etilo; "DCM" significa diclorometano; "DMSO" significa sulfóxido de dimetilo; "L" significa litro; "HPLC" significa cromatografía líquida de alta resolución; "mL" o "ml" significa mililitro; "NH₄Ac" significa acetato de amonio; "EtOH" significa etanol; "ES" significa electropulverización; "iPrOH" significa isopropanol; "MeOH" significa metanol; "eq" significa equivalente (s); "RP" significa fase inversa; "ta" significa temperatura ambiente; "p.f." significa punto de fusión; "min" significa minutos; "h" significa hora(s); "s" significa segundo(s); "TOF" significa tiempo de vuelo; "QTOF" significa cuadrupolo-tiempo de vuelo; "sat." significa saturado; "sol." significa disolución; "TA" significa tiempo de residencia; "S-Phos" significa 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo.

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

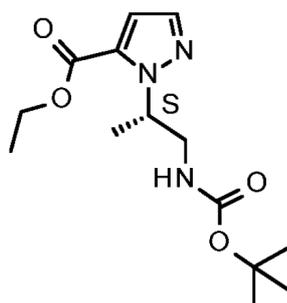
- 30 Las reacciones de química de flujo se realizaron en un microreactor de 1 ml Sigma-Aldrich Starter Kit, bombeando los reactivos a través de él por una bomba de jeringa dual CHEMTRIX Labtrix Start y usando tubería estándar de PTFE Dolomite y conectores de ETFE. Para información adicional sobre este equipo visítase la web <http://www.chemtrix.com/products/Labtrix-Start-1> para las bombas, <http://www.sigmaaldrich.com/chemistry/chemical-synthesis/technology-spotlights/microreactor-explorer-kit.html> para los microreactores y <http://www.upchurch.com/> para la tubería y conectores. Alternativamente, se pueden usar microreactores LTF. Para más información visítase la web: <http://www.ltf-gmbh.com/>.

- 35 Se llevó a cabo cromatografía en capa fina (TLC) sobre placas de gel de sílice 60 F254 (Merck) usando disolventes de calidad de reactivo. Se realizó cromatografía en columna abierta sobre gel de sílice, tamaño de partículas 60 Å, malla = 230-400 (Merck) usando técnicas convencionales. Se realizó cromatografía ultrarrápida automatizada usando cartuchos listos para conectar de diferentes proveedores, sobre gel de sílice irregular, tamaño de partículas 15-40 μm (columnas ultrarrápidas desechables de fase normal) en diferentes sistemas ultrarrápidos: ya fuera un sistema SPOT o LAFLASH de Armen Instrument, o sistemas PuriFlash® 430evo de Interchim, o sistemas 971-FP de Agilent, o sistemas Isolera 1SV de Biotage.

- 40 Resonancia magnética nuclear (RMN): Para varios compuestos, se registraron espectros de RMN ¹H ya fuera en un espectrómetro Bruker Avance III, en un Bruker DPX-400 o en un Bruker AV-500 con secuencias de pulso estándar, que operaban a 400 MHz y 500 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en partes por millón (ppm) a campo bajo de tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

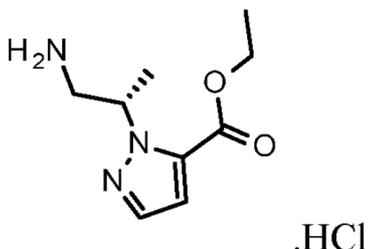
Síntesis de compuestos intermedios

- 45 **Producto intermedio 1 (I-1)**



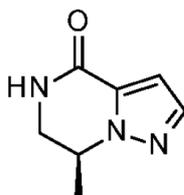
Se añadió azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (765 g, 3,32 moles) a una disolución con agitación de 1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (310 g, 2,21 moles), éster *tert*-butílico del ácido (2*R*-hidroxi-propil)-carbámico (582 g, 3,32 moles) y trifenilfosfina (870 g, 3,31 moles) en THF (4 l) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a ta durante 24 h. El disolvente se evaporó a vacío dando **I-1** (2000 g, 91 %), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

5 **Producto intermedio 2 (I-2)**



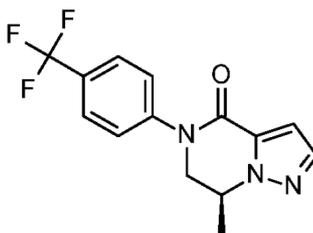
Se disolvió el Producto intermedio **I-1** (2000 g, 2,02 moles) en disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (5 L). La mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. El disolvente se evaporó a vacío dando **I-2** (1500 g, 23 % de pureza, 87 %), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

10 **Producto intermedio 3 (I-3)**



Se disolvió **I-2** como la sal de HCl (1500 g, 1,48 moles) en una disol. sat. de NaHCO₃ (4 l). La mezcla se agitó a ta durante 24 h. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se separaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y los disolventes se evaporaron a vacío. Entonces, el residuo se cristalizó en DCM dando **I-3** (92 g, 76 % de pureza, 96 %), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

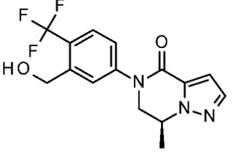
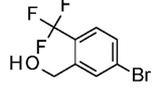
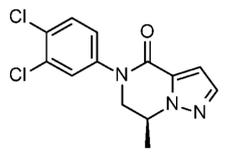
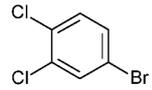
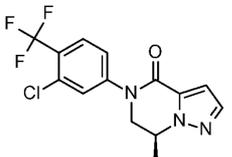
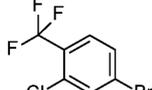
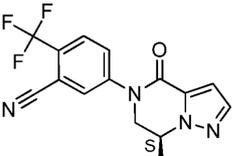
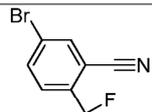
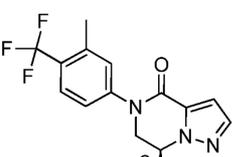
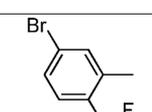
15 **Producto intermedio 4 (I-4)**

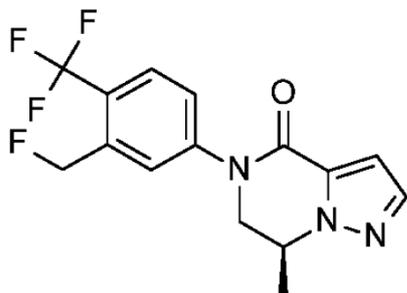


Se lavó con nitrógeno durante algunos min una mezcla de **I-3** (5 g, 33,01 mmoles), yoduro de cobre (I) (3,78 g, 19,85 mmoles) y K₂CO₃ (9,14 g, 66,15 mmoles) en tolueno (150 ml). Entonces se añadieron 4-bromobenzotrifluoruro (9,3 ml, 66,1 mmoles) y *N,N*-dimetiletildiamina (2,1 ml, 19,8 mmoles). La mezcla se agitó bajo nitrógeno a ta durante 10 min y luego se agitó a 100 °C durante 16 h. Entonces se añadió DMF (20 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 8 h. Entonces se añadieron agua, una disol. conc. de amoníaco y DCM. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 50/50). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron a vacío dando **I-4** (9,6 g, 98 %) como un aceite amarillo pálido.

20 **Productos intermedios I-5 a I-9**

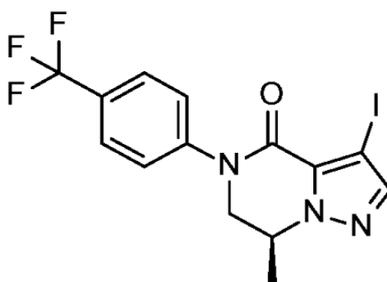
Se sintetizaron los siguientes productos intermedios siguiendo un procedimiento de síntesis análogo como se informa para el **Producto intermedio 4**.

Producto intermedio	Materiales de partida
 I-5	I-3 
 I-6	I-3 
 I-7	I-3 
 I-8	I-3 
 I-9	I-3 

Producto intermedio 10 (I-10)

5 Se añadió trifluoruro de *bis*(2-metoxietil)amino-azufre (1,83 ml, 9,92 mmoles) a una disolución con agitación de **I-5** (646 mg, 1,98 mmoles) en DCM (12,5 ml) a 0 °C y bajo nitrógeno. La mezcla se dejó calentar hasta ta y se agitó durante 3 días. Entonces se trató con NaHCO₃ sat. a 0 °C y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 80/20). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se concentraron a vacío dando **I-10** (345 mg, 53 %) como un aceite incoloro que solidificó dejándolo estar.

10

Producto intermedio 11 (I-11)

- 5 Se añadió yodo (11,55 g, 45,5 mmoles) a una disolución del **1-4** (19,2 g, 65,0 mmoles) y nitrato de amonio y cerio (IV) (24,95 g, 45,5 mmoles) en acetonitrilo (350 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. Entonces, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una disol. sat. de Na₂S₂O₃ y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se precipitó con DIPE y entonces se purificó por cromatografía en columna abierta corta (sílice, DCM), luego por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM en heptano 50/50 a 100/0). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron a vacío dando **I-11** (24,8 g, 90 %) como un sólido.

Productos intermedios I-12 a I-16

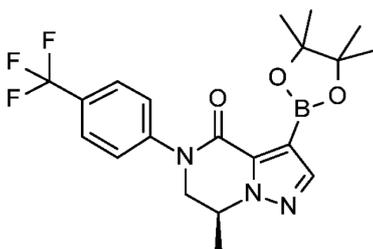
- 10 Se sintetizaron los siguientes productos intermedios siguiendo un procedimiento de síntesis análogo como se informa para **I-16** (MP significa Material de partida).

Producto intermedio	MP
<p>I-12</p>	I-5

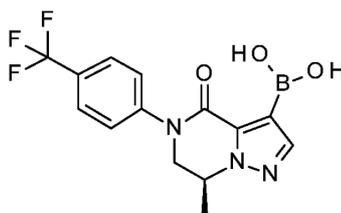
Producto intermedio	MP
<p>I-13</p>	I-6

Producto intermedio	MP
<p>I-14</p>	I-7

Producto intermedio	MP
<p>I-15</p>	I-8
<p>I-16</p>	I-9

Producto intermedio 17a (I-17a)**(I-17a)**

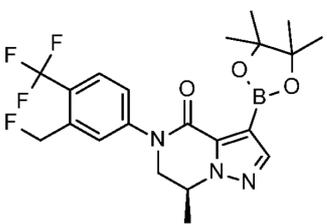
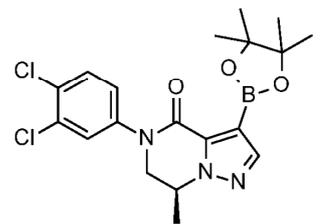
Se añadió gota a gota complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (disolución 1,3 M, 32,9 ml, 42,7 mmoles) a una disolución con agitación de **I-11** (10 g, 23,7 mmoles) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (9,7 ml, 47,5 mmoles) en THF anhidro (100 ml) a -25 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 30 min a -25 °C. Entonces, la reacción se inactivó con una disol. ac. a 10 % de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 3/97). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se trituró con DIPE, se filtró y se secó dando **I-17a** (6,4 g, 64 %) como un sólido blanco. Se combinaron la disolución y las fracciones impuras de la purificación en columna y se repurificaron por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, EtOAc en heptano 30/70 a 70/30). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto se trituró con DIPE/heptano, se filtró y se secó dando **I-17a** (1 g, 10 %) como un sólido blanco.

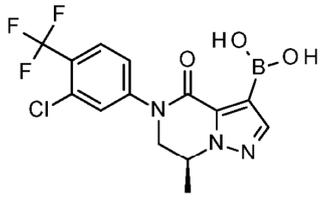
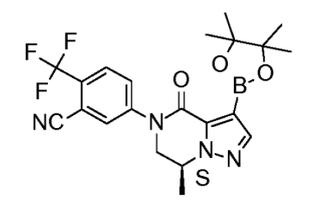
Producto intermedio 17b (I-17b)**(I-17b)**

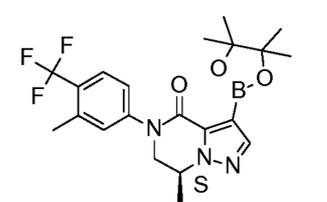
Se añadió gota a gota complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (disolución 1,3 M, 273 ml, 354,9 mmoles) a una disolución con agitación de **I-11** (100 g, 237,4 mmoles) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (20 ml, 95 mmoles) en THF anhidro (1 l) a -25 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 30 min a -10 °C. Entonces, la reacción se inactivó con disol. sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna dando **I-17b** (43 g, 51 %).

Productos intermedios I-18 a I-22

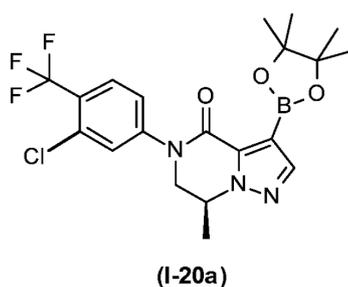
Se sintetizaron los siguientes productos intermedios siguiendo un procedimiento de síntesis análogo como se informa para el **Producto intermedio 17** (MP significa Material de partida).

Producto intermedio	MP
 <p style="text-align: center;">I-18</p>	I-12
 <p style="text-align: center;">I-19</p>	I-13

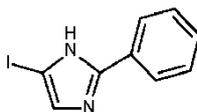
Producto intermedio	MP
 <p style="text-align: center;">I-20b</p>	I-14
 <p style="text-align: center;">I-21</p>	I-15

Producto intermedio	MP
 <p style="text-align: center;">I-22</p>	I-16

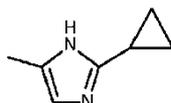
Producto intermedio 20a (I-20a)



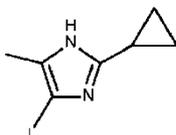
- 5 Se bombearon dos disoluciones de **I-11** (3 g, 6,58 mmoles) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,69 ml, 13,16 mmoles) en THF (64,5 ml) y complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (disolución 1,3 M, 7,59 ml, 9,87 mmoles) en THF (30 ml) a través de una mezcladora LTF (0,5 ml/min), a 0 °C, Rt= 1 min. La disolución de salida se diluyó con una disol. sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se trituró con DIPE/heptano, se filtró y se secó dando **I-17a** (1,772 g, 59 %) como un sólido blanco. El filtrado se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 100/0). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se concentraron a vacío. El residuo se trituró con DIPE, se filtró y se secó dando otra fracción de **I-17a** (0,406 g, 13 %) como un sólido blanco. El filtrado se evaporó a vacío y el residuo se trituró otra vez con DIPE/heptano, se filtró y se secó dando otra fracción de **I-17a** (0,238 g, 8 %) como un sólido blanco.
- 10
- 15

Producto intermedio 23 (I-23)

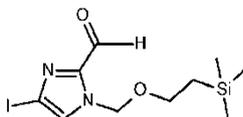
Se añadió 4,5-diiodo-2-fenil-1H-imidazol (0,59 g, 1,49 mmoles) a una suspensión de sulfito de sodio (1,31 g, 10,43 mmoles) en agua (10 ml) y EtOH (2,85 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 18 h. Se filtró el sólido y se lavó con H₂O. El sólido se secó a vacío dando **I-23** (350 mg, 87 %) como un sólido beis.

5 **Producto intermedio 24 (I-24)**

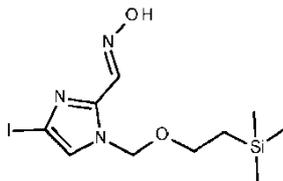
10 Se trató ciclopropanocarboxaldehído (0,6 ml, 8,03 mmoles) en EtOH (4 ml) con amoniaco acuoso (28 % en agua, 4 ml) a 55 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota aldehído pirúvico (1,56 ml, 10,12 mmoles) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó a vacío. La mezcla se trató con salmuera y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío dando **I-24** (900 mg, 92 %).

Producto intermedio 25 (I-25)

15 Se añadió *N*-yodosuccinimida (1,62 g, 7,20 mmoles) en porciones a una disolución con agitación del producto intermedio **I-24** (800 mg, 6,54 mmoles) en acetonitrilo (38 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 70 min. La mezcla se trató con disol. sat. de Na₂S₂O₄ y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, EtOAc en DCM 0/100 a 30/70). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se concentraron a vacío dando **I-25** (1,345 g, 83 %) como un sólido.

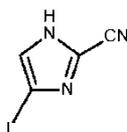
Producto intermedio 26 (I-26)

20 Se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (2,38 ml, 4,77 mmoles) a una disolución de 2-[(4-yodoimidazol-1-il)metoxi]etil-trimetil-silano (1,29 g, 3,97 mmoles) en THF seco (29,5 ml) bajo nitrógeno a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min y luego se añadió DMF (2,21 ml; 28,54 mmoles). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y luego se calentó hasta 0 °C durante 2 h. Se añadió agua cuidadosamente a la mezcla y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; EtOAc en heptano 0/100 a 10/90). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se concentraron a vacío dando **I-26** (856 mg, 61 %) como un sólido blanco.

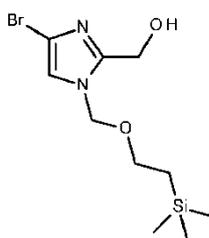
Producto intermedio 27 (I-27)

30 Se añadió carbonato sódico (257 mg, 2,43 mmoles) a una disolución de **I-26** (856 mg, 2,43 mmoles) y clorhidrato de hidroxilamina (338 mg, 4,86 mmoles) en agua (4,86 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. Después del enfriamiento, se formó un precipitado, se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío dando **I-27** (884 mg, 99 %) como un sólido blanco.

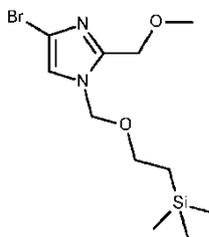
35

Producto intermedio 28 (I-28)

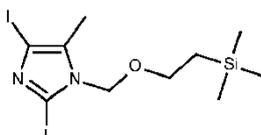
5 Se agitó **I-27** (884 mg, 2,41 mmoles) a 140 °C en anhídrido acético (8,86 ml) durante 6 h. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con disol. sat. de Na₂CO₃. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se agitó en fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 2,65 ml) a 65 °C durante 4 h. Esta mezcla se enfrió y se vertió en EtOAc y una disol. ac. de tampón K₂HPO₄-KH₂PO₄. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se lavó una vez más con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 5/95). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se concentraron a vacío dando **I-28** (255 mg, 48 %) como un sólido amarillento.

10 **Producto intermedio 29 (I-29)**

15 Se añadió hidruro de sodio (160 mg, 4,24 mmoles) en porciones a una disolución de 4-bromo-1-((2-(trimethylsilyl)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (988 mg, 2,82 mmoles) en EtOH (20 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a ta durante 16 h. Entonces, se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío dando **I-29** (840 mg, 81 % de pureza, 78 %) como un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

Producto intermedio 30 (I-30)

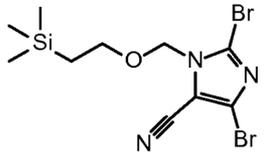
20 Se añadió borohidruro de sodio (102 mg, 2,562 mmoles) en porciones a una disolución con agitación de **I-29** (820 mg, 2,135 mmoles) en THF (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C. Entonces se añadió yodometano (145 µl, 2,345 mmoles) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. Entonces se añadió más yodometano (27 µl, 0,430 mmoles) y la mezcla se agitó a ta durante 4 h. Entonces, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, EtOAc en DCM 0/100 a 10/90). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron a vacío dando **I-30** (570 mg, 83 %) como un aceite incoloro.

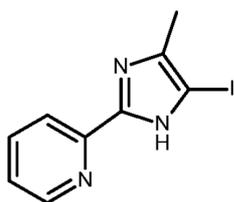
Producto intermedio 31 (I-31)

30 Se añadió hidruro de sodio (60 % en aceites minerales, 155 mg, 3,895 mmoles) a 2,5-diiodo-4-metil-1H-imidazol (867 mg, 2,596 mmoles) en THF (8,7 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 10 min. Entonces se añadió cloruro de 2-(trimethylsilyl)etoximetilo (689 µl, 3,895 mmoles) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; EtOAc en heptano 0/100 a 15/85). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron a vacío dando **I-31** (823 mg, 68 %) como un sólido.

Producto intermedio I-81

Se sintetizó el siguiente producto intermedio siguiendo un procedimiento de síntesis análogo como se informa para I-31.

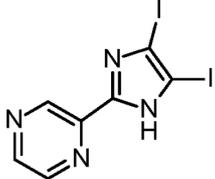
Producto intermedio	Material de partida
 <p>I-81</p>	CAS: 1067894-54-5

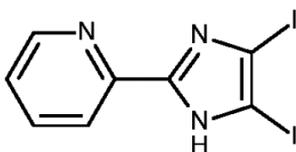
5 **Producto intermedio 32 (I-32)**

Se añadió *N*-yodosuccinimida (2,48 g, 11,056 mmoles) en porciones a una disolución con agitación de 2-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-piridina (1,6 g, 11,056 mmoles) en acetonitrilo (58 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 70 min. La mezcla se trató con disol. sat. de Na₂CO₃ y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, EtOAc en DCM 0/100 a 30/70). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron a vacío dando I-32 (1,55 g, 54 %) como un sólido.

Producto intermedio I-82

Se sintetizó el siguiente producto intermedio siguiendo un procedimiento de síntesis análogo como se informa para I-32.

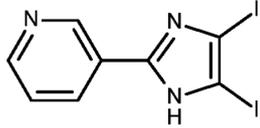
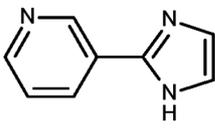
Producto intermedio	Material de partida
 <p>I-82</p>	CAS: 119165-68-3

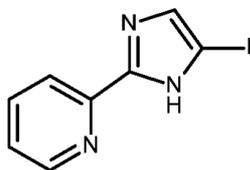
Producto intermedio 33 (I-33)

Se añadió gota a gota una disolución de yodo (6,99 g, 27,555 mmoles) en DCM (29 ml) a una suspensión de 2-(1H-imidazol-2-il)piridina (2 g, 13,777 mmoles) en NaOH (2 M en agua, 29 ml). Se agitó vigorosamente la mezcla bifásica a ta durante 18 h. Se separó la fase acuosa y se neutralizó con AcOH y luego se lavó con disol. sat. de Na₂S₂O₃ añadida hasta que la disolución permaneció incolora. La suspensión se agitó durante 10 min y el precipitado se filtró y se secó a vacío dando I-33 (4,45 g, 81 %) como un sólido.

Producto intermedio I-34

Se sintetizó el siguiente producto intermedio siguiendo un procedimiento de síntesis análogo como se informa para I-33.

Producto intermedio	Material de partida
 <p>I-34</p>	

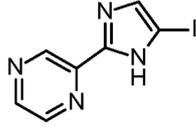
5 **Producto intermedio 35 (I-35)**

10

Se añadió sulfito de sodio (4,89 g, 38,79 mmoles) a una suspensión de I-33 (4,4 g, 11,08 mmoles) en agua (177 ml) y EtOH (90 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 18 h. Los disolventes se evaporaron parcialmente a vacío y el sólido se separó por filtración y se lavó con agua. El sólido se secó a vacío dando I-35 (2,5 g, 83 %) como un sólido beis.

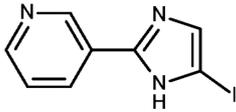
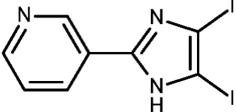
Producto intermedio I-83

Se sintetizó el siguiente producto intermedio siguiendo un procedimiento de síntesis análogo como se informa para I-35.

Producto intermedio	Material de partida
 <p>I-83</p>	I-82

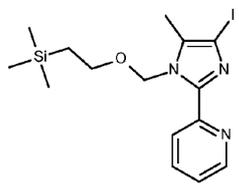
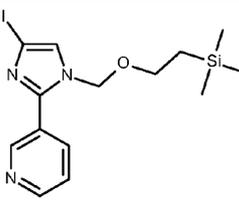
15 **Producto intermedio I-36**

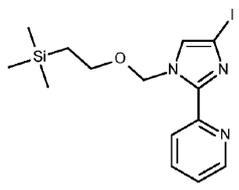
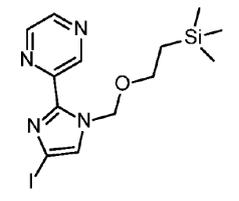
Se sintetizó el siguiente producto intermedio siguiendo un procedimiento de síntesis análogo como se informa para I-35.

Producto intermedio	Material de partida
 <p>I-36</p>	

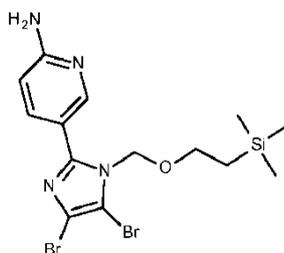
Productos intermedios I-37 a I-39 y I-84

Se sintetizaron los siguientes productos intermedios siguiendo un procedimiento de síntesis análogo como se informa para I-31 (MP significa Material de partida).

Producto intermedio	MP
 <p>I-37a y I-37b</p>	I-32
 <p>I-38</p>	I-36

Producto intermedio	MP
 <p>I-39</p>	I-35
 <p>I-84</p>	I-83

Producto intermedio 40 (I-40)



5

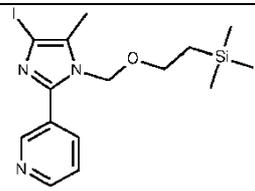
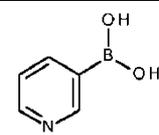
Se añadió Pd(PPh₃)₄ (199 mg, 0,172 mmoles) a una suspensión con agitación de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (759 mg, 3,45 mmoles) y trimetil-[2-[(2,4,5-tribromoimidazol-1-il)metoxi]etil]silano (1,5 g, 3,45 mmoles) en 1,4-dioxano (15 ml) y disol. sat. de Na₂CO₃ (5 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Entonces, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El producto en bruto se purificó otra vez por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 85/15). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron a vacío dando I-40 (1,1 g, 71 %) como un aceite que solidificó dejándolo estar.

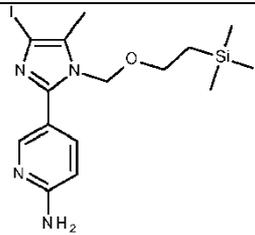
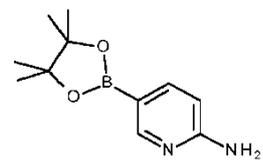
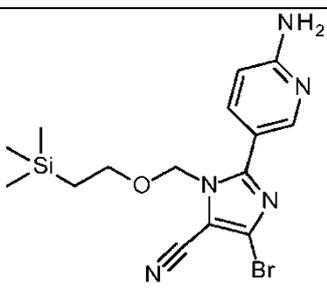
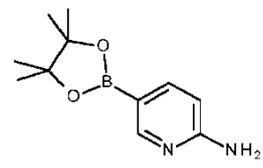
10

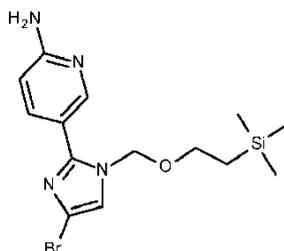
Productos intermedios I-41 a I-42

Se sintetizaron los siguientes productos intermedios siguiendo un procedimiento de síntesis análogo como se informa para I-40.

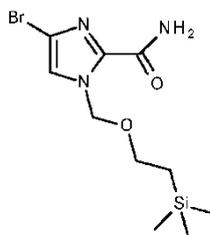
15

Producto intermedio	Materiales de partida
	I-31
	

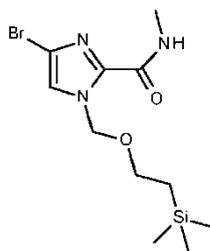
I-41	
	I-31
I-42	
	I-31
	
I-85	

Producto intermedio 43 (I-43)

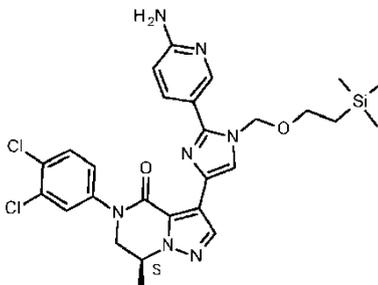
- 5 Se añadió *n*-BuLi (1,6 M en hexanos, 2,1 ml, 3,346 mmoles) a una disolución de **I-40** (1 g, 2,231 mmoles) en THF (15 ml) bajo nitrógeno a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Entonces se añadió agua a -78 °C y la mezcla se dejó calentar hasta ta y se agitó durante 1 h más. Entonces, la mezcla se diluyó con disol. sat. de NH₄Cl y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 10/90). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se concentraron a vacío dando **I-43** (500 mg, 60 %).

Producto intermedio 44 (I-44)

- 15 Se disolvió 4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (1,5 g, 4,29 mmoles) en amoniacco 7 M en MeOH (17,5 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h en un tubo cerrado. El disolvente se evaporó a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 10/90). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron a vacío dando **I-44** (705 mg, 51 %).

Producto intermedio 45 (I-45)

5 Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (4,23 ml, 4,23 mmoles) a una disolución con agitación de 4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (591 mg, 1,692 mmoles) y metilamina (disolución a 33 % en EtOH, 318 μ l, 2,538 mmoles) en THF (5,7 ml) a 0 $^{\circ}$ C. La mezcla se agitó a 0 $^{\circ}$ C durante 1 h. La mezcla se inactivó con disol. sat. de NH_4Cl a 0 $^{\circ}$ C y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; amoniaco 7 M en MeOH en DCM 0/100 a 10/90). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron a vacío dando **I-45** (380 mg, 64 %).

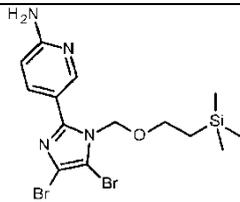
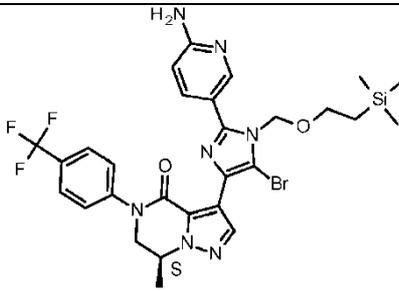
Producto intermedio 46 (I-46)

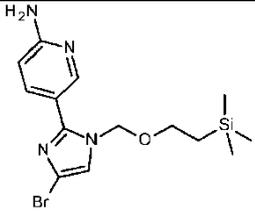
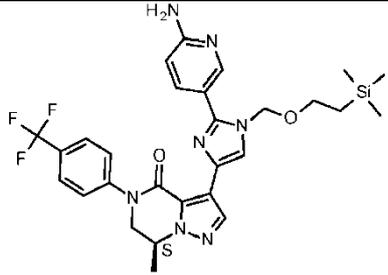
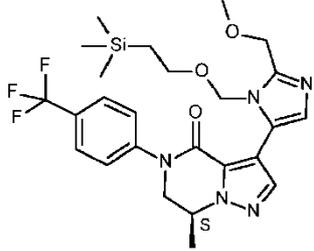
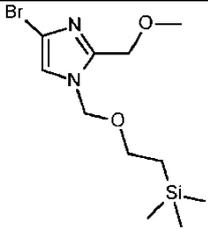
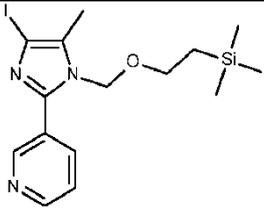
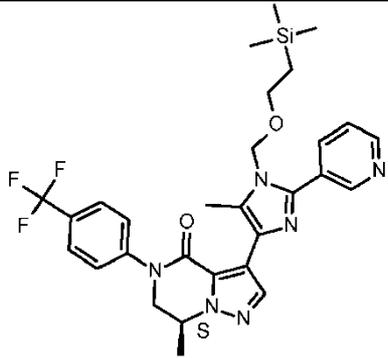
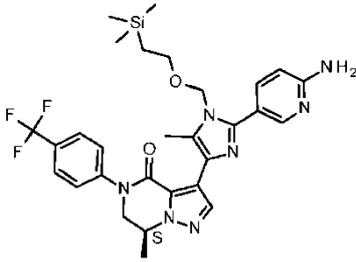
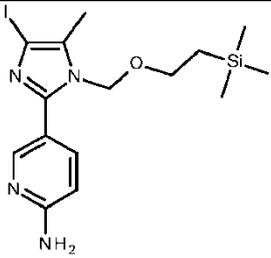
10 Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 mg, 0,020 mmoles) a una suspensión con agitación de **I-19** (189 mg, 0,446 mmoles) y **I-43** (150 mg, 0,406 mmoles) en 1,4-dioxano (3 ml) y disol. sat. de Na_2CO_3 (1 ml). La mezcla se agitó a 90 $^{\circ}$ C durante 16 h. Entonces, la mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 10/90). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron a vacío dando **I-46** (220 mg, 93 %) como un aceite.

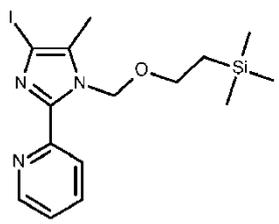
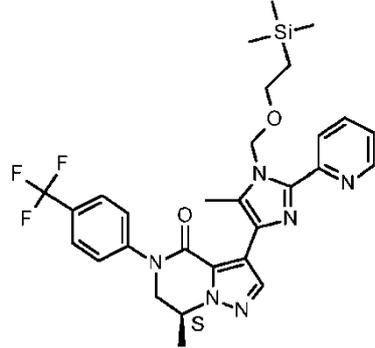
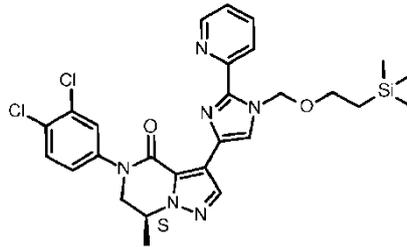
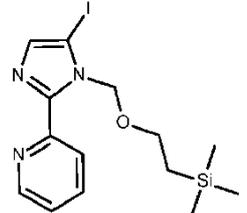
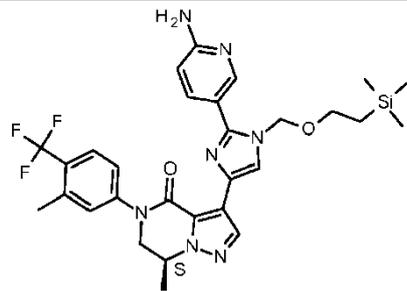
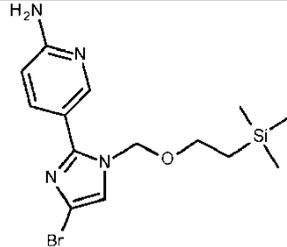
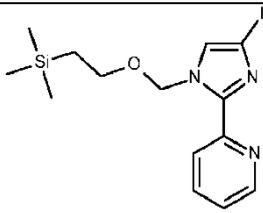
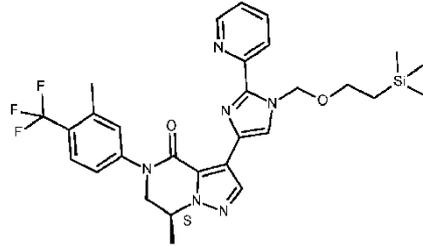
15

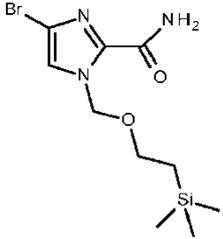
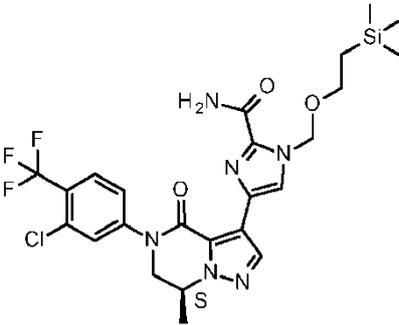
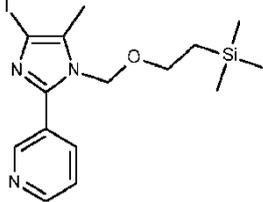
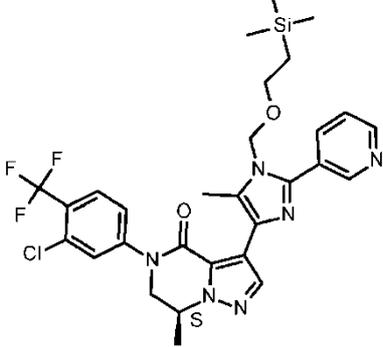
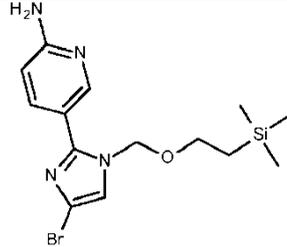
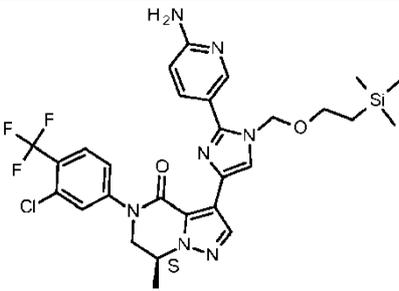
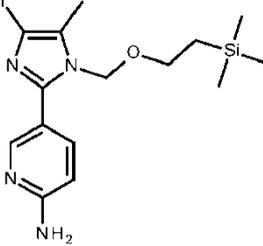
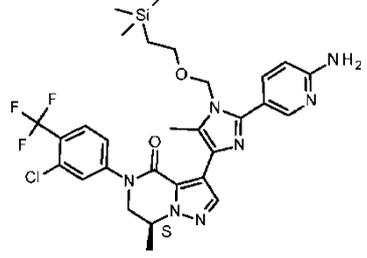
Productos intermedios I-47 a I-63

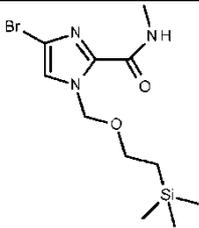
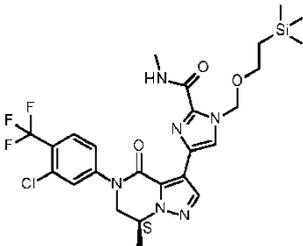
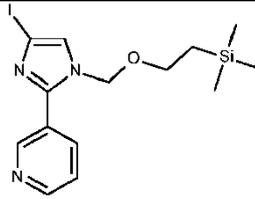
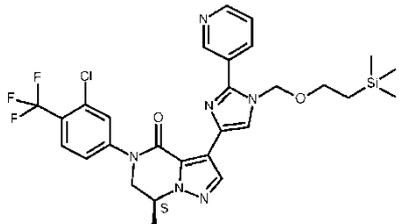
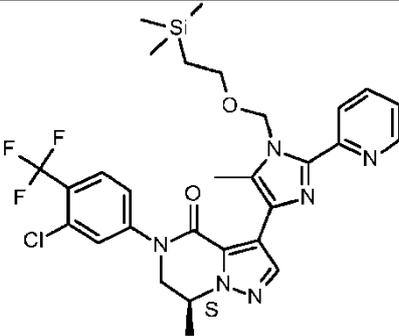
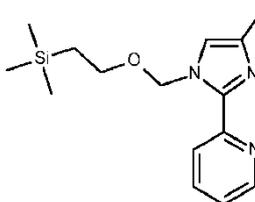
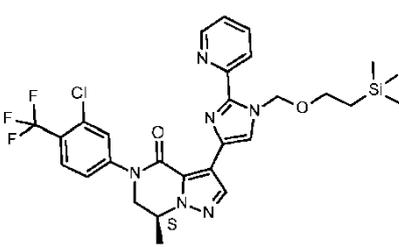
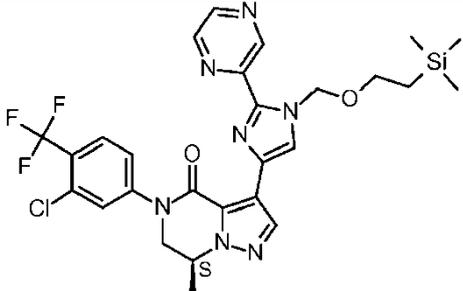
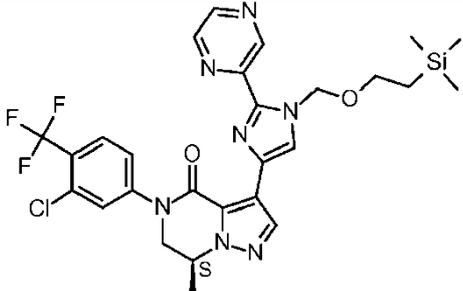
Se sintetizaron los siguientes productos intermedios siguiendo un procedimiento de síntesis análogo como se informa para el **producto intermedio I-46**.

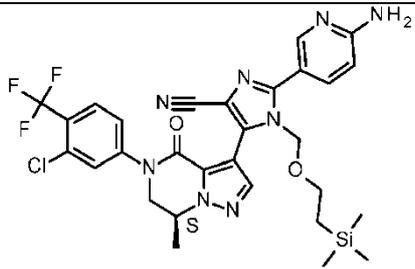
Reactivos	Producto intermedio
 <p data-bbox="400 1688 448 1715">I-40</p>	 <p data-bbox="1042 1778 1090 1805">I-47</p>
<p data-bbox="395 1760 456 1787">I-17b</p>	

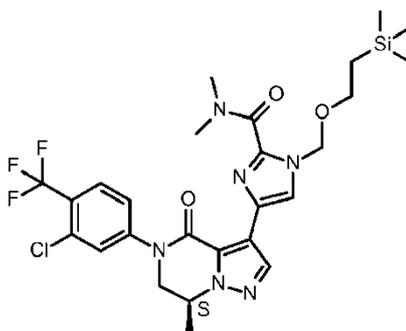
 <p>I-43</p>	 <p>I-48</p>
<p>I-17b</p>	 <p>I-49</p>
 <p>I-30</p>	<p>I-17b</p>
 <p>I-41</p>	 <p>I-50</p>
<p>I-17b</p>	 <p>I-51</p>
 <p>I-42</p>	<p>I-17b</p>

 <p>I-37a</p>	 <p>I-52</p>
<p>I-17b</p>	 <p>I-53</p>
 <p>I-39</p>	 <p>I-54</p>
 <p>I-43</p>	<p>I-22</p>
 <p>I-39</p>	 <p>I-55</p>
<p>I-22</p>	

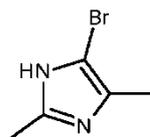
 <p>I-44</p>	 <p>I-56</p>
<p>I-20b</p>	
 <p>I-41</p>	 <p>I-57</p>
<p>I-20a</p>	
 <p>I-43</p>	 <p>I-58</p>
<p>I-20a</p>	
 <p>I-42</p>	 <p>I-59</p>
<p>I-20a</p>	

 <p>I-45</p>	 <p>I-60</p>
<p>I-20b</p>	
 <p>I-38</p>	 <p>I-61</p>
<p>I-20a</p>	<p>I-61</p>
<p>Mezcla de I-37a y I-37b</p>	 <p>I-62 (mezcla de 2 regioisómeros)</p>
<p>I-20a</p>	<p>I-62 (mezcla de 2 regioisómeros)</p>
 <p>I-39</p>	 <p>I-63</p>
<p>I-20a</p>	<p>I-63</p>
<p>I-84</p>	
<p>I-20a</p>	

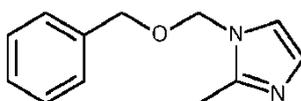
	I-86
I-85	
I-20a	

Producto intermedio 64 (I-64)

5 Se añadió hidruro de sodio (60 % en aceites minerales, 6 mg, 0,291 mmoles) a **I-60** (100 mg, 0,171 mmoles) en THF (0,3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 40 min. Entonces se añadió yodometano (18 µl, 0,291 mmoles) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y a ta durante 2,5 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 10/90). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron a vacío dando **I-64** (50 mg, 48 %).

10 **Producto intermedio 65 (I-65)**

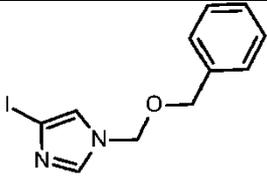
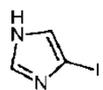
15 A una mezcla de 2,4-dimetilimidazol (200 mg, 2,080 mmoles) en acetonitrilo (6 ml) a 0 °C se añadió *N*-bromosuccinimida (444 mg, 2,496 mmoles) en porciones. Entonces la mezcla se dejó con agitación a ta durante 1 h. Entonces se añadieron agua, disol. diluida de Na₂CO₃ y disol. diluida de Na₂S₂O₃ y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; amoniaco 7 N en MeOH en DCM 0/100 a 3/97). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron a vacío dando **I-65** (210 mg, 58 %) como un sólido blanco.

Producto intermedio 66 (I-66)

20 Se añadió 2-metilimidazol (821 mg, 10 mmoles) en porciones a una suspensión con agitación de hidruro de sodio (60 % en aceites minerales, 440 mg, 11 mmoles) en THF (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 30 min. Entonces se añadió bencil clorometil éter (1,39 ml, 10 mmoles) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se trató con agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, disolución 7 N de amoniaco en MeOH en DCM 0/100 a 5/95). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron a vacío dando **I-66** (1,68 g, 83 %) como un aceite incoloro.

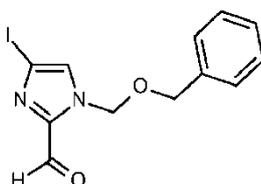
25

Se sintetizaron los siguientes productos intermedios siguiendo un procedimiento de síntesis análogo como se informa para el **producto intermedio I-66**.

Producto intermedio	Material de partida
 <p style="text-align: center;">I-67</p>	

Producto intermedio 68 (I-68)

5

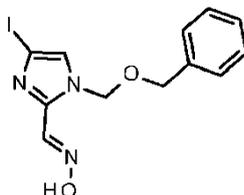


10

Se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (993 μ l, 1,986 mmoles) a una disolución de **I-67** (520 mg, 1,655 mmoles) en THF seco (10 ml) bajo nitrógeno a -78 $^{\circ}$ C. La mezcla se agitó a -78 $^{\circ}$ C durante 10 min, luego se añadió DMF (640 μ l, 8,277 mmoles). La mezcla se agitó a -78 $^{\circ}$ C durante 1 h y entonces se dejó hasta ta durante 18 h. Se añadió cuidadosamente agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 03/97). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron a vacío dando **I-68** (267 mg, 47 %) como un sólido.

Producto intermedio 69 (I-69)

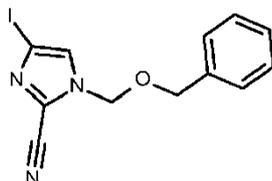
15



Se añadió carbonato sódico (165 mg, 1,56 mmoles) a una disolución de **I-68** (267 mg, 0,780 mmoles) y clorhidrato de hidroxilamina (108 mg, 1,56 mmoles) en agua (3,1 ml). La mezcla se agitó a 70 $^{\circ}$ C durante 90 min y se formó un precipitado. Después del enfriamiento hasta ta, la suspensión se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío dando **I-69** (295 mg, cuant.) como un sólido blanco.

Producto intermedio 70 (I-70)

20

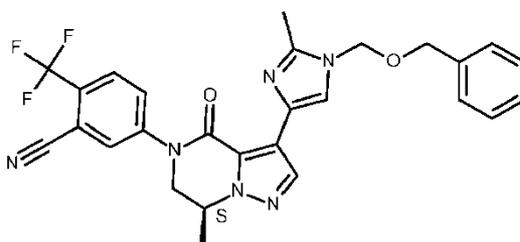


25

Se agitó **I-69** (278 mg, 0,778 mmoles) en anhídrido acético (3 ml) a 140 $^{\circ}$ C durante 20 h. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con disol. sat. de Na_2CO_3 . Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 02/98). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron a vacío dando **I-70** (280 mg, cuant.).

Producto intermedio 71 (I-71)

- 5 Se añadió trifluorometanosulfonato de difenil(trifluorometil)sulfonio (626 mg, 1,549 mmoles) a una disolución de 1-bencil-2-yodoimidazol (220 mg, 0,774 mmoles) y cobre (147 mg, 2,323 mmoles) en DMF anhidra (3 ml). Se agitó la mezcla a 65 °C durante 2,5 h. La mezcla se diluyó con agua, se extinguió con disol. ac. de NH₃ y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; eluyente DCM 100 %). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron a vacío dando **I-71** (65 mg, 37 %) como un aceite.

Producto intermedio 72 (I-72)

- 10 Se añadieron acetato de paladio (II) (5 mg, 0,022 mmoles) y butildi-1-adamantilfosfina (12 mg, 0,033 mmoles) a una mezcla con agitación de **I-66** (200 mg, 0,448 mmoles), **I-15** (109 mg, 0,538 mmoles) y K₂CO₃ (124 mg, 0,896 mmoles) en DMF (4 ml) (previamente lavado con nitrógeno durante 5 min) en un tubo cerrado. La mezcla se agitó a 120 °C durante 30 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó, se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 03/97). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron a vacío dando **I-72** (110 mg, 47 %).
- 15

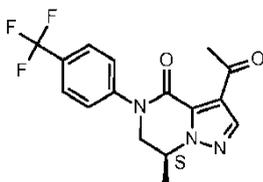
Se sintetizó el siguiente producto intermedio siguiendo un procedimiento de síntesis análogo como se informa para el **producto intermedio I-72**.

Reactivos	Producto intermedio
I-71	<p style="text-align: center;">I-73</p>
I-11	

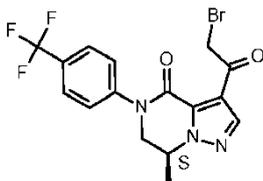
- 20 Se sintetizó el siguiente producto intermedio siguiendo un procedimiento de síntesis análogo como se informa para el **producto intermedio I-46**.

Reactivos	Producto intermedio
I-70	
I-20b	

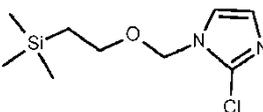
I-74

Producto intermedio 75 (I-75)

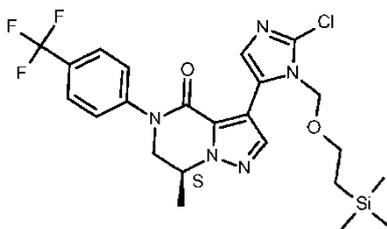
5 Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,25 g, 0,356 mmoles) a una suspensión con agitación de **I-11** (3 g, 7,12 mmoles), tributil-(1-etoxivinil)estaño (2,88 g, 8,548 mmoles) y K_2CO_3 (1,969 g, 14,245 mmoles) en una mezcla desgasificada de 1,4-dioxano (30 ml) y agua (6 ml) en un tubo cerrado y bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 20 h. Entonces, la mezcla se trató con disol. de HCl (2 M en H_2O , 17,8 ml, 35,6 mmoles) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Entonces, la mezcla se basificó con disol. de NaOH (2 M en H_2O) a 0 °C y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío dando **I-75** (1,84 g, 76 %) como un sólido amarillo pálido.

Producto intermedio 76 (I-76)

15 Se añadió **I-75** (1,84 g, 5,455 mmoles) a una disolución con agitación de tribromuro de piridinio (1,22 g, 3,818 mmoles) en DCM (38 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min y luego a ta durante 30 min. La mezcla se trató con disol. de $Na_2S_2O_3$ y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 10/90). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron a vacío dando **I-76** (850 mg, 37 %) como un aceite incoloro.

Producto intermedio 77 (I-77)

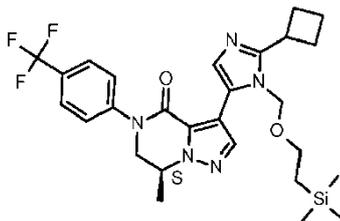
25 Se añadió hidruro de sodio (60 % en aceites minerales, 468 mg, 11,7 mmoles) a 2-cloro-1H-imidazol (800 mg, 7,8 mmoles) en THF (24 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 10 min. Entonces se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (2 ml, 11,7 mmoles) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con disol. sat. de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó ($MgSO_4$), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; EtOAc en heptano 0/100 a 50/50). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se concentraron a vacío dando **I-77** (1,52 g, 89 %).

Producto intermedio 78 (I-78)

30

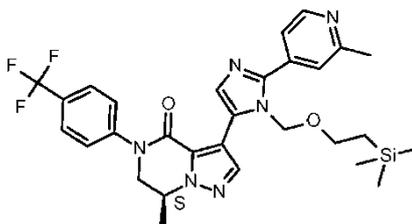
Se bombearon dos disoluciones de **I-77** (328 mg, 1,41 mmoles) en THF (1,8 ml) y complejo de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio-cloruro de litio (0,9 M en THF, 1,77 ml, 1,60 mmoles) a través de un reactor Sigma-Aldrich (1 ml de volumen) a 0,5 ml/min cada una (RT = 1 min) y a ta. Se recogió la disolución de salida en un vial sellado bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta disolución se añadió dicloruro de cinc (0,5 M en THF, 2 ml, 1,03 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. Entonces se añadieron Pd(PPh₃)₄ (54 mg, 0,047 mmoles) y **I-11** (400 mg, 0,940 mmoles) en THF (1 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. Entonces la mezcla se diluyó con disol. sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; EtOAc en heptano 0/100 a 40/60). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron a vacío dando **I-78** (375 mg, 75 %) como un sólido blanco.

Producto intermedio 79 (I-79)



Se añadió bromuro de ciclobutilcinc (0,5 M en THF, 0,48 ml, 0,242 mmoles) a una suspensión de **I-78** (85 mg, 0,161 mmoles), Pd₂(dba)₃ (7 mg, 0,008 mmoles) y S-Phos (6 mg, 0,016 mmoles) en THF (0,44 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. Entonces, se añadió disol. sat. de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, EtOAc en DCM 0:100 a 50:50). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a vacío dando **I-79** (68 mg, 77 %) como un aceite amarillo.

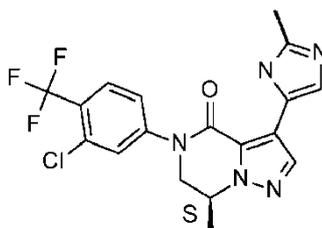
Producto intermedio 80 (I-80)



Se añadió Pd(PPh₃)₄ (16 mg, 0,014 mmoles) a una suspensión con agitación de **I-78** (150 mg, 0,285 mmoles) y éster de pinacol del ácido 2-metilpiridin-4-borónico (75 mg, 0,342 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml) y disol. sat. de Na₂CO₃ (1 ml). La mezcla se agitó a 90 °C durante 36 h. Se añadió Pd(PPh₃)₄ adicional (16 mg, 0,014 mmoles) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h. Entonces, la mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, EtOAc en DCM 0/100 a 100/0). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron a vacío dando **I-80** (60 mg, 36 %) como un aceite amarillo.

Preparación de compuestos finales

Ejemplo 1 (E-1, Co. No. 27)

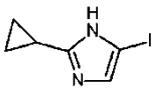
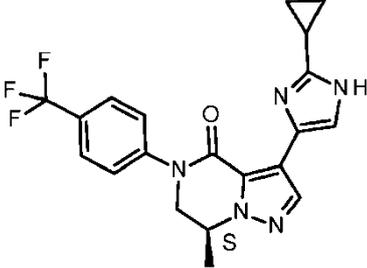
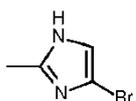
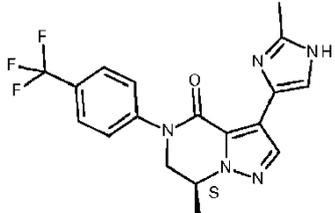
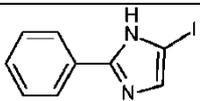
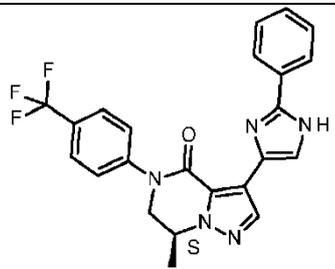
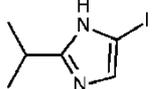
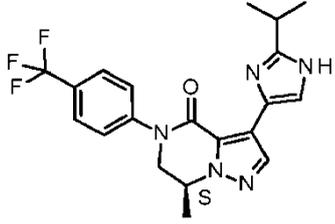


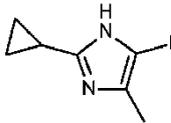
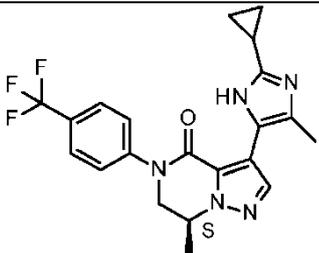
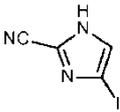
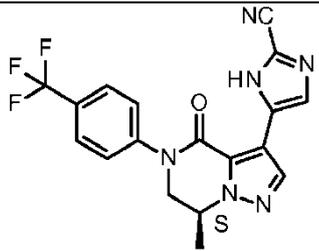
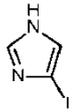
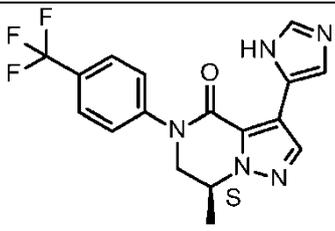
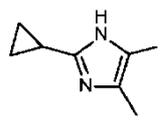
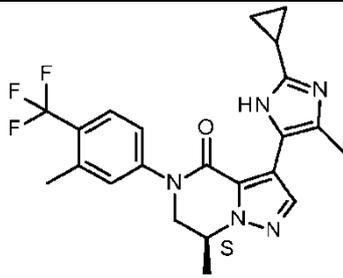
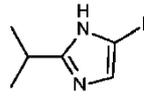
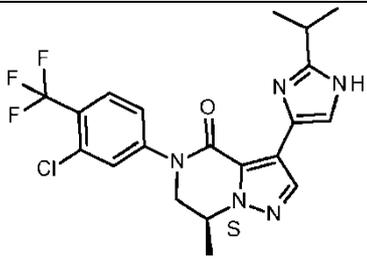
Se añadió Pd(PPh₃)₄ (51 mg, 0,044 mmoles) a una suspensión con agitación de **I-20a** (400 mg, 0,877 mmoles) y 4-bromo-2-metil-1H-imidazol (141 mg, 0,877 mmoles) en 1,4-dioxano (8 ml) y disol. sat. de Na₂CO₃ (4 ml). La mezcla se lavó con nitrógeno y entonces se agitó a 120 °C durante 15 min bajo irradiación de microondas. Entonces, la mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; MeOH en EtOAc 0/100 a 2/98). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto

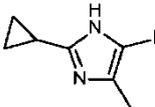
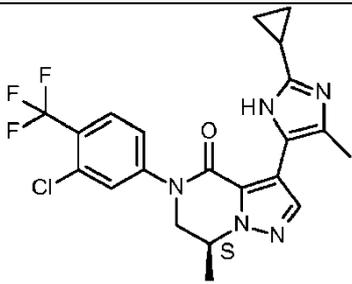
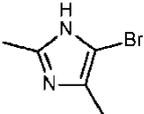
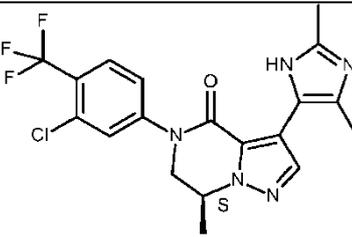
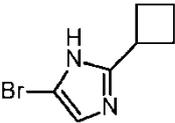
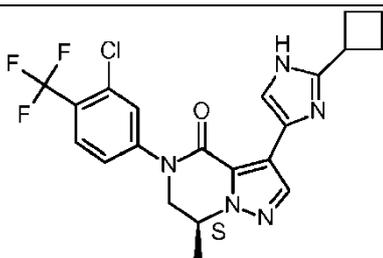
se trituró con heptano, se filtró y se secó a vacío dando el compuesto final **Co. No. 27** (200 mg, 56 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,56 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H) 2,29 (s, 2 H) 2,31 (s, 1 H) 3,99 - 4,13 (m, 1 H) 4,27 - 4,40 (m, 1 H) 4,68 - 4,81 (m, 1 H) 7,39 (d, *J*=1,2 Hz, 0,25 H) 7,61 - 7,68 (m, 1 H) 7,79 (d, *J*=2,0 Hz, 0,75 H) 7,88 (d, *J*=1,7 Hz, 0,75 H) 7,91 (d, *J*=1,2 Hz, 0,25 H) 7,94 (d, *J*=8,7 Hz, 0,75 H) 7,97 (d, *J*=9,0 Hz, 0,25 H) 7,98 (s, 0,75 H) 8,04 (s, 0,25 H) 11,73 (s a, 0,75 H) 11,88 (s a, 0,25 H).

5

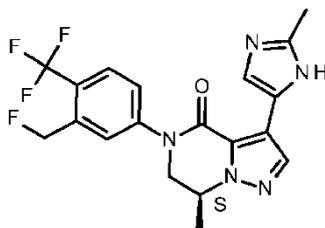
Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **E-1**, también se sintetizaron los siguientes compuestos:

Producto inter-medio	Reactivo	Compuesto final
I-17a		 Co. No. 2
I-17a		 Co. No. 4
I-17b	 I-23	 Co. No. 5
I-17a		 Co. No. 6

<p>I-17b</p>	 <p>I-25 (preparado según el procedimiento descrito en el documento de patente WO2014/008197)</p>	 <p>Co. No. 7</p>
<p>I-17a</p>	 <p>I-28</p>	 <p>Co. No. 10</p>
<p>I-17a</p>		 <p>Co. No. 12</p>
<p>I-22</p>	 <p>I-25</p>	 <p>Co. No. 21</p>
<p>I-20b</p>		 <p>Co. No. 26</p>

I-20a	 <p style="text-align: center;">I-25</p>	 <p style="text-align: center;">Co. No. 28</p>
I-20a/I-20b	 <p style="text-align: center;">I-65</p>	 <p style="text-align: center;">.HCl Co. No. 30</p>
I-20a		 <p style="text-align: center;">Co. No. 42</p>

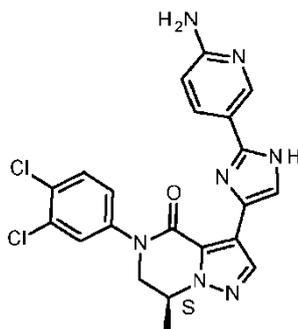
Ejemplo 2 (E-2, Co. No. 24)



Se añadió Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0,040 mmoles) a una mezcla con agitación desoxygenada de **I-18** (261 mg, 0,576 mmoles), 5-bromo-2-metil-1H-imidazol (463 mg, 2,88 mmoles) y K₂CO₃ (397 mg, 2,88 mmoles) en 1,4-dioxano (7 ml) y agua (1,9 ml) en un tubo cerrado bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 120 °C durante 30 min bajo irradiación de microondas. Entonces, la mezcla se diluyó con agua/salmuera y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se trituró con DCM, se filtró y se secó a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 100/0 y MeOH en EtOAc 0/100 a 4/96). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se concentraron a vacío dando el producto como un jarabe que se trituró con DIPE, se filtró y se secó a vacío dando **Co. No. 24** (116 mg, 49 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,73 (d, J=6,5 Hz, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 4,00 (dd, J=12,6, 7,5 Hz, 1 H) 4,26 (dd, J=12,7, 4,2 Hz, 1 H) 4,69 - 4,80 (m, 1 H) 5,68 (d, J=46,7 Hz, 2 H) 7,30 (d, J=1,4 Hz, 1 H) 7,50 (dd, J=8,4, 0,8 Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,81 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 11,85 (s a, 1 H).

15

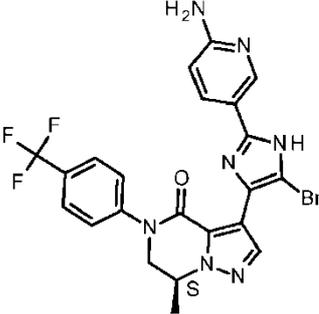
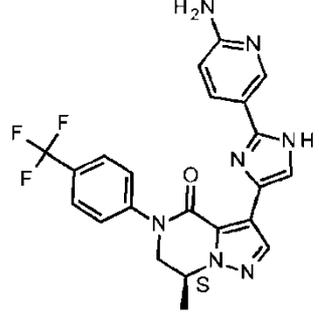
Ejemplo 3 (E-3, Co. No. 19)

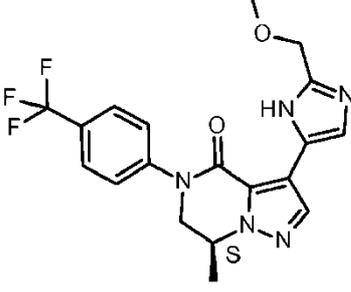
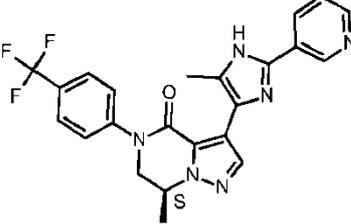
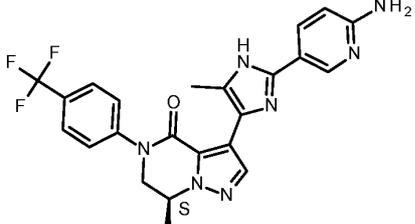
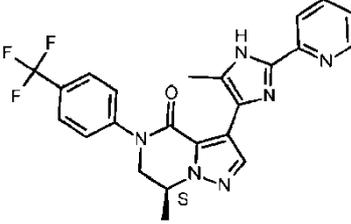
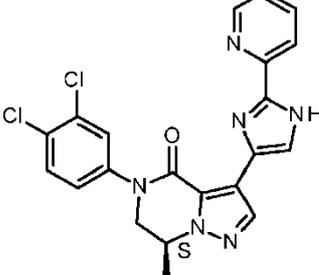


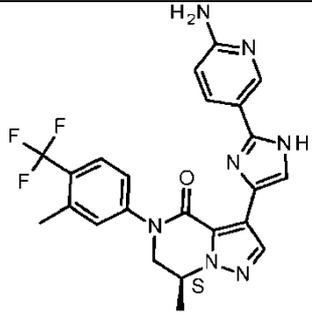
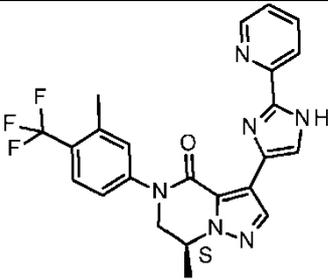
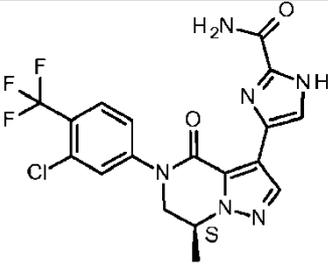
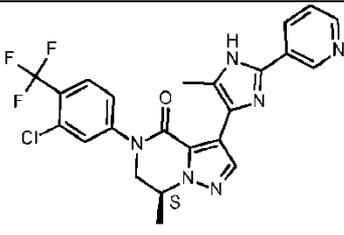
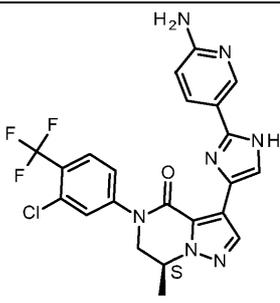
5 Se agitó una disolución de **I-46** (220 mg, 0,376 mmoles) en HCl (6 M en iPrOH, 6,3 ml) a 60 °C durante 16 h. Entonces el disolvente se concentró a vacío. La mezcla se diluyó con disol. sat. de Na₂CO₃ y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 10/90). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto se trituró con Et₂O, se filtró y se secó a vacío dando un sólido que se trituró con DCM, se filtró y se secó a vacío dando **Co. No. 19** (125 mg, 73 %) como un sólido (mezcla de tautómeros 90:10). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,72 (d, J=6,7 Hz, 3 H) 3,94 (dd, J=12,7, 7,4 Hz, 1 H) 4,21 (dd, J=12,7, 4,2 Hz, 1 H) 4,57 (s, 2 H) 4,68 - 4,81 (m, 1 H) 6,54 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,28 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=1,2 Hz, 1 H) 7,52 (d, J=2,5 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,93 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,64 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 12,70 (s a, 0,9 H) 12,79 (s a, 0,1 H).

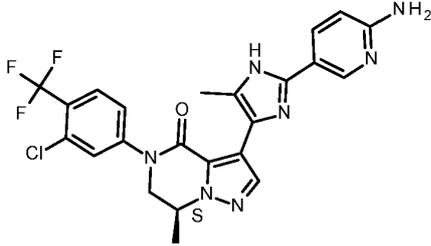
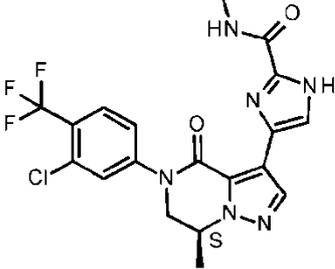
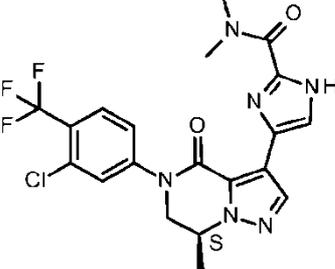
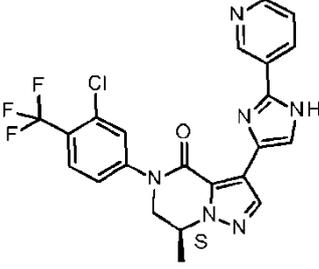
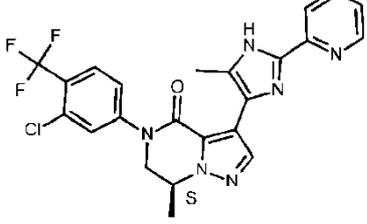
10

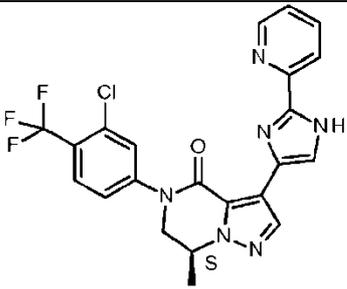
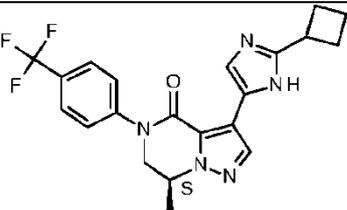
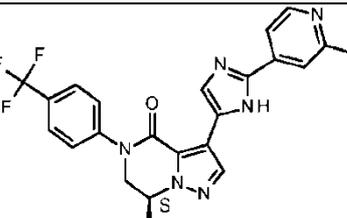
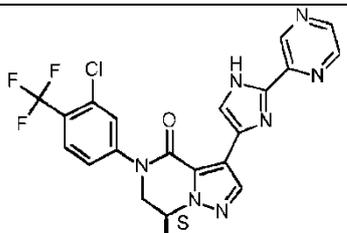
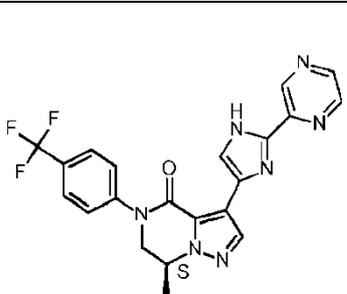
Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **E-3**, también se sintetizaron los siguientes compuestos (en la siguiente tabla, I significa producto intermedio):

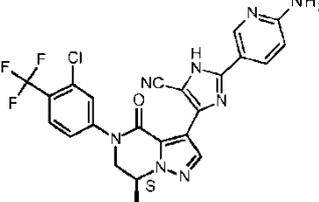
I	Compuesto final
I-47	 <p data-bbox="861 1377 973 1411">Co. No. 9</p>
I-48	 <p data-bbox="861 1769 973 1803">Co. No. 11</p>

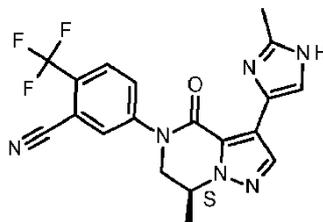
I	Compuesto final
I-49	 <p data-bbox="858 629 976 660">Co. No. 13</p>
I-50	 <p data-bbox="858 936 976 967">Co. No. 14</p>
I-51	 <p data-bbox="858 1249 976 1281">Co. No. 16</p>
I-52	 <p data-bbox="858 1556 976 1588">Co. No. 17</p>
I-53	 <p data-bbox="858 1915 976 1946">Co. No. 18</p>

I	Compuesto final
I-54	 <p data-bbox="858 645 978 678">Co. No. 20</p>
I-55	 <p data-bbox="858 996 978 1030">Co. No. 22</p>
I-56	 <p data-bbox="858 1350 978 1384">Co. No. 31</p>
I-57	 <p data-bbox="858 1641 978 1675">Co. No. 32</p>
I-58	 <p data-bbox="858 2007 978 2040">Co. No. 33</p>

I	Compuesto final
I-59	 <p data-bbox="858 591 979 618">Co. No. 34</p>
I-60	 <p data-bbox="858 943 979 969">Co. No. 35</p>
I-64	 <p data-bbox="858 1294 979 1321">Co. No. 36</p>
I-61	 <p data-bbox="858 1646 979 1673">Co. No. 37</p>
I-62	 <p data-bbox="858 1953 979 1980">Co. No. 38</p>

I	Compuesto final
I-63	 <p data-bbox="858 622 981 651">Co. No. 39</p>
I-79	 <p data-bbox="858 907 981 936">Co. No. 40</p>
I-80	 <p data-bbox="858 1205 981 1234">Co. No. 41</p>
I-86	 <p data-bbox="858 1518 981 1547">Co. No. 43</p>
I-86	 <p data-bbox="858 1892 981 1921">Co. No. 44</p>

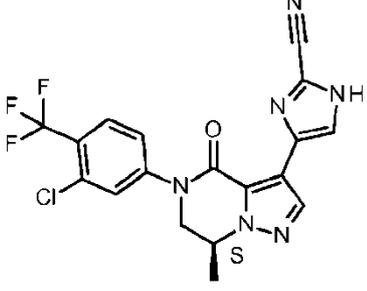
I	Compuesto final
I-87	 <p style="text-align: center;">Co. No. 45</p>

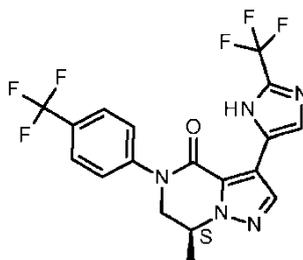
Ejemplo 4 (E-4, Co. No. 23)

Se añadió tribromuro de boro (1 M en DCM, 605 μ l, 0,605 mmoles) a una suspensión de **I-72** (105 mg, 0,202 mmoles) en tolueno (2 ml) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h. Entonces, la mezcla se inactivó con disol. ac. a 10 % de K₂CO₃ y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 07/93). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto se trituró con DIPE, se filtró y se secó a vacío dando **Co. No. 23** (42 mg, 52 %) como un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,74 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H) 2,45 (s, 3 H) 4,03 (dd, *J*=12,5, 7,6 Hz, 1 H) 4,27 (dd, *J*=12,5, 4,2 Hz, 1 H) 4,72 - 4,82 (m, 1 H) 7,33 (s a, 1 H) 7,77 (dd, *J*=8,7, 1,5 Hz, 1 H) 7,87 - 7,94 (m, 2 H) 7,95 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H) 11,72 (s a, 1 H).

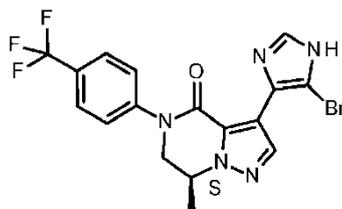
Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **E-4**, también se sintetizaron los siguientes compuestos:

Producto intermedio	Compuesto final
I-74	 <p style="text-align: center;">Co. No. 29</p>

Ejemplo 5 (E-5, Co. No. 8)

Se hidrogenó una disolución de **I-73** (62 mg, 0,119 mmoles) y ácido acético (0,05 ml) en EtOH (2 ml) en un reactor H-cube (1 ml/min, cartucho de 30 mm de Pd(OH)₂ a 20 %, modo completo de H₂, 100 °C, 3 ciclos). El disolvente se evaporó a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; EtOAc en heptano 0/100 a 60/40). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante RP HPLC (fase estacionaria: C18 Sunfire 30 x 100 mm 5 um, fase móvil: gradiente desde 80 % de disolución 10mM de NH₄CO₃H a pH 9 en agua, 20 % de CH₃CN a 0 % de disolución 10 mM de NH₄CO₃H a pH 9 en agua, 100 % de CH₃CN) dando **Co. No. 8** (5 mg, 10 %) como un sólido. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,75 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H) 4,02 (dd, *J*=12,7, 7,5 Hz, 1 H) 4,29 (dd, *J*=12,7, 4,0 Hz, 1 H) 4,75 - 4,83 (m, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,54 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H) 7,78 (d, *J*=8,7 Hz, 2 H) 7,98 (s, 1 H) 13,15 (s a, 1 H).

10 Ejemplo 6 (E-6, Co. No. 1)

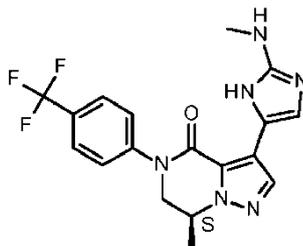


Se añadió *N*-bromosuccinimida (386 mg, 2,167 mmoles) a una disolución con agitación de **Co. No. 12** (712 mg, 1,9705 mmoles) en acetonitrilo (3,6 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se trató con disol. sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 50/50). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron a vacío dando **Co. No. 1** (580 mg, 67 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,75 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H) 4,01 (dd, *J*=12,7, 7,5 Hz, 1 H) 4,29 (dd, *J*=12,9, 4,2 Hz, 1 H) 4,76 - 4,84 (m, 1 H) 7,47 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) 7,52 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H) 7,78 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H) 8,63 (s, 1 H) 12,98 (s a, 1 H).

20 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **E-6**, también se sintetizaron los siguientes compuestos:

Producto intermedio	Compuesto final
Co. No. 11 y <i>N</i> -clorosuccinimida	<p>Co. No. 3</p>

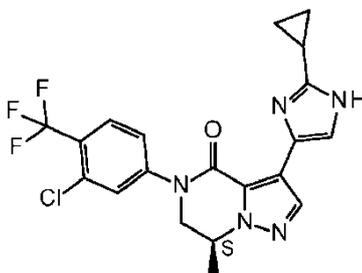
Ejemplo 7 (E-7, Co. No. 15)



25 Se agitó una mezcla de **I-76** (220 mg, 0,528 mmoles), 2-metilaminopirimidina (58 mg, 0,528 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (0,6 mg, 0,005 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) a 85 °C durante 16 h. Entonces, se añadió hidrato de hidracina (179 µl, 3,7 mmoles) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 10 min bajo irradiación de microondas.

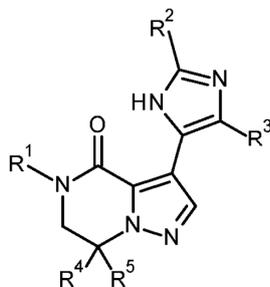
Entonces, el disolvente se evaporó a vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 10/90). Se recogieron las fracciones deseadas y los disolventes se evaporaron a vacío dando **Co. No. 15** (135 mg, 65 %) como un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,70 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H) 2,94 (s, 3 H) 3,96 (dd, *J*=12,6, 7,4 Hz, 1 H) 4,23 (dd, *J*=12,6, 4,2 Hz, 1 H) 4,26 (s a, 1 H) 4,66 - 4,75 (m, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,51 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H) 7,75 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H) 7,83 (s, 1 H) 11,10 (s a, 1 H).

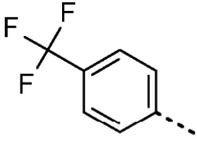
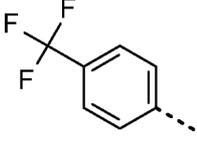
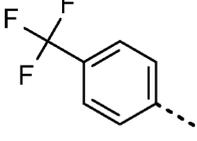
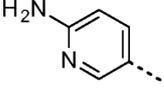
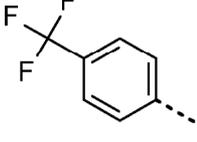
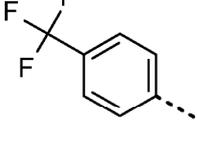
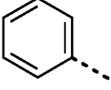
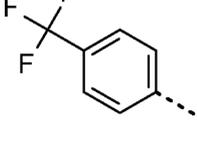
Ejemplo 8 (E-8, Co. No. 25)

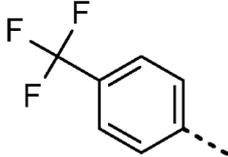
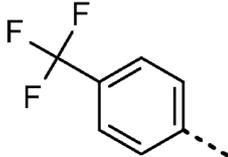
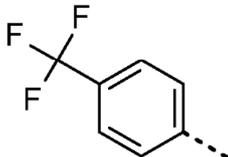
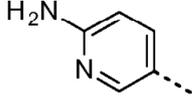
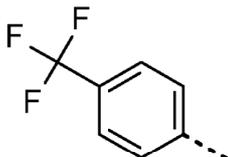
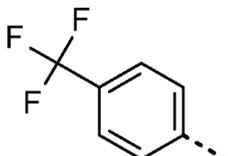
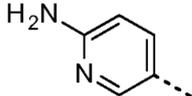
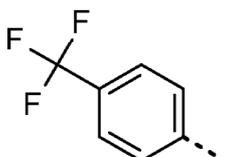
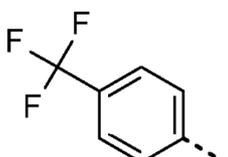
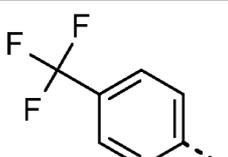
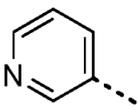


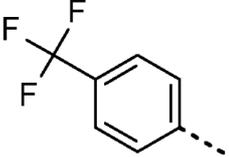
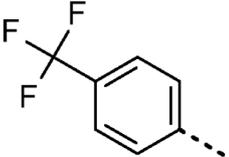
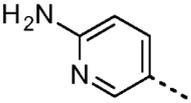
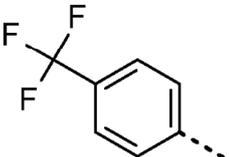
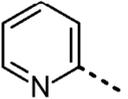
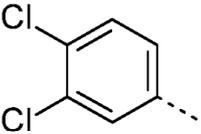
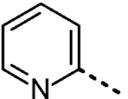
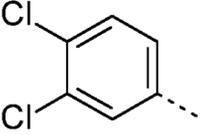
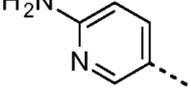
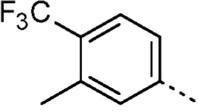
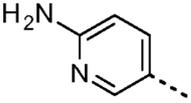
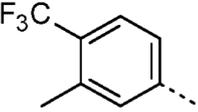
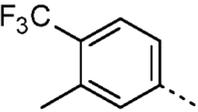
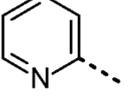
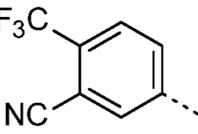
Se añadió Pd(PPh₃)₄ (23,2 mg, 20,1 mmoles) a una suspensión con agitación de **I-20b** (150 mg, - 0,40 mmoles) y 2-ciclopropil-5-yodo-1H-imidazol (112,8 mg, 0,48 mmoles) en una disol. sat. de de NaHCO₃ (2 ml) y 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla se agitó a 120 °C durante 10 min bajo irradiación de microondas. La mezcla se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; MeOH/ DCM 0/100 a 6/94). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a vacío. El producto se purificó por RP HPLC (fase estacionaria: C18 XBridge 30 x 100 mm 5 μm; fase móvil: gradiente desde 60 % de disolución a 0,1 % de NH₄CO₃H/NH₄OH a pH 9 en agua, 40 % de CH₃CN hasta 43 % de disolución a 0,1 % de NH₄CO₃H/NH₄OH a pH 9 en agua, 57 % de CH₃CN), dando **Co. No. 25** (90 mg, 51 %) como un sólido esponjoso de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,91 - 1,02 (m, 4 H) 1,72 (d, *J*=6,7 Hz, 3 H) 1,90 - 2,00 (m, 1 H) 3,98 (dd, *J*=12,5, 7,4 Hz, 1 H) 4,24 (dd, *J*=12,7, 4,2 Hz, 1 H) 4,68 - 4,79 (m, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,42 (dd, *J*=8,3, 1,4 Hz, 1 H) 7,60 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H) 7,82 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 11,88 (s a, 1 H).

Tabla 1. Se prepararon los siguientes compuestos siguiendo los métodos ejemplificados en la Parte Experimental (Ej. N^o). Los compuestos ejemplificados y descritos en la parte experimental se marcan con un asterisco *. cPr significa ciclopropil, iPr significa isopropil y eBu significa ciclobutil.



Co. No.	Ex. No.	R ¹	R ²	R ³	>CR ⁴ R ⁵	Forma de sal
1	E-6*		--H	--Br	>CH(CH ₃) (S)	
2	E-1		--cPr	--H	>CH(CH ₃) (S)	
3	E-6			--Cl	>CH(CH ₃) (S)	
4	E-1		--CH ₃	--H	>CH(CH ₃) (S)	
5	E-1			--H	>CH(CH ₃) (S)	
6	E-1		--iPr	-H	>CH(CH ₃) (S)	

Co. No.	Ex. No.	R ¹	R ²	R ³	>CR ⁴ R ⁵	Forma de sal
7	E-1		--cPr	--CH ₃	>CH(CH ₃) (S)	
8	E-5*		--CF ₃	-H	>CH(CH ₃) (S)	
9	E-3			-Br	>CH(CH ₃) (S)	
10	E-1		--CN	--H	>CH(CH ₃) (S)	
11	E-3			--H	>CH(CH ₃) (S)	
12	E-1		--H	--H	>CH(CH ₃) (S)	
13	E-3		--CH ₂ OCH ₃	--H	>CH(CH ₃) (S)	
14	E-3			--CH ₃	>CH(CH ₃) (S)	

Co. No.	Ex. No.	R ¹	R ²	R ³	>CR ⁴ R ⁵	Forma de sal
15	E-7*		--NHCH ₃	--H	>CH(CH ₃) (S)	
16	E-3			--CH ₃	>CH(CH ₃) (S)	
17	E-3			--CH ₃	>CH(CH ₃) (S)	
18	E-3			--H	>CH(CH ₃) (S)	
19	E-3*			--H	>CH(CH ₃) (S)	
20	E-3			--H	>CH(CH ₃) (S)	
21	E-1		--cPr	--CH ₃	>CH(CH ₃) (S)	
22	E-3			--H	>CH(CH ₃) (S)	
23	E-4*		--CH ₃	--H	>CH(CH ₃) (S)	

Co. No.	Ex. No.	R ¹	R ²	R ³	>CR ⁴ R ⁵	Forma de sal
24	E-2*		--CH ₃	--H	>CH(CH ₃) (S)	
25	E-1		--cPr	--H	>CH(CH ₃) (S)	
26	E-1		--iPr	--H	>CH(CH ₃) (S)	
27	E-1*		--CH ₃	--H	>CH(CH ₃) (S)	
28	E-1		--cPr	--CH ₃	>CH(CH ₃) (S)	
29	E-4		--CN	--H	>CH(CH ₃) (S)	
30	E-1		--CH ₃	--CH ₃	>CH(CH ₃) (S)	. HCl
31	E-3		--CONH ₂	--H	>CH(CH ₃) (S)	
32	E-3			--CH ₃	>CH(CH ₃) (S)	
33	E-3			--H	>CH(CH ₃) (S)	

Co. No.	Ex. No.	R ¹	R ²	R ³	>CR ⁴ R ⁵	Forma de sal
34	E-3			--CH ₃	>CH(CH ₃) (S)	
35	E-3		--CONHCH ₃	--H	>CH(CH ₃) (S)	
36	E-3		--CON(CH ₃) ₂	--H	>CH(CH ₃) (S)	
37	E-3			--H	>CH(CH ₃) (S)	
38	E-3			--CH ₃	>CH(CH ₃) (S)	
39	E-3			--H	>CH(CH ₃) (S)	
40	E-3		--cBu	--H	>CH(CH ₃) (S)	
41	E-3			--H	>CH(CH ₃) (S)	
42	E-1			--H	>CH(CH ₃) (S)	
43	E-3			--H	>CH(CH ₃) (S)	

Co. No.	Ex. No.	R ¹	R ²	R ³	>CR ⁴ R ⁵	Forma de sal
44	E-3			--H	>CH(CH ₃) (S)	
45	E-3			--CN	>CH(CH ₃) (S)	

PARTE ANALÍTICA

Puntos de fusión:

5 Los valores son valores pico, y se obtienen con incertidumbres experimentales que comúnmente se asocian a este método analítico.

DSC823e (A)

Para varios compuestos, se determinaron los puntos de fusión con un aparato DSC823e (Mettler-Toledo). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10 °C/minuto. La máxima temperatura fue 300 °C. Los valores son valores máximos.

10 Aparato Mettler Toledo Mettler FP 81HT/FP90 (B)

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

CL-EM

15 Procedimiento general

Se realizó la medición de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) usando una bomba LC, un detector de matrices de diodos (DAD) o uno UV y una columna como se especifica en los métodos respectivos. Si fuera necesario, se incluyeron detectores adicionales (véase la tabla de métodos a continuación).

20 Se llevó el flujo de la columna al espectrómetro de masas (EM) que se configuró con una fuente de iones a presión atmosférica. Está dentro del conocimiento del experto establecer los parámetros de ajuste (por ejemplo, intervalo de barrido, tiempo de permanencia...) para obtener iones que permitan la identificación del peso molecular monoisotópico nominal del compuesto (MW) y/o el peso molecular monoisotópico de masa exacta. La adquisición de datos se realizó con software apropiado.

25 Los compuestos se describen por sus tiempos de retención experimentales (R_t) e iones. Si no se especifica de manera diferente en la tabla de datos, el ion molecular informado corresponde a [M+H]⁺ (molécula protonada) y/o [M-H]⁻ (molécula desprotonada). En caso de que el compuesto no sea directamente ionizable, se especifica el tipo de aducto (es decir, [M+NH₄]⁺, [M+HCOO]⁻, [M+CH₃COO]⁻, etc.). Para moléculas con múltiples patrones isotópicos (Br, Cl.), el valor informado es el obtenido para la masa isotópica más baja. Todos los resultados se obtuvieron con incertidumbres experimentales que se asocian comúnmente al método usado.

30 En lo sucesivo, "SQD" significa detector de cuadrupolo único, "MSD" detector selectivo de masas, "QTOF" cuadrupolo-tiempo de vuelo, "ta" temperatura ambiente, "BEH" híbrido con puente de etilsiloxano/sílice, "CSH" híbrido de superficie cargada, "UPLC" cromatografía de líquidos de ultra-rendimiento, "DAD" detector de matriz de diodos.

35 **Tabla 2.** Métodos de CL-EM (flujo expresado en ml/min; temperatura de la columna (T) en °C; tiempo de ejecución en min).

Método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo	Tiempo de ejecución
					T col	

Método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo	Tiempo de ejecución
1	Waters: Acquity® UPLC® - DAD/SQD	Waters: CSH™ C18 (1.7µm, 2.1x50mm)	A: 95 % de CH ₃ COONH ₄ 6,5 mM + 5 % de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Desde 95 % de A hasta 5 % A en 4,6 min, se mantiene durante 0,4 min	1	5
					50	
2	Waters: Acquity® IClassUPLC® - DAD/ Xevo G2-S QTOF	Waters: CSH™ C18 (1.7µm, 2.1x50mm)	A: 95 % de CH ₃ COONH ₄ 6,5 mM + 5 % de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Desde 95 % de A hasta 5 % A en 4,6 min, se mantiene durante 0,4 min	1	5
					50	
3	Agilent: HP1100- DAD, MSD G1956B	Waters: Xbridge™ C18 (5.0 µm, 4.6 x100mm)	A:HCO ₃ NH ₄ 10mM+NH ₄ OH (Ph=9.0) B:CH ₃ CN	Desde 90% de A hasta un 0% de A en 6.0 min, se mantiene durante 0.5 min, nuevamente hasta un 90% de A en 0.5 min, se mantiene durante 2.0 min.	1.2 --- RT	9
4	Waters: Acquity® IClass UPLC® - DAD/SQD	Waters: CSH™ C18 (1.7µm, 2.1x50mm)	A: 95 % de CH ₃ COONH ₄ 6,5 mM + 5 % de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Desde 95 % de A hasta 5 % A en 4,6 min, se mantiene durante 0,4 min	1	5
					50	

(*) Parámetros de ajuste de EM diferentes debido a baja sensibilidad

Tabla 3. Datos analíticos punto de fusión (p.f.) y CL-EM: [M+H]⁺ significa la masa protonada de la base libre del compuesto, [M+H]⁺ significa la masa protonada de la base libre del compuesto, [M-H]⁻ significa la masa desprotonada de la base libre del compuesto o el tipo de aducto especificado [M+CH₃COO]). R_t significa tiempo de retención (en min). Para algunos compuestos, se determinó la masa exacta.

5

Co. No.	M.p. (°C)	[M+H]⁺	R_t	Método de CL-EM
1	228.68 (A)	440	2.26	1
2	n.d.	402	2.31	1
3	n.d.	488.1208 (-0.5mDa)	2.29	2
4	167.9 (B)	376	1.82	1
5	119.88 (A)	438.1540 (-0.1mDa)	2.63	2
6	156.03 (A)	404	2.23	1
7	n.d.	416.1696 (-0.2mDa)	2.3	2
8	n.d.	430	2.42	1
9	n.d.	532.0705 (-0.3mDa)	2.35	2
10	219.19 (A)	386	2.08	1
11	276.61 (A)	454.1606 (+0.3mDa)	1.94	2
12	176.92 (A)	362	1.78	1
13	n.d.	406	1.91	1
14	244.74 (A)	453.1653 (+0.3mDa)	2.24	2
15	205.00 (A)	391	5.02	3
16	215.62 (A)	468.1758 (-0.1mDa)	2.04	2
17	198.73 (A)	453.1653 (+0.3mDa)	2.53	2
18	278.31 (A)	439.084 (-0.1mDa)	2.55	2
19	n.d.	454.0957 (+0.7mDa)	2.01	2

Co. No.	M.p. (°C)	[M+H] ⁺	R _t	Método de CL-EM
20	246.15 and 275.27(A)	468.1764 (+0.5mDa)	2.11	2
21	146.20 (A)	430.1856 (+0.2mDa)	2.5	2
22	140.50 (A)	453.1651 (+0.1mDa)	2.63	2
23	226.81 (A)	401	1.74	1
24	174.28 (A)	408.1447 (0.0 mDa)	1.97	2
25	n.d.	436	2.53	1
26	160.38 (A)	438	2.48	1
27	188.27 (A)	410.0993 (-0.2 mDa)	2.16	2
28	158.23 (A)	450.1309 (+0.1mDa)	2.55	2
29	212.06 (A)	421	2.32	1
30	270.45 (A)	424.1151 (-0.1mDa)	2.24	2
31	269.95 (A)	439	1.98	4
32	269.39 (A)	487.1274 (+1.3mDa)	2.44	2
33	267.48 and 286.55 (A)	488.1216 (+0.3mDa)	2.12	2
34	280.85 (A)	502	2.3	1
35	174.70 (A)	453.1063 (+1.0 mDa)	2.15	2
36	n.d.	467.1213 (+0.3mDa)	2.31	2
37	131.60 and 188.06 (A)	473.111 (+0.6mDa)	2.33	2
38	232.11 (A)	487.1267 (+0.6mDa)	2.74	2
39	n.d.	473.1128 (+2.4mDa)	2.67	2
40	n.d.	416.1698 (0.0 mDa)	2.36	2
41	n.d.	453.1661 (+1.1mDa)	2.21	2
42	173.18 (A)	450.1308 (0.0mDa)	2.63	2
43	227.75 (A)	474.1057 (0.0mDa)	2.45	2
44	n.d.	440.1446 (0.0mDa)	2.26	2
45	n.d.	513.1174 (+0.8mDa)	2.40	2

n.d. significa no determinado

Rotaciones ópticas

Se midieron las rotaciones ópticas en un polarímetro Perkin-Elmer 341 con una lámpara de sodio y se informaron del siguiente modo: $[\alpha]^D$ (λ , c g/100 ml, disolvente, T °C).

5 $[\alpha]_{\lambda}^T = (100\alpha) / (l \times c)$ donde l es la longitud de la trayectoria en dm y c es la concentración en g/100 ml para una muestra a una temperatura T ($^{\circ}\text{C}$) y una longitud de onda λ (en nm). Si la longitud de onda de la luz usada es 589 nm (la línea D de sodio), entonces en su lugar se podría usar el símbolo D. Siempre se debe dar el signo de la rotación (+ o -). Cuando se usa esta ecuación, la concentración y el disolvente siempre se proporcionan entre paréntesis después de la rotación. La rotación se informa usando grados y no se dan unidades de concentración (se supone que es g/100 mL).

Tabla 4. Datos de rotación óptica.

Co. No.	α_D ($^{\circ}$)	Longitud de onda (nm)	Concentración % en p/v	Disolvente	Temp. ($^{\circ}\text{C}$)
1	+28.0	589	0.53	DMF	25
2	+25.7	589	0.59	DMF	20
4	+26.7	589	0.52	DMF	20
5	+19.5	589	0.73	DMF	20
6	+20.6	589	0.56	DMF	20
7	+18.9	589	0.51	DMF	20
10	+24.7	589	0.5	DMF	20
11	+20.7	589	0.54	DMF	20
12	+24.3	589	0.55	DMF	20
13	+21.8	589	0.57	DMF	20
14	+10.8	589	0.51	DMF	20
15	+21.9	589	0.5	DMF	20
16	-0.1	589	0.5	DMF	20
17	+0.4	589	0.5	DMF	20
18	+19.6	589	0.76	DMF	20
20	+16.1	589	0.51	DMF	20
21	+18.4	589	0.51	DMF	20
22	+9.6	589	0.5	DMF	20
23	+24.6	589	0.5	DMF	20
24	+24.3	589	0.53	DMF	20

Co. No.	α_D (°)	Longitud de onda (nm)	Concentración ¹ % en p/v	Disolvente	Temp. (°C)
25	+25.7	589	0.59	DMF	20
26	+26.1	589	0.57	DMF	20
27	+28.7	589	0.51	DMF	20
29	+29.9	589	0.46	DMF	20
30	+25.4	589	0.52	DMF	20
31	+27.3	589	0.55	DMF	20
32	+8.3	589	0.49	DMF	20
33	+26.6	589	0.48	DMF	20
34	+5.0	589	0.51	DMF	20
37	+19.6	589	0.76	DMF	20
38	+3.4	589	0.51	DMF	20
39	+14.7	589	0.5	DMF	20
40	+19.2	589	0.51	DMF	20
42	+25.0	589	0.53	DMF	20
43	+9.1	589	0.92	DMF	20
44	+1.0	589	0.30	DMF	20
45	n.d.*				

n.d.*: no disponible debido a mala solubilidad

EJEMPLOS FARMACOLÓGICOS

A) Farmacología *in vitro*

- 5 Los compuestos proporcionados en la presente invención son moduladores alostéricos negativos de mGluR2. Parece que estos compuestos inhiben las respuestas de glutamato uniéndose a un sitio alostérico distinto del sitio de unión de glutamato. La respuesta de mGluR2 a una concentración de glutamato disminuye cuando están presentes los compuestos de la fórmula (I). Se espera que los compuestos de la fórmula (I) tengan su efecto sustancialmente en mGluR2 en virtud de su capacidad para reducir la función del receptor. Se muestran en la Tabla 7 los efectos de los moduladores alostéricos negativos probados en mGluR2 usando el método del ensayo de unión de [³⁵S]GTPγS descrito a continuación y que es adecuado para la identificación de tales compuestos, y más particularmente los compuestos según la fórmula (I).

1) Ensayo de unión de [³⁵S]GTPγS

- 15 El ensayo de unión de [³⁵S]GTPγS es un ensayo funcional basado en membrana usado para estudiar la función del receptor acoplado a proteína G (GPCR) por la cual se mide la incorporación de una forma no hidrolizable de GTP, [³⁵S]GTPγS (guanosina 5'-trifosfato, marcada con emisor de gamma ³⁵S). La subunidad α de la proteína G cataliza el intercambio de guanosina 5'-difosfato (GDP) por guanosina trifosfato (GTP) y tras la activación de GPCR 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

radiactivo es una medida directa de la actividad de la proteína G y, por tanto, se puede determinar la actividad del antagonista. Se muestra que los receptores de mGlu2 se acoplan preferentemente a la proteína G α i, un acoplamiento preferencial para este método y, por tanto, se usa ampliamente para estudiar la activación del receptor de receptores de mGlu2 tanto en líneas celulares recombinantes como en tejidos. Aquí, los presentes inventores describen el uso del ensayo de unión de [35 S]GTP γ S usando membranas de células transfectadas con el receptor humano de mGlu2 y adaptadas de Schaffhauser et al. (Molecular Pharmacology, 2003, 4:798-810) para la detección de las propiedades de modulación alostéricas (NAM) negativas de los compuestos de la presente invención.

Preparación de membranas

Se cultivaron células CHO hasta la pre-confluencia y se estimularon con butirato 5 mM durante 24 h. Las células se recogieron entonces por raspado en PBS y la suspensión de células se centrifugó (10 min a 4000 rpm en una centrífuga de mesa). Se desechó el sobrenadante y el sedimento se resuspendió suavemente en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, mezclando con un homogeneizador Ultra Turrax. La suspensión se centrifugó a 12.400 rpm (Sorvall F14S-6x250Y) durante 10 minutos y se desechó el sobrenadante. El sedimento se homogeneizó en Tris-HCl 5 mM, pH 7,4, usando un homogeneizador Ultra Turrax y se centrifugó otra vez (13.000 rpm, 20 min, 4 °C). El sedimento final se resuspendió en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, y se guardó a -80 °C en alícuotas apropiadas antes de uso. La concentración de proteína se determinó por el método de Bradford (Bio-Rad, EE.UU.) con albúmina de suero bovino como patrón.

Ensayo de unión de [35 S] GTP γ S

Se realizó la medición del modulador alostérico negativo de mGluR2 y la actividad de compuestos de prueba del siguiente modo. Se diluyeron los compuestos de prueba y el glutamato en tampón de ensayo que contenía ácido de HEPES 10 mM, sal de HEPES 10 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl $_2$ 3 mM y GDP 10 μ M. Se descongelaron sobre hielo membranas que contenían receptor humano de mGlu2 y se diluyeron en tampón de ensayo complementado con 18 μ g/ml de saponina. Las membranas se pre-incubaron con compuesto, junto con una concentración predefinida (\sim CE $_{80}$) de glutamato (60 μ M) durante 30 min a 30 °C. Después de la adición de [35 S]GTP γ S (f.c. 0,1 nM), las mezclas de ensayo se agitaron brevemente y se incubaron adicionalmente para permitir la incorporación de [35 S]GTP γ S tras la activación (30 minutos, 30 °C). Las mezclas de ensayo finales contuvieron 7 μ g de proteína de membrana en ácido de HEPES 10 mM, sal de HEPES 10 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl $_2$ 3 mM, GDP 10 μ M y 10 μ g/ml de saponina. El volumen de reacción total fue 200 μ l. Las reacciones se terminaron por filtración rápida a través de placas Unifilter-96 GF/B (Perkin Elmer, Massachusetts, EE.UU.) usando un colector FilterMate Universal de 96 pocillos. Los filtros se lavaron 6 veces con NaH $_2$ PO $_4$ 10 mM Na $_2$ HPO $_4$ 10 mM frío en hielo, pH 7,4. Entonces, los filtros se secaron al aire y se añadieron 30 μ l de mezcla de centelleo líquido (Microscint-O) a cada pocillo. Se contó la radiactividad unidad a membrana en un Topcount.

Análisis de datos

Se generaron las curvas de concentración-respuesta de los compuestos representativos de la presente invención usando la interfaz de software Lexis (desarrollada en J&J). Los datos se calcularon como % de la respuesta de glutamato de control, definida como la respuesta que se genera tras la adición de una concentración equivalente CE $_{80}$ de glutamato. Se analizaron las curvas sigmoides de concentración-respuesta que representaban estos porcentajes frente al logaritmo de la concentración del compuesto de prueba usando análisis de regresión no lineal. La concentración que produce la inhibición al 50 % se calculó como la CI $_{50}$.

Se calcularon los valores de pCI $_{50}$ como $-\log$ CI $_{50}$, cuando la CI $_{50}$ se expresa en M. E $_{m\acute{a}x}$ se define como el efecto máximo relativo (es decir, el % de inhibición máximo con respecto a la respuesta de glutamato de control).

Tabla 5. Datos farmacológicos para los compuestos según la invención.

Co. No.	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT E _{max}
1	7.94	99.26
2	7.7	103.485
3	7.6	107.81
4	7.59	103.88
5	7.56	104.81
6	7.51	103.905
7	7.5	105.645

8	7.48	107.65
9	7.46	108.155
10	7.44	106.915
11	7.26	108.945
12	7.15	100.61
13	7.08	103.715
14	6.96	102.565
15	6.77	102.105
16	6.73	108.14
17	6.84	106.335
18	8.04	110.345
19	7.3	107.82

20	7.27	107.245
21	8.24	107.93
22	7.79	109.72
23	7.19	103.86
24	7.8	106.205
25	8.7	105.86
26	8.57	111.21
27	8.46	106.485
28	8.43	111.495
29	8.41	111.36
30	8.2	108.795
31	7.99	107.24
32	7.81	108.8

33	7.79	106.065
34	7.51	108.665
35	7.42	110.71
36	6.96	106.185
37	7.89	109.01
38	7.67	105.425
39	8.08	103.79
40	8.16	107.01
41	6.78	105.555
42	8.73	109.175
43	8.31	105.635
44	7.41	103.425
45	7.46	105.79

B) Farmacología *in vivo***5 1) Inversión de la disminución inducida por LY-404039 de la fisura palpebral en ratas expuestas a apomorfina.**

Se alojaron ratas macho Wiga Wistar (Crl: WI; Charles River Germany; 220 \pm 40 g) en condiciones estándar de laboratorio (21 \pm 2 °C; 50-65 % de humedad relativa; ciclo de luz-oscuridad fijado a 12 h; las luces se encienden a 6:00 h) y ayunaron durante la noche antes del comienzo de los experimentos (el agua de grifo siguió disponible a voluntad). Durante el periodo de ensayo, se alojaron en jaulas individuales. Se puntuó la fisura palpebral cada 5 min durante la primera hora después de la inyección de apomorfina (1,0 mg/kg, i.v.) en animales o bien pretratados o no pretratados con LY-404039 (2,5 mg/kg, s.c.) 1 h antes de la inyección de apomorfina. Los animales también se pretrataron con el compuesto de prueba o disolvente a un intervalo predeterminado antes de la exposición a apomorfina. El sistema de puntuación fue: (5) exoftalmos, (4) completamente abierta, (3) abierta tres cuartos, (2) abierta la mitad, (1) abierta un cuarto, (0) cerrada. Se acumularon las puntuaciones para la fisura palpebral durante el periodo de observación de 60 min. Se seleccionó una puntuación de fisura palpebral acumulada > 26 para la inversión inducida por fármaco de la disminución inducida por LY-404039 de la fisura palpebral (manifestación en

3,2 % de los animales de control pretratados con LY-404039 (n = 154) frente a en 99,5 % de ratas de control no pretratadas con LY-404039 (n = 6335)).

5 La Tabla 6 muestra la puntuación de la fisura palpebral en animales de control que recibieron apomorfina solo y en animales que recibieron apomorfina y LY-404039. En animales que recibieron apomorfina solo, la mediana de la fisura palpebral es 43, mientras que en animales que recibieron apomorfina y LY-404039, la mediana de la fisura palpebral es 17. En animales tratados con apomorfina sola, la puntuación de la fisura palpebral es casi siempre (en 95,5 % de las ratas) superior a 34, mientras que en animales tratados con la combinación (apomorfina + LY-404039) solo 3,2 % de los animales muestran una fisura palpebral superior a 26.

Tabla 6. Puntuación de la fisura palpebral en animales de control.

Medición	Apomorfina solo (n = 6335)	Apomorfina + LY-404039 (n = 154)
<u>Puntuación de la fisura palpebral</u>		
Mediana de la puntuación:	43	17
Puntuación de aparición > 26 (%):	99,5	3,2
Puntuación de aparición > 34 (%):	95,9	0,0

10

2) Inversión del efecto de la inhibición inducida por mGluR2 PAM JNJ-42153605 de la hiperlocomoción inducida por escopolamina

Aparato

15 Se midió la actividad motora en pistas de actividad motora basada en microprocesadores (cilindros de PVC grises cerrados con una altura de 39 cm y un diámetro de 31 cm). Cada pista se colocó sobre una caja de iluminación de LED infrarrojos (8 x 8 LED) (caja cuadrada blanca de PVC; 40 x 40 cm²; altura 12,5 cm. Se montó una cámara de tubo sensible a los infrarrojos y una fuente de luz blanca en el techo encima de la cámara de observación para seguir al animal. Se registró la distancia total recorrida (cm) y se analizó usando el sistema de seguimiento por vídeo Noldus Ethovision XT (Versión 7.0.418; Noldus, Wageningen, Países Bajos). La intensidad de la luz dentro de las jaulas de actividad (medida en el centro al nivel del suelo) osciló entre 4 y 8 LUX.

20

Procedimiento general

25 Se pretrataron las ratas con compuesto de prueba o vehículo 60 min antes del comienzo de las grabaciones de actividad y se colocaron en jaulas individuales. Las ratas se expusieron a JNJ-42153605 (3-(ciclopropilmetil)-7-(4-fenilpiperidin-1-il)-8-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina; documento WO2010/130424; Cid et al. J. Med. Chem. 2012, 55, 8770-8789) (20 mg/kg, i.v.) 30 min antes del comienzo de la grabación de actividad, combinado con escopolamina (0,16 mg/kg, i.v.) justo antes del comienzo de las mediciones de actividad. Inmediatamente después de la inyección de escopolamina, las ratas se pusieron en monitores de actividad y se midió la distancia total recorrida durante los primeros 30 min.

30

Ratas de control pretratadas con disolvente

30 Las distribuciones de frecuencia obtenidas en una serie histórica de ratas de control pretratadas con disolvente se dan en la Tabla 7 a continuación. Los animales que recibieron la combinación de JNJ-42153605 y escopolamina (n = 433) se desplazaron casi siempre una distancia de menos de 1500 cm (< 1500 cm) (solo 2,5 % de las ratas de control se desplazaron una distancia superior a 1500 cm (> 1500 cm)). Por otra parte, los animales expuestos a escopolamina solo (n = 215) siempre se desplazaron una distancia total superior a 1500 cm (> 1500 cm) y casi siempre (en 95,8 % de las ratas) una distancia superior a 4400 cm (> 4400 cm). Las ratas que no recibieron ninguna exposición se desplazaron casi siempre una distancia superior a 1500 cm (> 1500 cm) (en 93,3 % de las ratas) y menos de 4400 cm (< 4400 cm) (en 98,9 % de las ratas). Para la inversión del efecto inhibitorio de JNJ-42153605 sobre la hiperlocomoción inducida por escopolamina, se adoptaron los siguientes criterios de todo o nada: (1) inversión: distancia total > 1500 cm.

35

40 **Tabla 7.** Distribuciones de frecuencias obtenidas en series históricas de ratas de control pretratadas con disolvente.

N_{ensayado} significa número de animales ensayados.

	Mediana (cm)	> 1500 cm (%)	> 4400 cm (%)	N _{ensayado}
Combinación	480	2,5	0,0	433
Sin exposición	2618	93,3	1,1	638

Escopolamina	7246	100	95,8	215
---------------------	------	-----	------	-----

3) Inducción de midriasis

5 Se midió el diámetro de la pupila de ratas Wiga con un micrómetro microscópico (1 unidad = 1/24 mm). Criterios para los efectos inducidos por fármacos: diámetro de la pupila > 25 unidades para midriasis (en controles: 1,9 %) 1 h después de la administración del compuesto de prueba (prueba 1) o 1, 2 o 3 h después de la administración del compuesto de prueba (prueba 2, en la que se informa el máximo diámetro de la pupila durante el periodo completo de 3 h).

La Tabla 8 a continuación proporciona los datos obtenidos en las pruebas 1)-3) descritas anteriormente:

10 **Tabla 8.** Resumen de datos en las pruebas 1)-3). En la tabla: SCOP JNJ-42153605 significa Inversión del efecto de JNJ 42153605 sobre la hiperlocomoción inducida por escopolamina, APO LY-404039 significa Inversión de la disminución inducida por LY-404039 de la fisura palpebral en ratas expuestas a apomorfina, MYD significa Inducción de midriasis, DE₅₀ significa mediana de la dosis eficaz; PO significa vía oral.

Co. No.	Vía	DE ₅₀ (mg/kg)			
		SCOP JNJ-42153605	APO LY-404039	MYD	
				Test 1	Test 2
4	PO	> 2.5			
27	PO	> 2.5 (*)	0.2	>10	> 40
25	PO	0.726	0.79		
26	PO	1.99			
29	PO	> 2.5			
31	PO	> 0.63			
30	PO	1.99			
28	PO	> 0.63			
32	PO	> 0.63			
11	PO	> 0.63			
7	PO	> 0.63			
16	PO	> 0.63			
34	PO	> 0.63			
33	PO	> 0.63			
22	PO	> 0.63			
21	PO	> 0.63			
18	PO	> 0.63			

15 (*)DE₅₀ = 1,25 mg/kg cuando se aplica un criterio más sensible para la inversión inducida por fármacos de distancia total > 1300 cm (que ocurre en solo 4,8 % de las ratas pretratadas con disolvente)

EJEMPLOS DE COMPOSICIÓN PROFÉTICA

"Principio activo", como se usa en todos estos ejemplos, se refiere a un compuesto final de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, los solvatos y las formas estereoquímicamente isoméricas y los tautómeros del mismo.

Ejemplos típicos de formulaciones para la formulación de la invención son las siguientes:

1. Comprimidos

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

En este ejemplo, el principio activo se puede sustituir con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

5 2. Suspensión

Se prepara una suspensión acuosa para administración por vía oral de manera que cada 1 mililitro contenga 1 a 5 mg de uno de los compuestos activos, 50 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

3. Inyectable

10 Se prepara una composición parental agitando 1,5 % en peso de principio activo de la invención en 10 % en volumen de propilenglicol en agua.

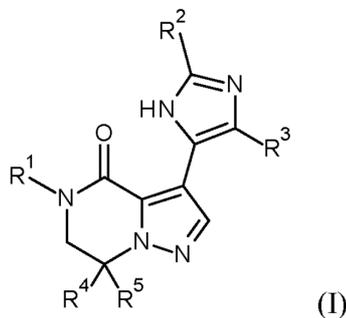
4. Pomada

Principio activo	5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Petróleo blanco	15 g
Agua	hasta 100 g

En este ejemplo, el principio activo se puede sustituir con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



o una forma estereoisomérica o un tautómero del mismo, en el que

5 R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄, mono-haloalquilo C₁₋₄, poli-halo-alquilo C₁₋₄, -CN y cicloalquilo C₃₋₇;

R² se selecciona del grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₇; -CN; -NR^aR^b; -C(O)NR^cR^d; -C(O)alquilo C₁₋₄; -alquil C₁₋₄-OH; -alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄; arilo; Het; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y cicloalquilo C₃₋₇; en el que

10 R^a, R^b, R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo C₁₋₄;

Arilo es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄, mono-haloalquilo C₁₋₄ y poli-halo-alquilo C₁₋₄;

15 Het es (a) un sustituyente heterociclilo aromático de 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄ y -NR^eR^f;

o (b) un heterociclilo aromático de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en tiazolilo, oxazolilo, 1H-pirazolilo y 1H-imidazolilo, cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄, mono-haloalquilo C₁₋₄ y poli-halo-alquilo C₁₋₄;

20 R^e y R^f se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, -CN y -O-alquilo C₁₋₄;

R⁴ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y -alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄;

o un N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

25 2. Un compuesto según la reivindicación 1, o una forma estereoisomérica o un tautómero del mismo, en el que

R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄, mono-haloalquilo C₁₋₄, poli-halo-alquilo C₁₋₄ y -CN;

30 R² se selecciona del grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₇; -CN; -NR^aR^b; -C(O)NR^cR^d; -alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄; arilo; Het; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno; en el que

R^a, R^b, R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo C₁₋₄;

Arilo es fenilo;

Het es (a) piridinilo opcionalmente sustituido con un sustituyente -NR^eR^f o de alquilo C₁₋₄;

R^e y R^f son cada uno hidrógeno;

35 R³ se selecciona del grupo de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ y ciano;

R⁴ es hidrógeno; y

R⁵ es alquilo C₁₋₄;

o un N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, o una forma estereoisomérica o un tautómero del mismo, en el que

5 R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, mono-halo-alquilo C₁₋₄ y poli-halo-alquilo C₁₋₄;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₇; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno;

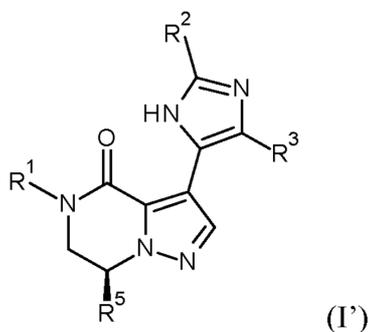
R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno; y

10 R⁵ es alquilo C₁₋₄;

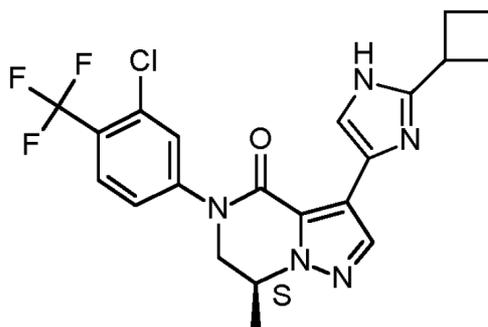
o un N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene la formula (I')



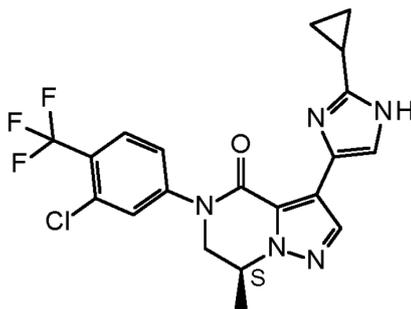
15 en el que el núcleo de 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona, R¹ y el sustituyente imidazole están en el plano del dibujo, R⁴ es hidrógeno y R⁵ se proyecta encima del plano del dibujo; y en el que R¹, R² y R³ son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto es



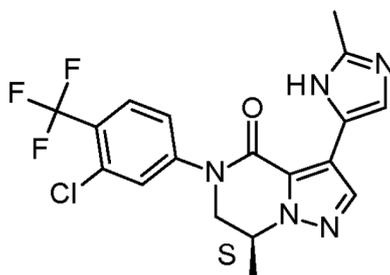
o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

20 6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto es



5 o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una composición farmacéutica según la reivindicación 8, para su uso como un medicamento.

10 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una composición farmacéutica según la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento o en la prevención de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central seleccionadas de trastornos del estado de ánimo; delirio, demencia, amnesia y otros trastornos cognitivos; trastornos normalmente diagnosticados por primera vez en la lactancia, infancia o adolescencia; trastornos relacionados con sustancias; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos somatoformos; y trastorno del sueño hipersómnico.

11 11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una composición farmacéutica según la reivindicación 8, para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos o afecciones del sistema nervioso central seleccionadas del grupo que consiste en trastornos depresivos; trastornos neurocognitivos; trastornos neuroconductuales; trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos; espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos de síntomas somáticos y relacionados; y trastorno de hipersomnolencia.

12. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 10 u 11, en el que las afecciones o enfermedades del sistema nervioso central se seleccionan de demencia, trastorno neurocognitivo, trastorno depresivo mayor, depresión, depresión resistente al tratamiento, trastorno por déficit de atención/hiperactividad y esquizofrenia.

13. Un proceso de preparación de la composición farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizado porque un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

14. Un producto que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un agente farmacéutico adicional, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central seleccionadas de trastornos del estado de ánimo; delirio, demencia, amnesia y otros trastornos cognitivos; trastornos normalmente diagnosticados por primera vez en la lactancia, infancia o adolescencia; trastornos relacionados con sustancias; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos somatoformos; y trastorno del sueño hipersómnico.

15. Un producto que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un agente farmacéutico adicional, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central seleccionadas de trastornos

depresivos; trastornos neurocognitivos; trastornos neuroconductuales; trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos; espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos de síntomas somáticos y relacionados; y trastorno de hipersomnolencia.

- 5 16. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 para su uso en el tratamiento o la prevención de trastorno depresivo mayor, depresión o depresión resistente al tratamiento.