



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0808697-4 A2



* B R P I 0 8 0 8 6 9 7 A 2 *

(22) Data de Depósito: 07/03/2008
(43) Data da Publicação: 09/09/2014
(RPI 2279)

(51) Int.Cl.:

C07D 213/85
C07D 401/04
A61K 31/4412
A61K 31/4418
C07D 409/04
A61K 31/443
A61K 31/4436
A61K 31/4439
A61K 31/444
A61P 25/22
C07D 401/06
C07D 401/10
C07D 401/12
C07D 401/14
C07D 405/06

(54) Título: DERIVADOS DE 3-CIANO-PIRIDONA 1,4-DIISUBSTITUÍDOS E SEU USO COMO MODULADORES DE RECEPTOR DE MGLUR2 POSITIVO

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 07/03/2007 EP 07103654.5, 14/09/2007 EP 07116402.4, 15/03/2007 EP PCT/EP2007/052442

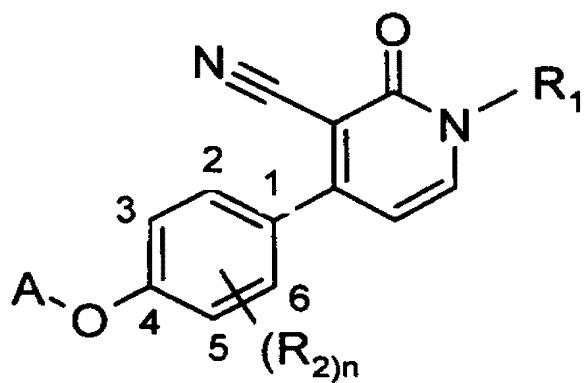
(73) Titular(es): Addex Pharma S.A., Ortho-Mcneil-Janssen Pharmaceuticals, INC.

(72) Inventor(es): Andrés Avelino Trabanco-Suárez, Gregor James Macdonald, Guillaume Albert Jacques Duvey, José María Cid-Núñez, Robert Johannes Lütjens

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2008052767 de 07/03/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/107480 de 12/09/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS DE 3-CIANO-PIRIDONA 1,4-DIISUBSTITUÍDOS E SEU USO COMO MODULADORES DE RECEPTOR DE MGLUR2 POSITIVO".

Campo da Invenção

5 A presente invenção refere-se a novos derivados de piridin-2-ona que são moduladores alostéricos positivos do subtipo 2 de receptor de glutamato metabotrópico ("mGluR2") e que são úteis para o tratamento ou prevenção de distúrbios neurológicos e psiquiátricos associados com disfunção de glutamato e doenças nas quais o subtipo de mGluR2 de receptores metabotrópicos está envolvido. A invenção também está voltada às composições farmacêuticas que compreendem tais compostos, a processos para preparar tais compostos e tais composições, e de uso de tais compostos para a prevenção ou tratamento de doenças e distúrbios neurológicos e psiquiátricos nos quais mGluR2 está envolvido.

10

15 Antecedentes da Invenção

O glutamato é o neurotransmissor de aminoácido principal no sistema nervoso central do mamífero. O glutamato desempenha um papel principal em numerosas funções fisiológicas, tais como aprendizagem e memória, porém também percepção sensorial, desenvolvimento de plasticidade sináptica, controle motor, respiração, e regulação de função cardiovascular. Além disso, o glutamato está no centro de várias doenças neurológicas e psiquiátricas diferentes, onde há um desequilíbrio na neurotransmissão glutamatérgica.

20

O glutamato media a neurotransmissão sináptica pela ativação de canais de receptores de glutamato ionotrópicos (iGluRs), e os receptores de NMDA, AMPA e cainato que são responsáveis pela transmissão de excitação rápida.

Além disso, o glutamato ativa os receptores de glutamato metabotrópicos (mGluRs) que têm um papel mais modulador que contribui com o bom ajustamento da eficácia sináptica.

O glutamato ativa os mGluRs por ligação ao domínio de amino-terminal extracelular grande do receptor, nesse aspecto chamado de sítio de

ligação ortoestérico. Esta ligação induz uma mudança conformacional no receptor que resulta na ativação da G-proteína e vias de sinalização intracelular.

O subtipo de mGluR2 é negativamente acoplado ao adenilato 5 ciclase por ativação de Gai-proteína, e sua ativação leva a inibição de liberação de glutamato na sinapse.

No sistema nervoso central (CNS), os receptores de mGluR2 são principalmente abundantes ao longo de córtex, regiões talâmicas, bulbo olfatório acessório, hipocampo, amígdala, putâmen caudado e núcleo acumbente.

10 A ativação de mGluR2 foi mostrada em experiências clínicas ser eficaz para tratar distúrbios de ansiedade. Além disso, a ativação de mGluR2 em vários modelos de animais foi mostrada ser eficaz, desse modo representando um novo método terapêutico potencial para o tratamento de esquizofrenia, epilepsia, vício/dependência de fármaco, mal de Parkinson, dor, 15 distúrbios do sono e doença de Huntington.

Até hoje, a maioria das ferramentas farmacológicas disponíveis que almejam mGluRs são ligantes ortoestéricos que ativam vários membros da família uma vez que eles são análogos estruturais de glutamato.

20 Uma nova possibilidade para desenvolver compostos seletivos que agem em mGluRs é identificar compostos que agem por mecanismos alostéricos, modulando o receptor por ligação a um sítio diferente do sítio de ligação ortoestérica altamente conservado.

25 Os moduladores alostéricos positivos de mGluRs emergiram recentemente como novas entidades farmacológicas que oferecem esta alternativa atraente. Vários compostos foram descritos como moduladores alostéricos positivos de mGluR2.

WO2004/092135 (NPS & Astra Zeneca), WO2004/018386, WO2006/014918 e WO2006/015158 (Merck), WO2001/56990 (Eli Lilly) e WO2006/030032 (Addex & Janssen Pharmaceutica) descrevem respectivamente sulfonamida de fenila, acetofenona, indanona, sulfonamida de piridilmetila e derivados de piridinona como moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Nenhum dos compostos especificamente descritos está estruturalmente re-

lacionado com os compostos da invenção.

WO2007/104783 descreve derivados de 3-ciano-piridona 1,4-disubstituídos que são moduladores alostéricos positivos de receptores metabotrópicos de subtipo 2 ("mGluR2").

5 Demonstrou-se que tais compostos não ativam o receptor por eles mesmos. Mais exatamente, eles permitem que o receptor produza uma resposta máxima a uma concentração de glutamato que por si só induz a uma resposta mínima. A análise mutacional demonstrou inequivocamente que a ligação de moduladores alostéricos positivos mGluR2 não ocorre no 10 sítio ortostérico, porém ao contrário em um sítio alostérico situado dentro das sete regiões de transmembrana do receptor.

Os dados animais estão sugerindo que moduladores alostéricos positivos de mGluR2 têm efeitos em modelos de ansiedade e psicose similares àqueles obtidos com agonistas ortostéricos. Os moduladores alostéricos 15 de mGluR2 foram mostrados serem ativos em susto potenciado por medo, e em modelos de hipertermia induzidos por tensão de ansiedade. Além disso, tais compostos foram mostrados serem ativos em reversão de hiperlocomoção induzida por cetamina ou anfetamina, e em reversão de rompimento induzido por anfetamina de inibição de pré-pulso dos modelos de efeito de susto acústico 20 de esquizofrenia (J. Pharmacol. Exp. Ther. **2006**, 318, 173-185; Psychopharmacology **2005**, 179, 271-283).

Estudos recentes de animal também revelam que o modulador 25 alostérico positivo seletivo de bifenil-indanona de subtipo 2 de receptor de glutamato metabotrópico (BINA) bloqueia um modelo de fármaco alucinógeno de psicose, apoiando a estratégia de alvejar receptores de mGluR2 para tratar disfunção glutamatérgica em esquizofrenia (Mol. Pharmacol. **2007**, 72, 477-484).

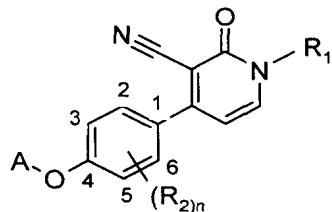
Os moduladores alostéricos positivos permitem a potenciação da 30 resposta de glutamato, porém eles foram mostrados também potencializar a resposta aos agonistas de mGluR2 ortostéricos tais como LY379268 ou DCG-IV. Estes dados fornecem evidência para ainda outro novo método terapêutico para tratar as doenças neurológicas e psiquiátricas supracitadas

que envolvem mGluR2, que usaria uma combinação de um modulador alostérico positivo de mGluR2 junto com um agonista ortostérico de mGluR2.

Os compostos presentes são caracterizados por uma porção de piridina-2-ona central substituída na posição 3 com ciano e na posição 4 com fenila opcionalmente substituída que está em sua volta substituída na posição 4 com piridinilóxi substituído. Os compostos presentes são moduladores de mGluR2 alostéricos positivos potentes e exibem perfil de segurança cardiovascular melhorado.

Descrição da Invenção

10 A invenção refere-se aos compostos que têm atividade moduladora de receptor 2 de glutamato metabotrópico. A presente invenção fornece Composto, de acordo com a fórmula (I),



incluindo qualquer forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, em que

15 R_1 é C_{4-6} alquila, ou C_{1-3} alquila substituída com C_{3-7} cicloalquila;

R_2 é hidrogênio ou halo;

A é piridinila substituída com um ou dois substituintes, cada substituinte selecionado independentemente de halo ou C_{1-4} alquila;

n é um número inteiro de valor 1 ou 2;

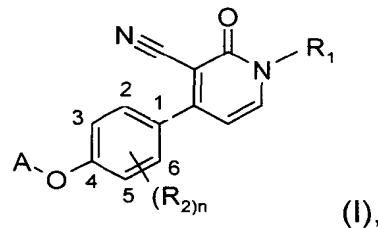
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato do mesmo;

20 contanto que se R_2 for 2-flúor então A não seja 3-piridinila substituída com um ou dois substituintes, cada substituinte selecionado independentemente de halo ou C_{1-4} alquila.

A presente invenção também refere-se ao uso de um composto da fórmula (I) ou qualquer subgrupo do mesmo para a fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir, em particular para tratar, uma condição em um mamífero, incluindo um ser humano, o tratamento ou prevenção do qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulador de um modulador

alostérico de mGluR2, em particular um modulador alostérico positivo.

Uma modalidade da presente invenção são aqueles compostos da fórmula (I)



incluindo qualquer forma estereoquimicamente isomérica dos mesmos, em que

5 R_1 é C_{4-6} alquila, ou C_{1-3} alquila substituída com C_{3-7} cicloalquila;

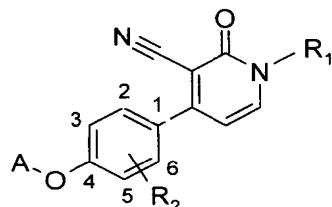
R_2 é hidrogênio ou halo;

A é piridinila substituída com um ou dois substituintes, cada substituinte selecionado independentemente de halo ou C_{1-4} alquila;

n é um número inteiro de valor 1 ou 2;

10 ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato do mesmo;

contanto que se R_2 for 2-flúor então A não seja 3-piridinila substituída com um ou dois substituintes, cada substituinte selecionado independentemente de halo ou C_{1-4} alquila; e contanto que o composto seja diferente de



$--R_1$	R^2	$--A$
	H	
	H	
	H	
	H	

Uma modalidade da presente invenção são aqueles compostos da fórmula (I) em que R_1 é C_{4-6} alquila, em particular C_{4-5} alquila, tal como, por exemplo, 1-butila, 2-metil-1-propila, 3-metil-1-butila; em particular 1-butila ou 3-metil-1-butila; mais em particular 1-butila.

5 Uma modalidade da presente invenção são aqueles compostos da fórmula (I) em que R_1 é C_{1-3} alquila substituída com C_{3-7} cicloalquila, em particular ciclopropilmetila ou 2-(ciclopropil)-1-etila, mais em particular ciclopropilmetila.

10 Uma modalidade da presente invenção são aqueles compostos da fórmula (I) ou qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui anteriormente como modalidade, em que R_2 é hidrogênio ou flúor, em particular flúor.

15 Uma modalidade da presente invenção são aqueles compostos da fórmula (I) ou qualquer subgrupo dos mesmos como mencionado aqui anteriormente como modalidade, em que R_2 é halo, em particular flúor.

Uma modalidade da presente invenção são aqueles compostos da fórmula (I) ou, sempre que possível, qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui anteriormente como modalidade, em que n é 1 e R_2 é hidrogênio.

20 Uma modalidade da presente invenção são aqueles compostos da fórmula (I) ou, sempre que possível, qualquer subgrupo dos mesmos como mencionado aqui anteriormente como modalidade, em que n é 1 e R_2 é halo, em particular flúor.

25 Uma modalidade da presente invenção são aqueles compostos da fórmula (I) ou, sempre que possível, qualquer subgrupo dos mesmos como mencionado aqui anteriormente como modalidade, em que n é 2 e R_2 é halo, em particular flúor.

30 Uma modalidade da presente invenção são aqueles compostos da fórmula (I) ou, sempre que possível, qualquer subgrupo dos mesmos como mencionado aqui anteriormente como modalidade, em que n é 1 e R_2 é halo, em particular flúor, e colocado na posição orto comparada à porção de piridinona, isto é, na posição 2.

Uma modalidade da presente invenção são aqueles compostos da fórmula (I) ou, sempre que possível, qualquer subgrupo dos mesmos como mencionado aqui anteriormente como modalidade, em que n é 1 e R₂ é halo, em particular flúor, e colocado na meta posição comparada com a porção de piridinona, isto é, na posição 3.

Uma modalidade da presente invenção são aqueles compostos da fórmula (I) ou, sempre que possível, qualquer subgrupo do mesmo como mencionado aqui anteriormente como modalidade, em que n é 2 e R₂ é halo, em particular flúor, e os substituintes de R₂ são colocados na meta posição comparada com a porção de piridinona, isto é, nas posições 3 e 5.

Uma modalidade da presente invenção são aqueles compostos da fórmula (I) ou, sempre que possível, qualquer subgrupo dos mesmos como mencionado aqui anteriormente como modalidade, em que n é 2 e R₂ é halo, em particular flúor, e os substituintes de R₂ são colocados na orto posição comparada com a porção de piridinona, isto é, nas posições 2 e 6.

Uma modalidade da presente invenção são aqueles compostos da fórmula (I) ou, sempre que possível, qualquer subgrupo dos mesmos como mencionado aqui anteriormente como modalidade, em que A é 2-piridinila substituída.

Uma modalidade da presente invenção são aqueles compostos da fórmula (I) ou, sempre que possível, qualquer subgrupo dos mesmos como mencionado aqui anteriormente como modalidade, em que A é 3-piridinila substituída.

Uma modalidade da presente invenção são aqueles compostos da fórmula (I) ou, sempre que possível, qualquer subgrupo dos mesmos como mencionado aqui anteriormente como modalidade, em que A é 4-piridinila substituída.

Uma modalidade da presente invenção são aqueles compostos da fórmula (I) ou, sempre que possível, qualquer subgrupo dos mesmos como mencionado aqui anteriormente como modalidade, em que o anel de piridinila representado por A é substituído com um substituinte selecionado de

halo, em particular flúor, ou C₁₋₄alquila, em particular metila.

Uma modalidade da presente invenção são aqueles compostos da fórmula (I) ou, sempre que possível, qualquer subgrupo dos mesmos como mencionado aqui anteriormente como modalidade, em que o anel de piridinila representado por A é substituído com dois substituintes, cada substituinte é independentemente selecionado de halo, em particular cloro, ou C₁₋₄alquila, em particular metila.

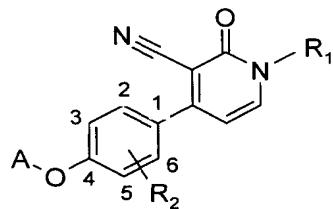
Uma modalidade da presente invenção são aqueles compostos da fórmula (I), em que R₁ é C₄₋₆ alquila, em particular, 1-butila ou 3-metil-1-butila; ou C₁₋₃alquila substituída com C₃₋₇cicloalquila, em particular ciclopropilmetila ou 2-(ciclopropil)-1- etila;

R₂ é hidrogênio ou fluoro;

n é 1 ou 2;

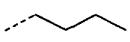
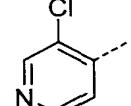
A é piridinila substituída com um ou dois substituintes, cada substituinte independentemente sendo selecionado de metila ou cloro.

Uma modalidade da presente invenção são aqueles compostos da fórmula (I) selecionados de,



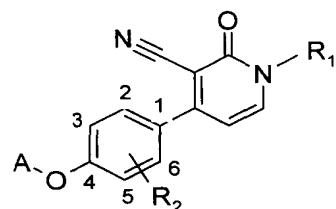
--R ₁	R ²	--A
	2-F	
	3-F	
	3-F	
	2-F	

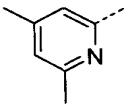
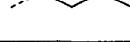
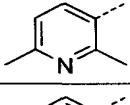
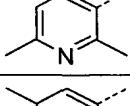
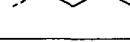
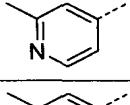
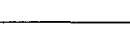
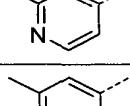
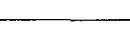
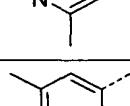
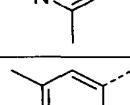
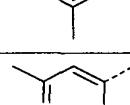
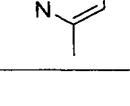
--R ₁	R ²	--A
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	3,5-diF	
	H	
	H	
	H	
	H	

--R ₁	R ²	--A
	H	

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um solvato do mesmo.

Uma modalidade da presente invenção são aqueles compostos da fórmula (I) selecionados de,



--R ₁	R ²	--A
	2-F	
	3-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	

--R ₁	R ²	--A
	2-F	
	3-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	3,5-diF	
	H	

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos ou um solvato dos mesmos.

Como usado aqui anteriormente ou aqui a seguir, a notação C₁₋₃alquila como um grupo ou parte de um grupo define um radical de hidrocarboneto saturado, linear ou ramificado, tendo 1 a 3 átomos de carbono, tal como metila, etila, 1-propila e 1-metil-1-etila. Preferivelmente C₁₋₃alquila representa metila.

Como aqui usado anteriormente ou aqui a seguir, a notação C₁₋₄alquila como um grupo ou parte de um grupo define um radical de hidrocarboneto saturado, linear ou ramificado, tendo de 1 a 4 átomos de carbono tal como metila, etila, propila, 1-metil-1-etila, 1-butila, 2-metil-1-propila. Preferivelmente, C₁₋₄alquila representa metila.

Como usado aqui anteriormente ou aqui a seguir, a notação C₄₋₆alquila como um grupo ou parte de um grupo define um radical de hidrocarboneto saturado, linear ou ramificado, tendo de 4 a 6 átomos de carbono tal como 1-butila, 2-metil-1-propila, 1-pentila, 2-metil-1-butila, 3-metil-1-butila, 1-hexila e similares. Preferivelmente C₄₋₆alquila representa 1-butila.

Como usado aqui anteriormente ou aqui a seguir, a notação C₄₋₅ alquila como um grupo ou parte de um grupo define um radical de hidrocarboneto saturado, linear ou ramificado, que tem 4 ou 5 átomos de carbono tais como 1-butila, 2-metil-1-propila, 1-pentila, 2-metil-1-butila, 3-metil-1-butila e similares.

Como usado aqui anteriormente ou aqui a seguir, a notação C₃₋₇ cicloalquila define um radical de hidrocarboneto saturado, cíclico tendo de 3 a 7 átomos de carbono, tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila e ciclo-heptila. Preferivelmente C₃₋₇ cicloalquila representa ciclopropila.

Como usado aqui anteriormente ou aqui a seguir, a notação halo é genérica para flúor, cloro, bromo e iodo.

Para uso terapêutico, os sais dos compostos da fórmula (I) são aqueles em que o contraíon é farmaceuticamente aceitável. Porém, os sais de ácidos e bases que são não-farmaceuticamente aceitáveis também podem achar uso, por exemplo, na preparação ou purificação de um composto farmaceuticamente aceitável. Todos os sais, sejam farmaceuticamente aceitáveis ou não, são incluídos no âmbito da presente invenção.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis são definidos para compreender as formas de sal de adição de ácido não-tóxico terapeuticamente ativo que os compostos de acordo com a fórmula (I) podem formar. Os referidos sais podem ser obtidos tratando-se a forma de base dos compostos de acordo com a fórmula (I) com ácidos apropriados, por exemplo, ácidos inorgânicos, por exemplo, ácido hidroálico, em particular, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico e ácido fosfórico; ácidos orgânicos, por exemplo, ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido sucínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido ciclâmico, ácido salicílico, ácido p-aminossalicílico e ácido pamoico.

Reciprocamente as referidas formas de sal de ácido podem ser convertidas na forma de base livre através de tratamento com uma base a-

propriada.

Os compostos de acordo com a fórmula (I) contendo prótons ácidos também podem ser convertidos em suas formas de sal de base não-tóxico terapeuticamente ativo através de tratamento com bases orgânicas e 5 inorgânicas apropriadas. Por exemplo, as formas de sal de base apropriadas compreendem os sais de amônio, os sais de metal alcalino-terroso e alcalino, em particular sais de lítio, sódio, potássio, magnésio e cálcio, sais com bases orgânicas, por exemplo, benzatina, *N*-metil-D-glucamina, sais de hidramina, e sais com aminoácidos, por exemplo, arginina e lisina.

10 Reciprocamente, as referidas formas de sal de base podem ser convertidas nas formas de ácido livre através de tratamento com um ácido apropriado.

15 As formas de sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da fórmula (I) são as formas de sal farmaceuticamente aceitáveis preferidas dos compostos da fórmula (I).

O termo solvato compreende as formas de adição de solvente como também os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, que os compostos da fórmula (I) podem formar. Os exemplos de tais formas de adição de solvente são, por exemplo, hidrato, alcoolatos e similares.

20 Será apreciado que alguns dos compostos da fórmula (I) e seus sais e solvatos podem conter um ou mais centros de quiralidade e existem como formas estereoquimicamente isoméricas.

O termo "formas estereoquimicamente isoméricas" como usado aqui anteriormente define todas as possíveis formas isoméricas que os compostos da fórmula (I) pode possuir. A menos que de outro modo mencionado ou indicado, a designação química de compostos denota a mistura de todas as possíveis formas estereoquimicamente isoméricas, as referidas misturas contendo todos diastereômeros e enantiômeros da estrutura molecular básica. Porém a invenção também abrange cada das formas isoméricas individuais da fórmula (I) e seus sais ou solvatos, substancialmente livres, isto é, associados com menos do que 10%, preferivelmente menos do que 5%, em particular menos do que 2% e preferivelmente menos do que 1% dos outros

isômeros. Desse modo, quando um composto da fórmula (I) é, por exemplo, especificado como (R), isto significa que o composto é substancialmente livre do isômero (S).

Em particular, os centros estereogênicos podem ter a configuração R ou S; os substituintes em radicais saturados cílicos (parcialmente) bivalentes podem ter a configuração cis ou trans.

Seguindo as convenções de nomenclatura CAS, quando dois centros estereogênicos de configuração absoluta conhecida estão presentes em um composto, um descritor R ou S é designado (com base nas regras de sequencia Cahn-Ingold-Prelog) para centro quiral de numeração baixa, o centro de referência. A configuração do segundo centro estereogênico é indicada usando descritores relativos [R*, R*] ou [R*, S*], onde R* é sempre especificado como o centro de referência e [R*, R*] indica centros com a mesma quiralidade e [R*, S*] indica centros de quiralidade diferente. Por exemplo, se o centro quiral de baixa numeração no composto tem uma configuração de S e o segundo centro é R, o descritor estéreo seria especificado como S-[R*, S*]. Se "α" e "β" são usados: a posição do substituinte de prioridade superior no átomo de carbono assimétrico no sistema de anel que tem o número de anel mais baixo está arbitrariamente sempre na posição "α" do plano médio determinado pelo sistema de anel. A posição do substituinte de prioridade mais elevada no outro átomo de carbono assimétrico no sistema de anel (átomo de hidrogênio em compostos de acordo com a Fórmula (I)) com relação à posição do substituinte de prioridade mais elevada no átomo de referência é denominado "α", se estiver no mesmo lado do plano médio determinado pelo sistema de anel, ou "β", se estiver no outro lado do plano médio determinado pelo sistema de anel.

Quando usado aqui a seguir, o termo "compostos da fórmula (I)" ou qualquer subgrupo deste pretende-se também que inclua suas formas estereoquimicamente isoméricas, seus sais farmaceuticamente aceitáveis e seus solvatos. De interesse especial são aqueles compostos da fórmula (I) que são estereoquimicamente puros.

Na estrutura deste pedido, um elemento, em particular quando

menionado em relação a composto, de acordo com a fórmula (I), compreende todos os isótopos e misturas isotópicas deste elemento, ou de ocorrência natural ou sinteticamente produzido, ou com abundância natural ou em uma forma isotopicamente enriquecida. Em particular, quando hidrogênio é mencionado, é entendido referir-se a ^1H , ^2H , ^3H ou misturas dos mesmos; quando carbono é mencionado, é entendido referir-se a ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C ou misturas dos mesmos; quando nitrogênio é mencionado, é entendido referir-se a ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N ou misturas dos mesmos; quando oxigênio é mencionado, é entendido referir-se a ^{14}O , ^{15}O , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O ou misturas dos mesmos; e quando flúor é mencionado, é entendido referir-se a ^{18}F , ^{19}F ou misturas dos mesmos. Os compostos de acordo com a invenção então também compreendem compostos com um ou mais isótopos de um ou mais elementos, e misturas dos mesmos, incluindo compostos radioativos, também chamados compostos radiorrotulados, em que um ou mais átomos não radioativos foram substituídos por um de seus isótopos radioativos. Em particular, o átomo radioativo é selecionado do grupo de hidrogênio, carbono, nitrogênio, enxofre, oxigênio e halogênio. Preferivelmente, o átomo radioativo é selecionado do grupo de hidrogênio, carbono e halogênio. Em particular, o isótopo radioativo é selecionado do grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br e ^{82}Br . Preferivelmente, o isótopo radioativo é selecionado do grupo de ^3H , ^{11}C e ^{18}F .

Quando usado aqui anteriormente ou aqui a seguir aquele substituintes podem ser selecionados cada independentemente de uma lista de definições, todas as possíveis combinações são pretendidas, as quais são quimicamente possíveis.

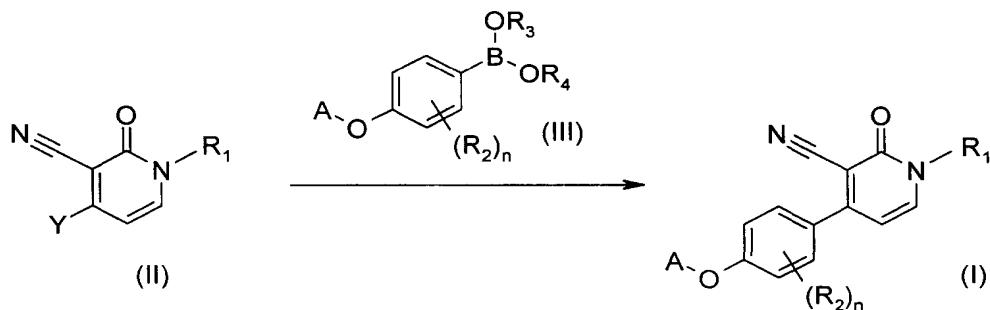
As linhas desenhadas de substituintes em sistemas de anel indicam que a ligação pode ser presa a quaisquer dos átomos de anel adequados.

Em geral, os compostos da fórmula (I) podem ser preparados de acordo com os procedimentos Experimentais 1 abaixo.

Procedimento Experimental 1

Os compostos da fórmula (I) podem ser preparados reagindo-se um intermediário da fórmula (II) em que Y representa um grupo adequado para acoplamento mediado por Pd com ácidos borônicos ou ésteres borôni-

- cos, tais como, por exemplo, um halo ou triflato, com um intermediário da fórmula (III) em que R_3 e R_4 representam hidrogênio ou C_{1-4} alquila, ou em R_3 e R_4 podem ser tomados juntos para formar, por exemplo, o radical bivalente da fórmula $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, ou $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$, de acordo
- 5 com o Esquema de Reação (1). A reação pode ser realizada em um solvente inerte à reação adequada, tal como, por exemplo, 1,4-dioxano ou misturas de solventes inertes tais como, por exemplo, 1,4-dioxano/DMF, na presença de uma base adequada, tal como, por exemplo, $NaHCO_3$ aquoso ou Na_2CO_3 , um catalisador adequado, tal como, por exemplo, um catalisador de
- 10 Pd-complexo tal como, por exemplo, $Pd(PPh_3)_4$, sob condições térmicas tal como, por exemplo, por exemplo, aquecendo-se a mistura de reação a $150^\circ C$ sob irradiação de micro-onda, durante, por exemplo, 10 minutos. No Esquema de Reação (1), todas as variáveis são definidas como na fórmula (I) ou como definido aqui anteriormente.
- 15 Esquema de Reação (1)



Os compostos da fórmula (I) e alguns dos intermediários na presente invenção podem conter um átomo de carbono assimétrico. As formas isoméricas estereoquimicamente puras dos referidos compostos ditos e referidos intermediários podem ser obtidos pela aplicação de procedimentos conhecidos na técnica. Por exemplo, os diastereoisômeros podem ser separados através de métodos físicos tal como cristalização seletiva ou técnicas cromatográficas, por exemplo, distribuição contracorrente, cromatografia líquida quiral e métodos similares. Os enantiômeros podem ser obtidos de misturas racêmicas convertendo primeiro as referidas misturas racêmicas com agentes de resolução adequados tais como, por exemplo, ácidos qui-

20

25

rais, para misturas de sais diastereoméricos ou compostos; em seguida fisicamente separando as referidas misturas de sais ou compostos diastereoméricos por, por exemplo, cristalização seletiva ou técnicas cromatográficas, por exemplo, cromatografia líquida e métodos similares; e finalmente conver-
5 tendo os referidos sais ou compostos diastereoméricos separados nos enantiômeros correspondente. As formas isoméricas estereoquimicamente puras também podem ser obtidas das formas isoméricas estereoquimicamente puras dos intermediários e materiais de partida apropriados, contanto que as reações intervenientes ocorram estereoespecificamente.

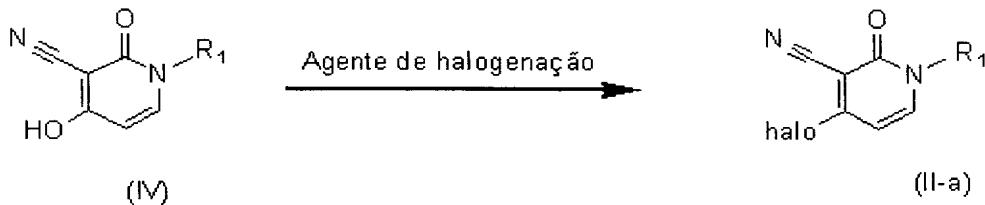
10 Uma maneira alternativa de separar as formas enantioméricas dos compostos da fórmula (I) e intermediários envolve a cromatografia líquida ou cromatografia SCF (Fluido Super Crítico), em particular usando uma fase estacionária quiral.

15 Alguns dos intermediários e materiais de partida são compostos conhecidos e podem ser comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com os procedimentos conhecidos na técnica.

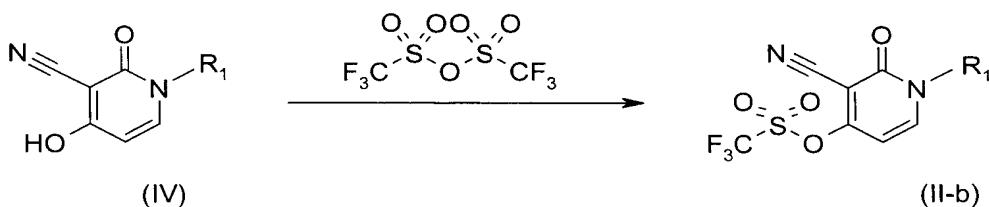
Os intermediários também podem ser preparados de acordo com os procedimentos Experimentais 2 a 10 abaixo.

Procedimento Experimental 2

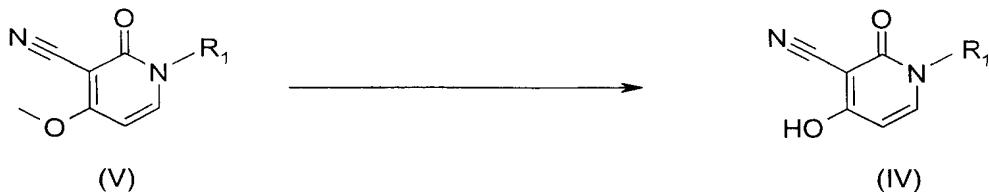
20 Os intermediários da fórmula (II) em que Y representa halo, os referidos intermediários sendo representados pela fórmula (II-a), podem ser preparados reagindo-se um intermediário da fórmula (IV) com um agente de halogenação adequado tal como, por exemplo, $P(=O)Br_3$ de acordo com o Esquema de Reação (2). A reação pode ser realizada em um solvente inerte para reação adequada tal como, por exemplo, DMF, a uma temperatura moderadamente elevada tal como, por exemplo, 110°C. No esquema de reação (2), todas as variáveis são definidas como na fórmula (I).

Esquema de Reação (2)Procedimento Experimental 3

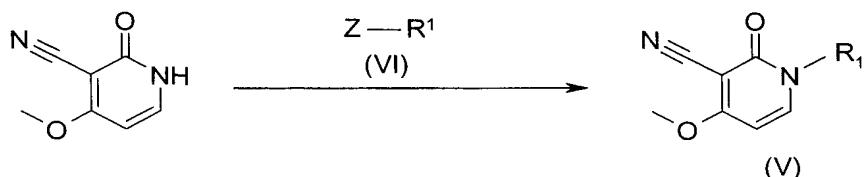
Os intermediários da fórmula (II) em que Y representa $\text{F}_3\text{C}-\text{S}-(=\text{O})_2-\text{O}-$, os referidos intermediários sendo representados através da fórmula (II-b), podem ser preparados reagindo-se um intermediário da fórmula (IV) com anidrido trílico (também chamado anidrido triflorometanossulfônico) de acordo com o Esquema de Reação (3). A reação pode ser realizada em um solvente inerte para reação adequado tal como, por exemplo, diclorometano, na presença de uma base adequada tal como, por exemplo, piridina a uma temperatura baixa tal como, por exemplo, -78°C. No Esquema de Reação (3), todas as variáveis são definidas como na fórmula (I).

Esquema de Reação 3Procedimento Experimental 4

Os intermediários da fórmula (IV) podem ser preparados através de procedimentos conhecidos na técnica reagindo-se um intermediário da fórmula (V) com um reagente adequado para clivagem de metiléter, tal como, por exemplo, NaOH, de acordo com o Esquema de Reação (4). A reação pode ser realizada em um solvente adequado tal como, por exemplo, água, THF, a uma temperatura moderadamente elevada tal como, por exemplo, 100°C. No Esquema de Reação (4), todas as variáveis são definidas como na fórmula (I).

Esquema de Reação (4)Procedimento Experimental 5

Os intermediários da fórmula (V) podem ser preparados através de procedimentos conhecidos na técnica reagindo-se 4-metóxi-2-oxo-1,2-di-5 hidro-piridina-3-carbonitrila comercialmente disponível com agente de alquilação da fórmula (VI), em que Z representa um grupo de saída adequado, tal como, por exemplo, halo, por exemplo, bromo e similares, de acordo com o Esquema de Reação (5). Um exemplo de agente de alquilação da fórmula (VI) é, por exemplo, ciclopropilmetilbrometo. A reação pode ser realizada em 10 um solvente inerte tal como, por exemplo, acetonitrila, usando uma base adequada tal como, por exemplo, K₂CO₃, e, opcionalmente um sal de iodo tal como, por exemplo, KI, a uma temperatura moderadamente elevada tal como, por exemplo, 120°C. No esquema de reação (5), todas as variáveis são definidas como na fórmula (I).

15 Esquema de Reação (5)Procedimento Experimental 6

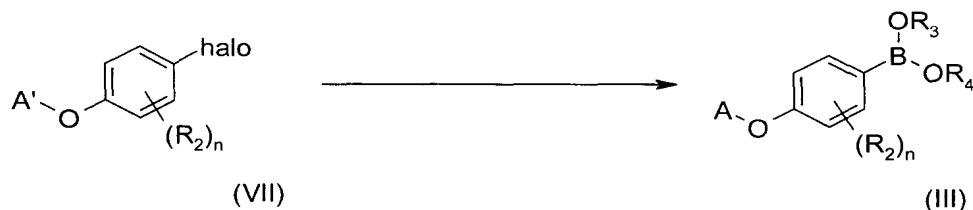
Os intermediários da fórmula (III) podem ser preparados através de procedimentos conhecidos na técnica reagindo-se um intermediário da fórmula (VII) em que A' representa uma porção A de piridinila como definido 20 aqui anteriormente para fórmula (I) ou um N-óxido do meso, com uma fonte de boro adequada tal como, por exemplo, bis(pinacolato)diborano na presença de um catalisador de paládio adequado tal como, por exemplo, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio(II)dicloreto de acordo com o Esquema de Reação (6). A reação pode ser realizada em um solvente inerte tal como, por

exemplo, diclorometano, na presença de um sal adequado tal como, por exemplo, acetato de potássio, em temperatura moderadamente elevada tal como, por exemplo, 110°C durante, por exemplo, 16 horas.

Alternativamente, os intermediários da fórmula (III) também podem ser preparados por procedimentos conhecidos na técnica de permuta de metal-halogênio e reação subsequente com uma fonte de boro apropriada de intermediários da fórmula (VII). Por exemplo, um intermediário da fórmula (VII) pode ser reagido com um composto de organolítio tal como, por exemplo, n-butillítio, a uma temperatura moderadamente baixa tal como, por exemplo, -40°C, em um solvente inerte tal como, por exemplo, THF, seguido por reação subsequente com uma fonte de boro apropriada tal como, por exemplo, trimetoxiborano.

No esquema de reação (6), todas as variáveis são definidas como na fórmula (I) ou como definido aqui anteriormente.

15 Esquema de Reação (6)

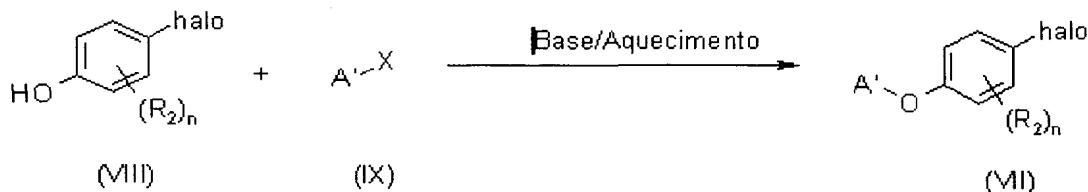


Procedimento Experimental 7

Os intermediários da fórmula (VII) podem ser preparados através de procedimentos conhecidos na técnica reagindo-se um intermediário de hidroxifenol da fórmula (VIII) com um intermediário adequado da fórmula (IX) em que X é um grupo de saída adequado tal como, por exemplo, halo ou nitro, de acordo com o Esquema de Reação (7). Os exemplos de intermediários da fórmula (IX) são 2,3-dimetil-4-nitro-piridina 1-óxido e 2-bromo-4,6-dimetilpiridina. A reação pode ser realizada em um solvente inerte tal como, por exemplo, dimetilformamida ou xileno, na presença de uma base adequada tal como, por exemplo, hidreto de sódio ou carbonato de potássio, a temperatura moderadamente elevada tal como, por exemplo, 180°C durante, por exemplo, 60 minutos ou sob aquecimento por irradiação de micro-onda ou clássico. No esquema de reação (7), todas as variáveis são definidas como

na fórmula (I).

Esquema de Reação (7)

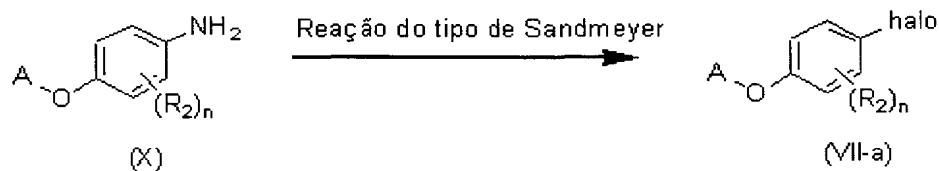


Procedimento Experimental 8

Os intermediários da fórmula (VII) em que A' representa A, os referidos intermediários sendo representados através da fórmula (VII-A), podem ser preparados através de procedimentos conhecidos na técnica de um intermediário do tipo de anilina da fórmula (X) por uma reação do tipo de Sandmeyer de acordo com o Esquema de Reação (8).

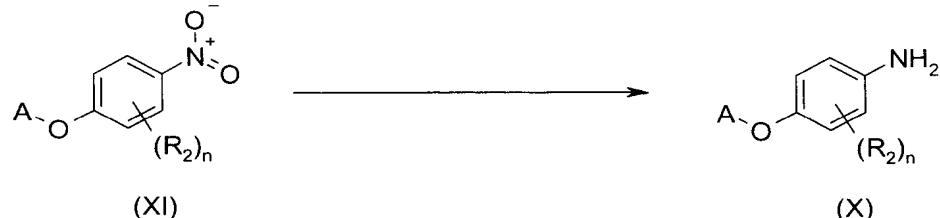
No esquema de reação (8), todas as variáveis são definidas com
10 mo na fórmula (1).

Esquema de Reação (8)



Procedimento Experimental 9

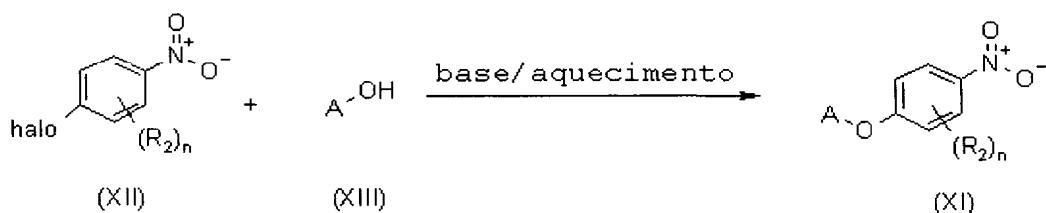
Os intermediários da fórmula (X) podem ser preparados através dos procedimentos conhecidos na técnica do intermediário de nitro correspondente da fórmula (XI) por redução do grupo nitro para a função de amino por procedimentos conhecidos na técnica tal como hidrogenação catalítica usando-se um catalisador adequado, tal como, por exemplo, paládio a 10% em carbono ativado ou o uso de di-hidrato de cloreto de estanho(II) como um agente de redução, de acordo com o Esquema de Reação (9). No Esquema de Reação (9), todas as variáveis são definidas como na fórmula (I).

Esquema de Reação (9)Procedimento Experimental 10

Os intermediários da fórmula (XI) podem ser preparados através de procedimentos conhecidos na técnica reagindo-se um intermediário da

- 5 fórmula (XII) com um intermediário de hidroxipiridila adequado da fórmula (XIII) tal como, por exemplo, 2-metil-3-hidroxipiridina de acordo com o Es-
 10 quema de Reação (10). A reação pode ser realizada em um solvente inerte tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano, na presença de uma base adequada tal como, por exemplo, carbonato de césio, a temperatura moderadamente elevada tal como, por exemplo, 140°C, durante, por exemplo, 16 horas.

No Esquema de Reação (10), todas as variáveis são definidas como na fórmula (I).

Esquema de Reação (10)Farmacologia

- 15 Os compostos fornecidos nesta invenção são moduladores alo-
 téricos positivos de receptores de glutamato metabotrópico, em particular
 eles são moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Os compostos da
 presente invenção não parecem ligar-se ao sítio de reconhecimento de glu-
 tamato, ao sítio de ligando ortostérico, porém ao contrário a um sítio alosté-
 20 rico na região de transmembrana sete do receptor. Na presença de glutamato
 ou um agonista de mGluR2, os compostos desta invenção aumentam a res-
 posta de mGluR2. Os compostos fornecidos nesta invenção são esperados

ter seu efeito em mGluR2 em virtude da sua capacidade de aumentar a resposta de tais receptores ao glutamato ou agonistas de mGluR2, aumentando a resposta do receptor. Consequentemente, a presente invenção refere-se a Composto, de acordo com a presente invenção para uso como um medicamento, como também para o uso de Composto, de acordo com a invenção ou uma composição farmacêutica de acordo com a invenção para a fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir, em particular tratar, uma condição em um mamífero, incluindo um ser humano, o tratamento ou prevenção do qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2, em particular moduladores alostéricos positivos dos mesmos. A presente invenção também se refere a composto, de acordo com a presente invenção ou uma composição farmacêutica de acordo com a invenção para uso na fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir, em particular tratar, uma condição em um mamífero, incluindo um ser humano, o tratamento ou prevenção do qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2, em particular moduladores alostéricos positivos dos mesmos. A presente invenção também refere-se ao Composto, de acordo com a presente invenção ou uma composição farmacêutica de acordo com a invenção para tratar ou prevenir, em particular tratar, uma condição em um mamífero, incluindo um ser humano, o tratamento ou prevenção do qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2, em particular moduladores alostéricos positivos dos mesmos.

Além disso, a presente invenção refere-se ao uso de composto, de acordo com a invenção ou uma composição farmacêutica de acordo com a invenção para a fabricação de um medicamento para tratar, prevenir, melhorar, controlar ou reduzir o risco de vários distúrbios neurológicos e psiquiátricos associados com a disfunção de glutamato em um mamífero, incluindo um ser humano, o tratamento ou prevenção do qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulador de moduladores alostéricos positivos de mGluR2.

Onde a invenção é dita referir-se ao uso de um composto ou

composição de acordo com a invenção para a fabricação de um medicamento para, por exemplo, o tratamento de um mamífero, entende-se que tal uso será interpretado em certas jurisdições como um método de, por exemplo, tratamento de um mamífero, compreendendo administrar a um mamífero em 5 falta de tal tratamento, por exemplo, uma quantidade eficaz de um composto ou composição de acordo com a invenção.

Em particular, os distúrbios neurológicos e psiquiátricos associados com a disfunção de glutamato, incluem uma ou mais das seguintes condições ou doenças: distúrbios neurológicos e psiquiátricos agudos tais como, 10 por exemplo, déficits cerebrais subsequentes ao enxerto e cirurgia de desvio cardíaco, acidente vascular cerebral, isquemia cerebral, trauma da medula espinhal, trauma da cabeça, hipoxia perinatal, parada cardíaca, dano neuronal hipoglicêmico, demência (incluindo demência induzida por AIDS), doença de Alzheimer, coreia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, dano ocular, retinopatia, distúrbios cognitivos, mal de Parkinson induzida por fármaco 15 ou idiopática, espasmos musculares e distúrbios associados com espasticidade muscular incluindo tremores, epilepsia, convulsões, hemicrânia (incluindo dor de cabeça de enxaqueca), incontinência urinária, tolerância de substância, abstinência de substância (incluindo substâncias tais como, por 20 exemplo, opiatos, nicotina, produtos de tabaco, álcool, benzodiazepinas, cocaína, sedativos, hipnóticos, etc.), psicose, esquizofrenia, ansiedade (incluindo, distúrbio de ansiedade generalizada, distúrbio do pânico, e distúrbio compulsivo obsessivo), distúrbio do humor (incluindo depressão, mania, distúrbios bipolares), neuralgia trigeminal, perda de audição, tinido, degeneração 25 macular do olho, êmese, edema cerebral, dor (incluindo, estados agudos e crônicos, dor severa, dor intratável, dor neuropática, e dor pós-traumática), discinesia tardia, distúrbios do sono (incluindo, narcolepsia), distúrbio de déficit de atenção/hiperatividade, e distúrbio de conduta.

Em particular, a presente invenção refere-se ao uso de um composto da fórmula (I) para a fabricação de um medicamento para tratar ou 30 prevenir, em particular para tratar, um distúrbio do sistema nervoso central selecionado do grupo de distúrbio da ansiedade, distúrbios psicóticos, dis-

túrbio de personalidade, distúrbio relacionado com substâncias, distúrbio alimentar, distúrbio do humor, enxaqueca, epilepsia ou distúrbios convulsivos, distúrbio da infância, distúrbios cognitivos, neurodegeneração, neurotoxicidade e isquemia.

5 Preferivelmente, o distúrbio do sistema nervoso central é um distúrbio da ansiedade, selecionado do grupo de agorafobia, distúrbio da ansiedade generalizada (GAD), distúrbio obsessivo-compulsivo (OCD), distúrbio do pânico, distúrbio do estresse pós-traumático (PTSD), fobia social e outras fobias.

10 Preferivelmente, o distúrbio do sistema nervoso central é um distúrbio psicótico selecionada do grupo de esquizofrenia, distúrbio de ilusão, distúrbio esquizoafetivo, distúrbio esquizofreniforme e distúrbio psicótico induzido por substância.

15 Preferivelmente, o distúrbio do sistema nervoso central é um distúrbio de personalidade selecionado do grupo de distúrbio de personalidade obsessivo-compulsivo e distúrbio esquizoide, esquizotípico.

20 Preferivelmente, o distúrbio do sistema nervoso central é um distúrbio relacionado com a substância selecionado do grupo de abuso de álcool, dependência de álcool, abstinência de álcool, delírio de abstinência de álcool, distúrbio psicótico induzido por álcool, dependência de anfetamina, abstinência de anfetamina, dependência de cocaína, abstinência de cocaína, dependência de nicotina, abstinência de nicotina, dependência de opioide e abstinência de opioide.

25 Preferivelmente, o distúrbio do sistema nervoso central é um distúrbio alimentar selecionado do grupo de anorexia nervosa e bulimia nervosa.

30 Preferivelmente, o distúrbio do sistema nervoso central é um distúrbio de humor selecionada do grupo de distúrbios bipolares (I & II), distúrbio ciclotímico, depressão, distúrbio distímico, distúrbio depressivo maior e distúrbio de humor induzido por substância.

35 Preferivelmente, o distúrbio do sistema nervoso central é enxaqueca.

Preferivelmente, o distúrbio do sistema nervoso central é epilep-

sia ou um distúrbio convulsivo selecionado do grupo de epilepsia não-convulsiva generalizada, epilepsia convulsiva generalizada, estado epilético de pequeno mal, estado epilético de grande mal, epilepsia parcial com ou sem prejuízo de consciência, espasmos infantis, epilepsia parcial contínua, e 5 outras formas de epilepsia.

Preferivelmente, o distúrbio do sistema nervoso central é distúrbio de déficit de atenção/hiperatividade.

Preferivelmente, o distúrbio de sistema nervoso central é um distúrbio cognitivo selecionado do grupo de delírio, delírio persistente induzido 10 por substância, demência, demência devido à doença de HIV, demência devido à doença de Huntington, demência devido à mal de Parkinson, demência do tipo de Alzheimer, demência persistente induzida por substância e comprometimento cognitivo moderado.

Dos distúrbios mencionados acima, o tratamento de ansiedade, 15 esquizofrenia, enxaqueca, depressão, e epilepsia são de importância particular.

No momento, a quarta edição do Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) da American Psychiatric Association fornece uma ferramenta de diagnóstico para a identificação dos distúrbios descritos 20 aqui. A pessoa versada na técnica reconhecerá que nomenclaturas alternativas, nosologias, e sistemas de classificação para distúrbios neurológicos e psiquiátricos descritos aqui existem, e que estes evoluem com progressos médicos e científicos.

Porque tais moduladores alostéricos positivos de mGluR2, incluindo 25 compostos da fórmula (I), aumentam a resposta de mGluR2 ao glutamato, é uma vantagem que os presentes métodos utilizem glutamato endógeno.

Porque os moduladores alostéricos positivos de mGluR2, incluindo compostos da fórmula (I), aumentam a resposta de mGluR2 a agonistas, é compreendido que a presente invenção estende-se ao tratamento de 30 distúrbios neurológicos e psiquiátricos associados com disfunção de glutamato administrando-se uma quantidade eficaz de um modulador alostérico

positivo de mGluR2, incluindo compostos da fórmula (I), em combinação com um agonista de mGluR2.

Os compostos da presente invenção podem ser utilizados em combinação com um ou mais outros fármacos no tratamento, prevenção, 5 controle, melhora, ou redução de risco de doenças ou condições para as quais os compostos da fórmula (I) ou os outros fármacos podem ter utilidade, onde a combinação dos fármacos juntos é mais segura ou mais eficaz do que qualquer fármaco sozinho.

Composições Farmacêuticas

10 A invenção também refere-se a uma composição farmacêutica que compreende um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de composto, de acordo com a invenção, em particular, composto, de acordo com a fórmula (I), incluindo uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, ou um 15 sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um solvato do mesmo.

Os compostos de acordo com a invenção, em particular os compostos de acordo com fórmula (I), incluindo uma forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um solvato do mesmo, ou qualquer subgrupo ou combinação dos mesmos 20 podem ser formulados em várias formas farmacêuticas para propósitos de administração. Como composições apropriadas nesse aspecto, podem ser citadas todas as composições normalmente empregadas para fármacos de administração sistêmica.

Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, 25 uma quantidade eficaz do composto particular, opcionalmente na forma de sal, como o ingrediente ativo é combinado em mistura íntima com um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável, cujo veículo ou diluente pode tomar uma ampla variedade de formas que dependem da forma de preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas são desejáveis na forma de dose única adequada, em particular, para administração 30 oral, retal, percutânea, através de injeção parenteral ou através de inalação. Por exemplo, ao preparar as composições na forma de dosagem oral, quais-

quer dos meios farmacêuticos usuais podem ser empregados como, por exemplo, água, glicóis, óleos, alcoóis e similares no caso de preparações líquidas orais tal como, por exemplo, suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções; ou os veículos sólidos tais como, por exemplo, amidos, açúcares, caulim, diluentes, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e similares no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Por causa da facilidade na administração, a administração oral é preferida, e comprimidos e cápsulas representam as formas de unidade de dosagem oral mais vantajosas em cujo caso os veículos farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Para composições parenterais, o veículo normalmente compreenderá água estéril, pelo menos em grande parte, entretanto outros ingredientes, por exemplo, para ajudar na solubilidade, podem ser incluídos. As soluções injetáveis, por exemplo, podem ser preparadas nas quais o veículo compreende solução salina, solução de glicose ou uma mistura de solução salina e glicose. As suspensões injetáveis também podem ser preparadas em cujo caso os veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e similares podem ser empregados. Também incluídas estão as preparações de forma sólida que são pretendidas ser convertidas, logo antes do uso, para preparações de forma líquida. Nas composições adequadas para administração percutânea, o veículo opcionalmente compreende um agente de realce de penetração e/ou um agente de umectação adequado, opcionalmente combinados com aditivos adequados de qualquer natureza em proporções menores, cujos aditivos não apresentam um efeito danoso significante na pele. Os referidos aditivos podem facilitar a administração à pele e/ou podem ser úteis para preparar as composições desejadas. Estas composições podem ser administradas de vários modos, por exemplo, como um emplastro transdér mico, tal como um manchamento, como um unguento.

É especialmente vantajoso formular a composição farmacêutica acima mencionada na forma de dosagem de unidade para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. A forma de unidade de dosagem como usada aqui se refere-se às unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade prede-

terminada de ingrediente ativo calculado para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico exigido. Os exemplos de tais formas de dosagem de unidade são comprimidos (incluindo, comprimidos marcados ou revestidos), cápsulas, pílulas, pacotes de pó, pastilhas, 5 supositórios, soluções ou suspensões injetáveis e similares, e múltiplos segregados dos mesmos.

A dosagem exata e frequência de administração dependem do composto particular da fórmula (I) usado, da condição particular sendo tratada, da severidade da condição sendo tratada, da idade, peso, sexo, extensão de distúrbio e condição física geral do paciente particular como também outro medicamento que o indivíduo possa estar tomando, como é bem-conhecido por aqueles versados na técnica. Além disso, é evidente que a referida quantidade diária eficaz pode ser reduzida ou aumentada dependendo da resposta do paciente tratado e/ou dependendo da avaliação do 15 médico que prescreve os compostos da presente invenção.

Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica compreenderá de 0,05 a 99% em peso, preferivelmente de 0,1 a 70% em peso, mais preferivelmente de 0,1 a 50% em peso do ingrediente ativo, e, de 1 a 99,95% em peso, preferivelmente de 30 a 99,9% em peso, 20 mais preferivelmente de 50 a 99,9% em peso de um veículo farmaceuticamente aceitável, todas as porcentagens sendo com base no peso total da composição.

Como já mencionado, a invenção também refere-se a uma composição farmacêutica que compreende os compostos de acordo com a invenção e um ou mais outros fármacos no tratamento, prevenção, controle, melhora, ou redução de riscos de doenças ou condições para as quais os compostos da fórmula (I) ou outros fármacos podem ter utilidade como também para o uso de tal composição para fabricação de um medicamento. A presente invenção também refere-se a uma combinação de Composto, de 25 acordo com a presente invenção e um agonista ortostérico de mGluR2. A presente invenção também se refere a uma tal combinação para uso como um medicamento. A presente invenção também se refere a um produto que 30

compreende (a) Composto, de acordo com a presente invenção, um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um solvato do mesmo, e (b) um agonista ortostérico de mGluR2, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial no tratamento ou prevenção de uma 5 condição em um mamífero, incluindo um ser humano, o tratamento ou prevenção do qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2, em particular moduladores alostéricos de mGluR2 positivos. Os fármacos diferentes de tal combinação ou produto podem ser combinados em uma única preparação junto com veículos ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis, ou eles podem cada estar presente em 10 uma preparação separada junto com veículos ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis.

Os seguintes exemplos são pretendidos ilustrar, porém não limitar o escopo da presente invenção.

15 **Parte Experimental**

Vários métodos para preparar os compostos desta invenção são ilustrados nos seguintes Exemplos. A menos que de outro modo notado, todos os materiais de partida foram obtidos de fornecedores comerciais e usados sem purificação adicional. Especificamente, as seguintes abreviações 20 podem ser usadas nos exemplos e ao longo da especificação:

EtOAc (acetato de etila)	HPLC (Cromatografia Líquida de Alta pressão)
MeOH (metanol)	DCM (dclorometano)
THF (tetra-hidrofurano)	ml (mililitros)
min (minutos)	mmol (milimol)
DMF (dimetilformamida)	P(=O)Br ₃ (Tribrometo Fosfórico)
LCMS (Espectro de Massa de Cromatografia Líquida)	g (gramas)
Et ₂ O (éter de dietila)	DMSO (dimetilsulfóxido)

Todas as referências para salmoura referem-se a uma solução aquosa saturada de NaCl. A menos que de outro modo indicado, todas as temperaturas são expressas em °C (graus Centígrados). Todas as reações

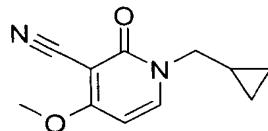
não são conduzidas sob uma atmosfera inerte em temperatura ambiente, a menos que de outro modo notado.

As reações auxiliadas por micro-onda foram realizadas em um reator de modo único: reator de micro-onda Emrys® Optimizer (Personal 5 Chemistry A.B., atualmente Biotage) ou em um reator de multimodo: MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.).

A. Preparação dos intermediários

Exemplo A.1

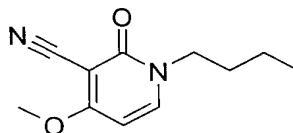
1-Ciclopropilmetil-4-metóxi-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila e (intermediário 1)



A uma solução de 4-metóxi-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila (12,2 g, 81,48 mmols) em acetonitrila (250 ml) foram adicionados (bromometil)ciclopropano (11 g, 81,48 mmols) e carbonato de potássio (22,48 g, 162,9 mmols) e a mistura foi aquecida a 110°C durante 24 horas. A 15 mistura foi esfriada à temperatura ambiente e o sólido foi filtrado. O filtrado foi evaporado até secar e o resíduo bruto resultante foi então triturado com dietiléter para produzir **intermediário 1** puro (15,72 g, 94%) como um sólido branco.

Exemplo A.2

1-Butil-4-metóxi-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila (intermediário 2)

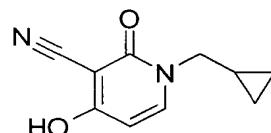


A uma solução de 4-metóxi-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila (20 g, 133 mmols) em acetonitrila (800 ml) foram adicionados 1-bromobutano (15,8 ml, 146 mmols) e carbonato de potássio (36,7 g, 266 mmols) e a mistura foi aquecida a 110°C durante 24 horas. A mistura foi esfriada à temperatura ambiente e o sólido foi filtrado. O filtrado foi evaporado até secar e o resíduo bruto resultante foi então triturado com dietiléter para produzir o 25

intermediário 2 puro (27,39 g, >99%) como um sólido branco.

Exemplo A.3

1-Ciclopropilmetil-4-hidróxi-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila (intermediário 3)

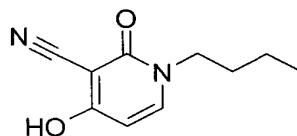


5 O **Intermediário 1** (15,7 g, 76,8 mmols) foi adicionado à temperatura ambiente a uma solução aquosa de 1N de hidróxido de sódio (300 ml) e THF (50 ml). A mistura de reação foi aquecida a 140°C (temperatura de banho de óleo) durante 16 horas. A mistura foi esfriada à temperatura ambiente e o THF foi principalmente evaporado a vácuo. A camada aquosa foi esfriada a 0°C e acidificada pela adição de 2N de HCl aquoso, ajustando o pH a cerca de 3, ponto no qual um sólido branco precipitou. O sólido foi filtrado, lavado com Et₂O e secado a vácuo para produzir o **intermediário 3** como um sólido branco (10,44 g, 71%) que foi usado sem purificação adicional.

10

Exemplo A.4

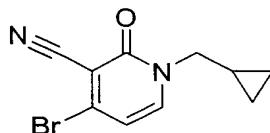
15 1-Butil-4-hidróxi-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila (intermediário 4)



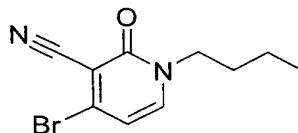
O Intermediário 2 (27,39 g, 133 mmols) foi adicionado à temperatura ambiente a uma solução aquosa de 1N de hidróxido de sódio (500 ml) e THF (100 ml). A mistura de reação foi aquecida a 110°C (temperatura de banho de óleo) durante 24 horas. A mistura foi esfriada à temperatura ambiente o solvente foi evaporado a vácuo até que o volume fosse reduzido para cerca de 250 ml. A camada aquosa foi então esfriada para 0°C e acidificada pela adição de 2N de HCl aquoso, ajustando o pH para cerca de 3, ponto no qual um sólido branco precipitou-se. O sólido foi filtrado, lavado com Et₂O e secado a vácuo para produzir **intermediário 4** como um sólido branco (25 g, 98%) que foi usado sem purificação adicional.

20

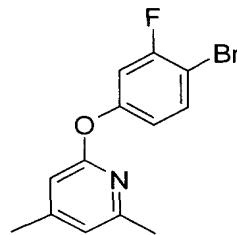
25

Exemplo A.54-Bromo-1-ciclopropilmetil-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila (intermediário 5)

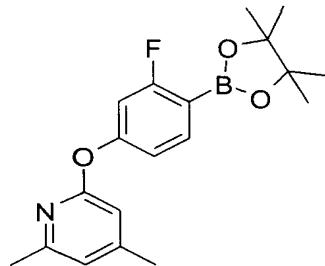
5 A uma solução de **intermediário 3** (10,4 g, 54,67 mmols) em
 10 DMF (250 ml) foi adicionado tribrometo fosfórico (31,3 g, 109,3 mmols) e a mistura foi aquecida a 110°C durante 1,5 horas. Após esfriar em um banho de gelo a solução foi dividida entre água e EtOAc. Após três extrações com EtOAc as frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em MgSO₄ e o solvente evaporado a vácuo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna (sílica-gel; DCM como eluente). As frações desejadas foram coletadas e evaporadas a vácuo para produzir o **intermediário 5** (8,83 g, 64%).

Exemplo A.64-Bromo-1-butil-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila (intermediário 6)

15 A uma solução de **intermediário 4** (39 g, 203 mmols) em DMF (600 ml) foi adicionado tribrometo fosfórico (116 g, 406 mmols) e a mistura foi aquecida a 110°C durante 1,5 horas. Após esfriar em um banho de gelo a solução foi dividida entre água e EtOAc. Após três extrações com EtOAc as frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em 20 Na₂SO₄ e o solvente evaporado a vácuo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna (sílica-gel; DCM como eluente). As frações desejadas foram coletadas e evaporadas a vácuo para produzir o **intermediário 6** (36,7 g, 72%).

Exemplo A.72-(4-Bromo-3-flúor-fenóxi)-4,6-dimetil-piridina (intermediário 7)

Uma mistura de 2-bromo-4,6-dimetilpiridina (1 g, 5,4 mmols), 4-bromo-3-flúor-fenol (1,03 g, 5,4 mmols), e carbonato de potássio (0,89 g, 6,4 mmols) foi aquecida a 150°C (temperatura de banho de óleo) em um tubo lacrado durante 7 dias. Após esfriar à temperatura ambiente a mistura foi diluída com DCM e filtrada por um bloco de terra de diatomácea. O filtrado foi evaporado até secar e o produto bruto desse modo obtido foi purificado através de cromatografia de coluna (sílica-gel; DCM como eluente). As frações desejadas foram coletadas e evaporadas a vácuo para produzir o **intermediário 7** (1,1 g, 53%).

Exemplo A.82-[3-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenóxi]-4,6-dimetil-piridina (intermediário 8)

A uma solução de **intermediário 7** (0,5 g, 1,69 mmol) em 1,4-dioxano (9 ml) e DMF (1 ml) foram adicionados bis(pinacolato)diborano (0,643 g, 2,53 mmols) e acetato de potássio (0,497 g, 5,06 mmols). A mistura foi desgaseificada e então [1,1' - bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaládio(II); complexo com DCM (1:1) (0,0413 g, 0,05 mmol; CAS [95464-05-4]) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 150°C durante 40 minutos sob irradiação de micro-onda. Após esfriar à temperatura ambiente a água foi

adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc. A fração orgânica foi secada (Na_2SO_4) e o solvente evaporado a vácuo para proporcionar o **intermediário 8** desejado (0,6 g, 100%) como um produto bruto que foi usado sem purificação adicional.

5 Exemplo A.9

3-(2-flúor-4-nitro-fenóxi)-2,6-dimetil-piridina (intermediário 9)

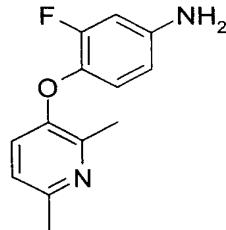


A uma solução à temperatura ambiente de 2,6-dimetil-3-piridinol (3 g, 24,35 mmols) em THF (30 ml) foram adicionados carbonato de céssio (15,87 g, 48,71 mmols) e 3,4-difluoro-1-nitrobenzeno (3,87 g, 24,35 mmols).

- 10 A mistura de reação foi aquecida em refluxo durante 2 horas. Após esfriar à temperatura ambiente os sólidos foram filtrados e o filtrado foi evaporado até secar. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna (sílica-gel; DCM para DCM/MeOH(NH₃) até 2% como eluente). As frações desejadas foram coletadas e evaporadas a vácuo para produzir **intermediário 9** (5,88 g, 92%).

Exemplo A.10

4-(2,6-Dimetil-piridin-3-ilóxi)-3-flúor-fenilamina (intermediário 10)

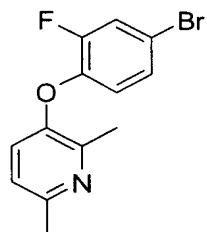


Uma solução de **intermediário 9** (5,88 g, 22,44 mmols) em etanol (200 ml) foi hidrogenada à temperatura ambiente na presença de paládio 10% em carbono ativado (0,58 g) durante 3 horas. Os sólidos foram filtrados e o filtrado foi evaporado até secar para produzir o **intermediário 10** (5,20 g,

>99%) que foi usado sem purificação adicional.

Exemplo A.11

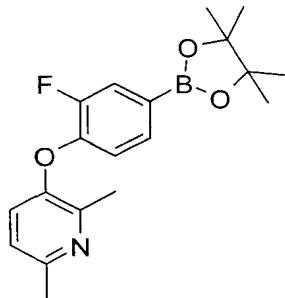
3-(4-Bromo-2-flúor-fenóxi)-2,6-dimetil-piridina (intermediário 11)



- A uma solução de **intermediário 10** (7,7 g, 33,2 mmols) em HBr
- 5 (75 ml, 48% aquoso), esfriada a 0°C, uma solução de nitreto de sódio (4,57 g, 66,3 mmols) em água (75 ml) foi adicionada gota a gota durante 45 minutos. A mistura de reação foi aquecida à temperatura ambiente e também agitada durante 15 minutos. A mistura foi esfriada a 0°C e brometo de cobre (I) (4,0 g, 28,4 mmols) foi adicionado em porções. A agitação continuou durante
- 10 15 minutos a 0°C e então a mistura foi aquecida à temperatura ambiente e também agitada durante 15 minutos. A mistura de reação foi então aquecida a 140°C durante 1,5 horas. A mistura foi esfriada à temperatura ambiente e cuidadosamente neutralizada com uma solução saturada aquosa de carbonato de potássio. EtOAc foi então adicionado e as camadas foram separadas. A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4) e evaporada até secagem. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna (sílica-gel; heptano para heptano/EtOAc até 10% como eluente). As frações desejadas foram coletadas e evaporadas a vácuo para produzir o **intermediário 11** (8,75 g, 89%).

Exemplo A.12

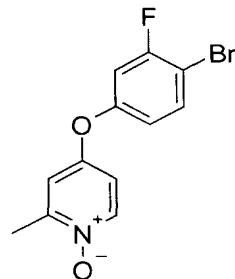
3 - [2-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-fenóxi] -2,6-dimetil-piridina (intermediário 12)



A uma solução de **intermediário 11** (1,5 g, 5,07 mmols) em 1,4-dioxano (9 ml) e DMF (3 ml) foram adicionados bis(pinacolato)diborano (3,86 g, 15,2 mmols) e acetato de potássio (1,48 g, 15,2 mmols). A mistura foi desgaseificada e então [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaládio(II); complexo com DCM (1:1) (0,16 g, 0,20 mmol; CAS [95464-05-4]) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 150°C durante 10 minutos sob irradiação de micro-onda. Após esfriar à temperatura ambiente a água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc. A fração orgânica foi secada (Na_2SO_4) e o solvente evaporado a vácuo para proporcionar o **intermediário 12** de boronato desejado (1,74 g, 100%) como um produto bruto que foi usado sem purificação adicional.

15 Exemplo A.13

1-Óxido de 4-(4-Bromo-3-flúor-fenóxi)-2-metil-piridina (intermediário 13)

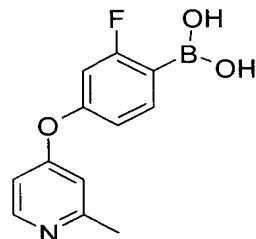


A uma solução à temperatura ambiente de 4-bromo-3-fluorofenol (6 g, 31,41 mmols) em N-metilpirrolidona (20 ml) foi adicionado hidreto de sódio (1,34 g, 56 mmols, 60% em óleo mineral) em porções. Após agitar du-

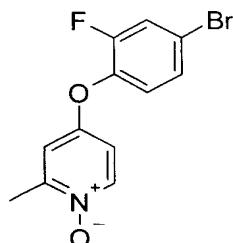
rante 10 minutos N-óxido de 4-nitro-2-picolina (5,6 g, 36,12 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 180°C durante 60 minutos sob irradiação de micro-onda. Após esfriar à temperatura ambiente a mistura foi diluída com EtOAc (250 ml) e lavada com água (250 ml). A solução foi então 5 extraída com EtOAc adicional (2 x 150 ml). Os extractos orgânicos combinados foram secados (Na_2SO_4) e o solvente evaporou a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel; DCM para DCM/MeOH(NH_3) até 2% como eluente). As frações desejadas foram cole- tadas e evaporadas a vácuo para produzir o **intermediário 13** (3,61 g, 39%).

10 **Exemplo A.14**

Ácido borônico de 2-flúor-4-(2-metil-4-piridilóxi)fenila (intermediário 14)

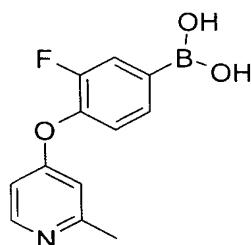


A uma solução de **intermediário 13** (1,05 g, 3,52 mmols) em 1,4-dioxano (9 ml) e DMF (4 ml) foram adicionados bis(pinacolato)diborano (2,68 g, 10,56 mmols) e acetato de potássio (1,035 g, 10,56 mmols). A mistura 15 foi desgaseificada e então [1,1' - bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaládio(II); complexo com DCM (1:1) (0,115 g, 0,141 mmol; CAS [95464-05-4]) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 150°C durante 15 mi- nutos sob irradiação de micro-onda. Após esfriar à temperatura ambiente a água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (20 ml). A fração or- 20 gânica foi secada (Na_2SO_4) e o solvente evaporado a vácuo para proporci- onar o **intermediário 14** de boronato desejado (0,87 g, 100%) como um pro- duto bruto que foi usado sem purificação adicional.

Exemplo A.154-(4-Bromo-2-flúor-fenóxi)-2-metil-piridina 1-óxido (intermediário 15)

A uma solução à temperatura ambiente de 4-bromo-2-fluorofenol (3,44 ml, 31,41 mmols) em N-metilpirrolidona (20 ml) foi adicionado hidreto

5 de sódio (1,34 g, 56 mmols, 60% em óleo mineral) em porção. Após agitar durante 20 minutos N-óxido de 4-nitro-2-picolina (5,6 g, 36,12 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 180°C durante 60 minutos sob irradiação de micro-onda. Após esfriar à temperatura ambiente a mistura foi diluída com EtOAc (250 ml) e lavada com água (250 ml). A solução foi então 10 extraída com EtOAc adicional (2 x 150 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados (Na_2SO_4) e o solvente evaporado a vácuo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna (sílica-gel; DCM para DCM/MeOH(NH_3) até 2% como eluente). As frações desejadas foram coletadas e evaporadas a vácuo para produzir o **intermediário 15** (4,36 g, 47%).

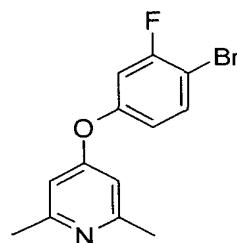
15 Exemplo A.16Ácido 3-flúor-4-(2-metil-4-piridilóxi)fenilborônico (intermediário 16)

A uma solução de **intermediário 15** (1,05 g, 3,52 mmols) em 1,4-dioxano (9 ml) e DMF (4 ml) foram adicionados bis(pinacolato)diborano (2,68 g, 10,56 mmols) e acetato de potássio (1,035 g, 10,56 mmols). A mistura foi desgaseificada e então [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropálio(II); complexo com DCM (1 :1) (0,115 g, 0,141 mmol; CAS [95464-05-4])

foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 150°C durante 15 minutos sob irradiação de micro-onda. Após esfriar à temperatura ambiente a água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (20 ml). A fração orgânica foi secada (Na_2SO_4) e o solvente evaporado a vácuo para proporcionar o intermediário 16 de boronato desejado (0,87 g, 100%) como um produto bruto que foi usado sem purificação adicional.

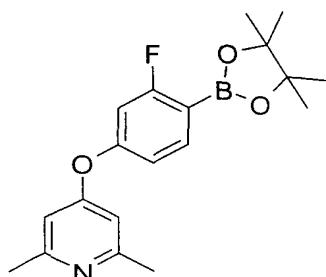
5 **Exemplo A.17**

4-(4-Bromo-3-flúor-fenóxi)-2,6-dimetil-piridina (intermediário 17)



Uma mistura de 4-bromo-2,6-dimetil-piridina (1 g, 5,4 mmols),
10 4-bromo-3-flúor-fenol (0,59 g, 5,4 mmols), e carbonato de potássio (0,89 g, 6,4 mmols) em xilenos (2 ml) foi aquecida a 150°C (temperatura de banho de óleo) em um tubo lacrado durante 48 horas. Após esfriar à temperatura ambiente a mistura foi diluída com EtOAc e filtrada por um bloco de terra de diatomácea. O filtrado foi evaporado até secar e o produto bruto desse modo obtido foi purificado através de cromatografia de coluna (sílica-gel; DCM para DCM/EtOAc até 10% como eluente). As frações desejadas foram coletadas e evaporadas a vácuo para produzir o **intermediário 17** (1,18 g, 72%).

15 **Exemplo A.18**
20 4 - [3-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenóxi] -2,6 - dimetil-piridina (intermediário 18)

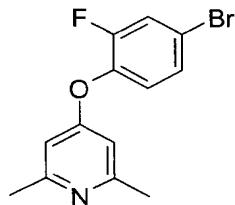


A uma solução de **intermediário 17** (1 g, 3,37 mmols) em 1,4-

dioxano (10,8 ml) e DMF (1,2 ml) foram adicionados bis(pinacolato)diborano (1,286 g, 5,06 mmols) e acetato de potássio (0,994 g, 10,13 mmols). A mistura foi desgaseificada e então [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropá-5
ládio(II); complexo com DCM (1 :1) (0,0827 g, 0,101 mmol; CAS [95464-05-4]) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 150°C durante 10 mi-
nutos sob irradiação de micro-onda. Após esfriar à temperatura ambiente a
água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc. A fração orgânica foi
secada (Na_2SO_4) e o solvente evaporado a vácuo para proporcionar o **intermediário 18** de boronato desejado (1,14 g, 100%) como um produto bruto
10 que foi usado sem purificação adicional.

Exemplo A.19

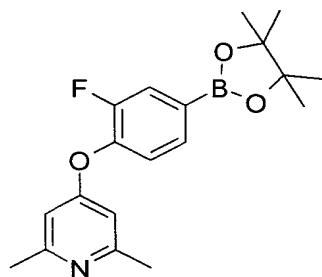
4-(4-Bromo-2-flúor-fenóxi)-2,6-dimetil-piridina (intermediário 19)



Uma mistura de 4-bromo-2,6-dimetil-piridina (1 g, 5,4 mmols), 4-bromo-2-flúor-fenol (0,59 g, 5,4 mmols), e carbonato de potássio (0,89 g, 15 6,4 mmols) em xilenos (2 ml) foi aquecida a 150°C (temperatura de banho de óleo) em um tubo lacrado durante 48 horas. Após esfriar à temperatura am-
biente a mistura foi diluída com EtOAc e filtrada por um bloco de terra de dia-
tomácea. O filtrado foi evaporado até secar e o produto bruto desse modo
obtido foi purificado através de cromatografia de coluna (sílica-gel; DCM pa-
ra DCM/EtOAc até 10% como eluente). As frações desejadas foram coleta-
das e evaporadas a vácuo para produzir o **intermediário 19** (1,28 g, 80%).
20

Exemplo A.20

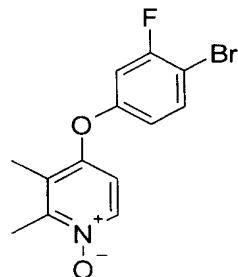
4-[2-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenóxi]-2,6-dimetil-piridina (intermediário 20)



A uma solução de **intermediário 19** (1 g, 3,37 mmols) em 1,4-dioxano (10,8 ml) e DMF (1,2 ml) foram adicionados bis(pinacolato)diborano (1,286 g, 5,06 mmols) e acetato de potássio (0,994 g, 10,13 mmols). A mistura foi desgaseificada e então [1,1' - bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaládio(II); complexo com DCM (1 :1) (0,0827 g, 0,101 mmol; CAS [95464-05-4]) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 150°C durante 10 minutos sob irradiação de micro-onda. Após esfriar à temperatura ambiente a água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc. A fração orgânica foi secada (Na_2SO_4) e o solvente evaporado a vácuo para proporcionar o **intermediário 20** de boronato desejado (1,15 g, 100%) como um produto bruto que foi usado sem purificação adicional.

15 Exemplo A.21

1-Óxido de 4-(4-bromo-3-flúor-fenóxi)-2,3-dimetil-piridina (intermediário 21)

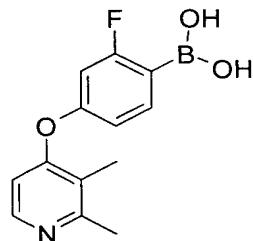


A uma solução à temperatura ambiente de 4-bromo-3-fluorofenol (15 g, 78,53 mmols) em DMF (50 ml) foi adicionado hidreto de sódio (3,32 g, 85,67 mmols, 60% em óleo mineral) em porção. Após agitar durante 10 minutos 1-óxido de 2,3-dimetil-4-nitro-piridina (1,05 g, 6,28 mmols) foi adicionado.

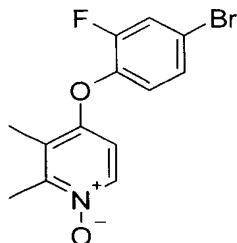
nado. A mistura de reação foi aquecida a 180°C durante 60 minutos sob irradiação de micro-onda. Após esfriar à temperatura ambiente a mistura foi filtrada por um bloco de terra de diatomácea e o filtrado foi então diluído com EtOAc e lavado com água. A solução foi então extraída com EtOAc adicional (2 x 150 ml). A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4) e o solvente evaporado a vácuo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna (sílica-gel; DCM para DCM/MeOH até 5% como eluente). As frações desejadas foram coletadas e evaporadas a vácuo para produzir o **intermediário 21** (3,44 g, 19%).

10 Exemplo A.22

Ácido 2-flúor-4-(2,3-dimetil-4-piridilóxi)fenilborônico (intermediário 22)

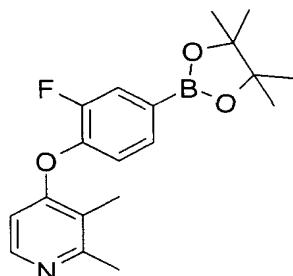


A uma solução de **intermediário 21** (0,40 g, 1,28 mmol) em 1,4-dioxano (2,6 ml) e DMF (0,8 ml) foram adicionados bis(pinacolato)diborano (0,97 g, 3,84 mmols) e acetato de potássio (0,37 g, 3,84 mmols). A mistura foi desgaseificada e então [1,1' - bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaládio (II); complexo com DCM (1:1) (0,042 g, 0,051 mmol; CAS [95464-05-4]) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 150°C durante 15 minutos sob irradiação de micro-onda. Após esfriar à temperatura ambiente a água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc. A fração orgânica foi secada (Na_2SO_4) e o solvente evaporado a vácuo para proporcionar o **intermediário 22** de boronato desejado (0,334 g, 100%) como um produto bruto que foi usado sem purificação adicional.

Exemplo A.231-Óxido de 4-(4-bromo-2-flúor-fenóxi)-2,3-dimetil-piridina (intermediário 23)

A uma solução à temperatura ambiente de 4-bromo-2-fluorofenol (1 g, 5,23 mmols) em N-metilpirrolidona (10 ml) foi adicionado hidreto de só-

5 dio (0,27 g, 6,79 mmols, 60% em óleo mineral) em porção. Após agitar durante 10 minutos 1-óxido de 2,3-dimetil-4-nitro-piridina (1,05 g, 6,28 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 180°C durante 60 minutos sob irradiação de micro-onda. Após esfriar à temperatura ambiente a mistura foi filtrada por um bloco de terra de diatomácea e o filtrado foi então diluído 10 com EtOAc e lavado com água. A solução foi então extraída com EtOAc adicional (2 x 150 ml). A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4) e o solvente evaporado a vácuo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna (sílica-gel; DCM para DCM / MeOH até 3% como eluente). As frações desejadas foram coletadas e evaporadas a vácuo para produzir o **intermediário 23** (0,75 g, 46%).

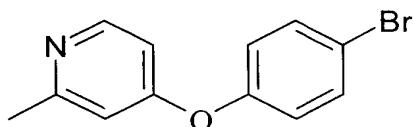
Exemplo A.244 - [2-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-fenóxi]-2,3-dimetil-piridina (intermediário 24)

A uma solução de intermediário 23 (0,420 g, 1,36 mmol) em 1,4-dioxano (6 ml) e DMF (2 ml) foram adicionados bis(pinacolato)diborano (1,025 g, 4,03 mmols) e acetato de potássio (0,385 g, 4,03 mmols). A mistu-

ra foi desgaseificada e então [1,1' - bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaládio(II); complexo com DCM (1 :1) (0,044 g, 0,054 mmol; CAS [95464-05-4]) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 150°C durante 10 minutos sob irradiação de micro-onda. Após esfriar à temperatura ambiente a 5 água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc. A fração orgânica foi secada (Na_2SO_4) e o solvente evaporado a vácuo para proporcionar o **intermediário 24** de boronato desejado (1,41 g, 100%) como um produto bruto que foi usado sem purificação adicional.

Exemplo A.25

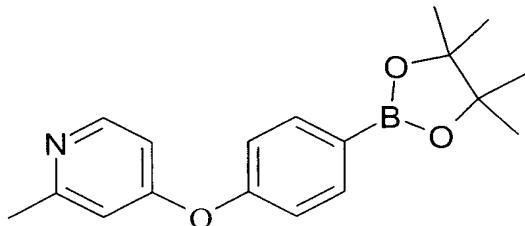
10 4-(4-Bromo-fenóxi)-2-metil-piridina (intermediário 25)



A uma solução de NaH (60% em óleo mineral) (0,13 g, 3,25 mmols) em DMF (5 ml) foi adicionado 4-bromofenol comercialmente disponível (0,50 g, 2,89 mmols) e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. Em seguida, 4-cloro-2-picolina (0,30 g, 2,40 mmols) foi 15 adicionado e a mistura de reação resultante foi então tratada por micro-ondas a 150°C durante 10 minutos. Após esfriar, a mistura foi diluída com água e extraída com Et_2O . As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na_2SO_4 e concentradas a vácuo. O resíduo desse modo obtido foi purificado através de cromatografia rápida (DCM) para produzir o **intermediário 25** (0,52 g, 81%).

Exemplo A.26

4 - [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenóxi] -2-metil-piridina (intermediário 26)



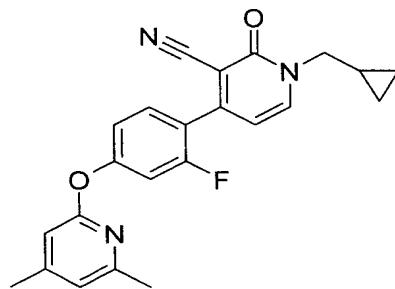
A uma solução de **intermediário 25** (0,50 g, 1,89 mmol) em

DMSO (5 ml) foram adicionados bis(pinacolato)diboro (0,72 g, 2,84 mmols) e KOAc (0,56 g, 5,68 mmols), a solução foi então desgaseificada usando uma corrente de nitrogênio e então à mistura de reação foi adicionado dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio (II), DCM (0,05 g, 0,06 mmol). A 5 mistura de reação foi então aquecida a 110°C sob uma atmosfera de nitrogênio durante 16 horas. A reação foi então esfriada à temperatura ambiente e diluída com água e a solução resultante foi extraída com AcOEt. A fração orgânica foi então secada em Na₂SO₄ e concentrada a vácuo para produzir o **intermediário 26** (0,58 g, 100%) usado na próxima etapa de reação sem 10 purificação adicional.

B. Preparação dos compostos finais

Exemplo B.I

1-Ciclopropilmetil-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-ilóxi)-2-flúor-fenil]-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila (composto 1)

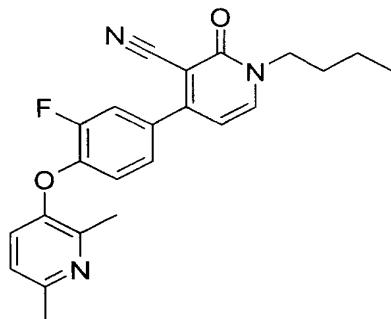


15 A uma solução de **intermediário 8** (1,42 mmol) em 1,4-dioxano (6 ml) e uma solução saturada de NaHCO₃ (5 ml) foi adicionado o **intermediário 5** (0,329 g, 1,3 mmol). A solução resultante foi desgaseificada usando uma corrente de nitrogênio e a isto foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (0,15 mg, 0,13 mmol). A reação foi então submetida a micro-ondas em um tubo lacrado a 20 140°C durante 5 minutos. A mistura de reação esfriada resultante foi então diluída com EtOAc e filtrada por um bloco de terra de diatomácea. O filtrado foi lavado com água, secado (Na₂SO₄) e concentrado a vácuo. A mistura de reação bruta foi então purificada através de cromatografia de coluna (sílica-gel; DCM para DCM/EtOAc até 10% como eluente). As frações desejadas 25 foram coletadas e evaporadas a vácuo para produzir o **composto 1** que foi lavado com dietiléter e secado a vácuo (0,207 g, 41%). Ponto de fusão:

137,0°C.

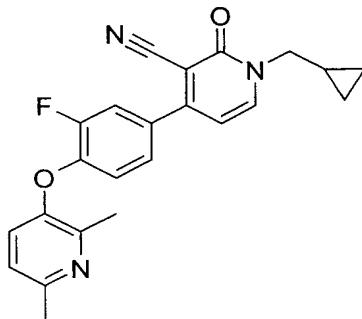
Exemplo B .2

1-Butil-4-[4-(2,6-dimetil-piridin-3-ilóxi)-3-flúor-fenil]-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila (composto 2)



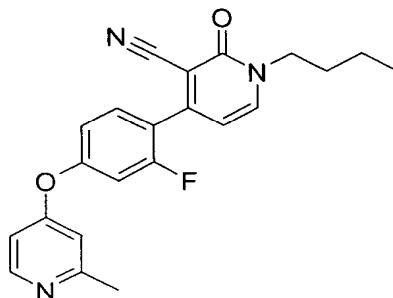
5 A uma solução de **intermediário 12** (2 mmols) em 1,4-dioxano (6 ml) e uma solução saturada de NaHCO₃ (6 ml) foi adicionado o **intermediário 6** (0,51 g, 2 mmols). A solução resultante foi desgaseificada usando uma corrente de nitrogênio e a isto foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (0,231 mg, 0,2 mmol). A reação foi então submetida ao micro-ondas em um tubo lacrado a 10 150°C durante 10 minutos. A mistura de reação esfriada resultante foi filtrada por um bloco de terra de diatomácea e concentrada a vácuo. A mistura de reação bruta foi então purificada através de cromatografia de coluna (sílica-gel; DCM para DCM / MeOH até 3% como eluente). As frações desejadas foram coletadas e evaporadas a vácuo para produzir o composto 2 (0,405 g, 15 52%). Ponto de fusão: 156,4°C.

Os Compostos 12, 14 e 16 (veja Tabela 1) podem ser preparados de acordo com o protocolo descrito para o composto 2.

Exemplo B .31-Ciclopropilmetil-4-[4-(2,6-dimetil-piridin-3-ilóxi)-3-flúor-fenil]-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila (composto 3)

A uma solução de **intermediário 12** (2 mmols) em 1,4-dioxano

- 5 (6 ml) e uma solução saturada de NaHCO_3 (6 ml) foi adicionado o **intermediário 5** (0,51 g, 2 mmols). A solução resultante foi desgaseificada usando um corrente de nitrogênio e a isto foi adicionado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,231 mg, 0,2 mmol). A reação foi então submetida ao micro-ondas em um tubo lacrado a 150°C durante 10 minutos. A mistura de reação esfriada resultante foi filtrada 10 por um bloco de terra de diatomácea e concentrada a vácuo. A mistura de reação bruta foi então purificada através de cromatografia de coluna (sílica-gel; DCM para DCM/MeOH até 3% como eluente). As frações desejadas foram coletadas e evaporadas a vácuo para produzir o composto 3 (0,445 g, 58%). Ponto de fusão: 152,7°C.

15 Exemplo B .41-Butil-4-[2-flúor-4-(2-metil-piridin-4-ilóxi)-fenil]-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila (composto 4)

A uma solução de **intermediário 14** (1,77 mmol) em 1,4-dioxano

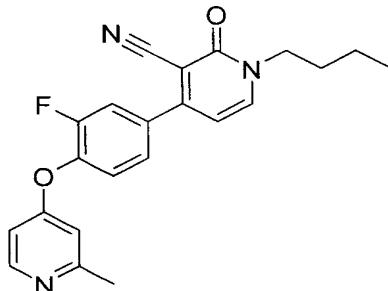
(6 ml) e uma solução saturada de NaHCO_3 (6 ml) foi adicionado o **interme-**

diário 6 (0,451 g, 1,77 mmol). A solução resultante foi desgaseificada usando uma corrente de nitrogênio e a isto foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (0,204 mg, 0,177 mmol). A reação foi então submetida ao micro-ondas em um tubo lacrado a 150°C durante 10 minutos. A mistura de reação esfriada resultante 5 foi filtrada por um bloco de terra de diatomácea e concentrada a vácuo. A mistura de reação bruta foi então purificada através de cromatografia de coluna (sílica-gel; DCM para DCM/MeOH até 3% como eluente). As frações desejadas foram coletadas e evaporadas a vácuo para produzir o **composto 4** (0,5 g, 68%). Ponto de fusão: 127,1°C.

10 Os Compostos 13, 17, 19 e 20 (veja Tabela 1) podem ser preparados de acordo com o protocolo descrito para o composto 4.

Exemplo B .5

1-Butil-4-[3-flúor-4-(2-metil-piridin-4-ilóxi)-fenil]-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila (composto 5)



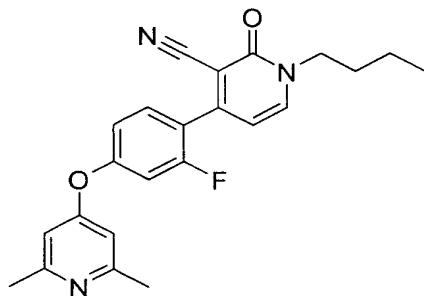
15 A uma solução de **intermediário 16** (1,77 mmol) em 1,4-dioxano (6 ml) e uma solução saturada de NaHCO₃ (6 ml) foi adicionado o **intermediário 6** (0,451 g, 1,77 mmol). A solução resultante foi desgaseificada usando uma corrente de nitrogênio e a isto foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (0,204 mg, 0,177 mmol). A reação foi então submetida ao micro-ondas em um tubo lacrado a 150°C durante 10 minutos. A mistura de reação esfriada resultante 20 foi filtrada por um bloco de terra de diatomácea e concentrada a vácuo. A mistura de reação bruta foi então purificada através de cromatografia de coluna (sílica-gel; DCM para DCM/MeOH até 3% como eluente). As frações desejadas foram coletadas e evaporadas a vácuo para produzir o **composto 5** (0,45 g, 68%). Ponto de Fusão: 125,4°C.

25 Composto 15 (veja Tabela 1) pode ser preparado de acordo com

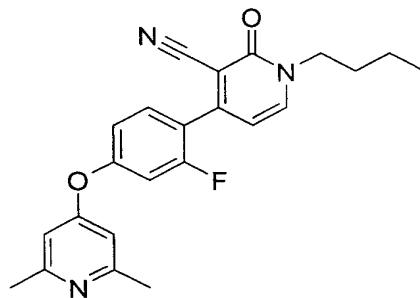
o protocolo descrito para o composto 5.

Exemplo B .6

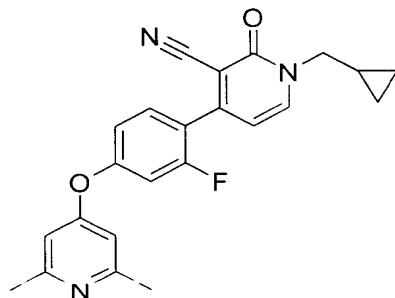
1-Butil-4-[4-(2,6-dimetil-piridin-4-ilóxi)-2-flúor-fenil]-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila (composto 6)



5 A uma solução de **intermediário 18** (1,078 mmol) em 1,4-dioxano (6 ml) e uma solução saturada de NaHCO₃ (5 ml) foi adicionado o **intermediário 6** (0,25 g, 0,979 mmol). A solução resultante foi desgaseificada usando uma corrente de nitrogênio e a isto foi adicionado Pd(PPh₃)₄ (0,113 mg, 0,098 mmol). A reação foi então submetida ao micro-ondas em um tubo 10 lacrado a 150 °C durante 10 minutos. A mistura de reação esfriada resultante foi filtrada por um bloco de terra de diatomácea e o bloco de terra de diatomácea foi lavado com EtOAc. Os filtrados combinados foram lavados com água e a camada orgânica foi separada, secada (Na₂SO₄) e concentrados a vácuo. A mistura de reação bruta foi então purificada através de cromatografia de coluna (sílica-gel; DCM para DCM / MeOH até 2% como eluente). As 15 frações desejadas foram coletadas e evaporadas a vácuo para produzir o composto 6 que foi precipitado de dietiléter (0,220 g, 57%). Ponto de Fusão: 169,9°C.

Exemplo B71-Butil-4-[4-(2,6-dimetil-piridin-4-ilóxi)-2-flúor-fenil]-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila (composto 7)

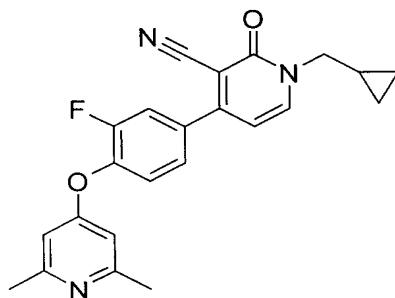
A uma solução de **intermediário 20** (1,078 mmol) em 1,4-dioxano (6 ml) e uma solução saturada de NaHCO_3 (5 ml) foi adicionado o **intermediário 6** (0,25 g, 0,979 mmol). A solução resultante foi desgaseificada usando uma corrente de nitrogênio e a isto foi adicionado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,113 mg, 0,098 mmol). A reação foi então submetida ao micro-ondas em um tubo lacrado a 150°C durante 10 minutos. A mistura de reação esfriada resultante 5 foi filtrada por um bloco de terra de diatomácea e o bloco de terra de diatomácea foi lavado com EtOAc. Os filtrados combinados foram lavados com água e a camada orgânica foi separada, secada (Na_2SO_4) e concentrada a vácuo. A mistura de reação bruta foi então purificada através de cromatografia de coluna (sílica-gel; DCM para DCM / MeOH até 2% como eluente). As 10 frações desejadas foram coletadas e evaporadas a vácuo para produzir o composto 7 que foi precipitado de dietiléter (0,225 g, 59%). Ponto de Fusão: 15 205,4°C.

Exemplo B .81-Ciclopropilmetil-4-[4-(2,6-dimetil-piridin-4-ilóxi)-2-flúor-fenil]-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila (composto 8)

A uma solução de **intermediário 18** (1,05 mmol) em 1,4-dioxano (4,5 ml) e uma solução saturada de NaHCO_3 (4,5 ml) foi adicionado o **intermediário 5** (0,22 g, 0,892 mmol). A solução resultante foi desgaseificada usando uma corrente de nitrogênio e a isto foi adicionado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,13 mg, 0,114 mmol). A reação foi então submetida ao micro-ondas em um tubo lacrado a 150°C durante 10 minutos. A mistura de reação esfriada resultante foi filtrada por um bloco de terra de diatomácea. O filtrado foi diluído com EtOAc , e então foi lavado com água, secado em Na_2SO_4 e concentrado a vácuo. A mistura de reação bruta foi então purificada através de cromatografia de coluna (sílica-gel; DCM para DCM / MeOH até 5% como eluente). As frações desejadas foram coletadas e evaporadas a vácuo para produzir um resíduo que foi também purificado através de cromatografia de coluna (sílica-gel; DCM para DCM / EtOAc até 10% como eluente). As frações desejadas foram coletadas e evaporadas a vácuo para produzir o composto 8 que 15 foi precipitado de di-isopropiléter (0,176 g, 51%). Ponto de Fusão: decomposto

Exemplo B .9

1-Ciclopropilmetil-4-[4-(2,6-dimetil-piridin-4-ilóxi)-3-flúor-fenil]-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrila (composto 9)

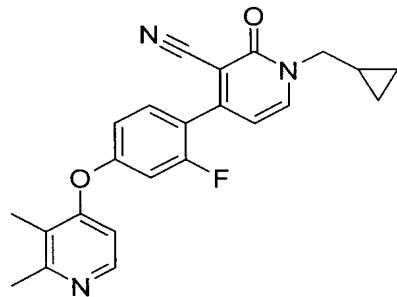


20 A uma solução de **intermediário 20** (1,066 mmol) em 1,4-dioxano (4,5 ml) e uma solução saturada de NaHCO_3 (4,5 ml) foi adicionado o **intermediário 5** (0,23 g, 0,906 mmol). A solução resultante foi desgaseificada usando uma corrente de nitrogênio e a isto foi adicionado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,12 mg, 0,106 mmol). A reação foi então submetida ao micro-ondas em um tubo lacrado a 150°C durante 10 minutos. A mistura de reação esfriada resultante foi filtrada por um bloco de terra de diatomácea. O filtrado foi diluído com

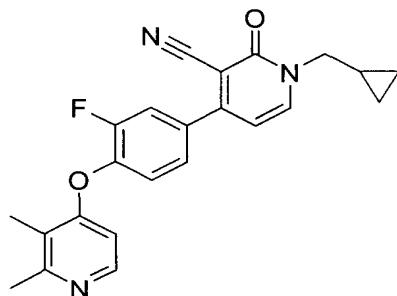
EtOAc, e então foi lavado com água, secado (Na_2SO_4) e concentrado a vácuo. A mistura de reação bruta foi então purificada através de cromatografia de coluna (sílica-gel; DCM para DCM/EtOAc até 50% como eluente). As frações desejadas foram coletadas e evaporadas a vácuo para produzir o composto 9 que foi precipitado de dietiléter (0,144 g, 42%). Ponto de Fusão: 201,2°C

Exemplo B.10

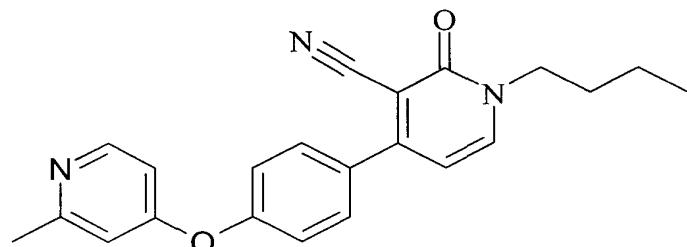
1-Ciclopropilmetil-4-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-ilóxi)-2-flúor-fenil]-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carbonitrila (composto 10)



10 A uma solução de **intermediário 22** (0,34 g 1,321 mmol) em 1,4-dioxano (5,5 ml) e uma solução saturada de NaHCO_3 (5,5 ml) foi adicionado o **intermediário 5** (0,28 g, 1,123 mmol). A solução resultante foi desgaseificada usando uma corrente de nitrogênio e a isto foi adicionado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,15 mg, 0,132 mmol). A reação foi então submetida ao micro-ondas em um 15 tubo lacrado a 150°C durante 10 minutos. A mistura de reação esfriada resultante foi filtrada por um bloco de terra de diatomácea. O filtrado foi diluído com EtOAc, e então foi lavado com água, secado (Na_2SO_4) e concentrado a vácuo. A mistura de reação bruta foi então purificada através de cromatografia de coluna (sílica-gel; DCM para DCM / AcOEt 1 :1 como eluente). As frações desejadas foram coletadas e evaporadas a vácuo para produzir um resíduo 20 que foi triturado com Et_2O para produzir o composto 10 (0,068 g, 16%)

Exemplo B.111-Ciclopropilmetil-4-[4-(2,3-dimetil-piridin-4-ilóxi)-3-flúor-fenil]-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila (composto 11)

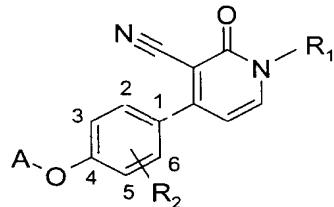
A uma solução de **intermediário 24** (1,769 mmol) em 1,4-dioxano (7 ml) e uma solução saturada de NaHCO_3 (7 ml) foi adicionado o **intermediário 5** (0,38 g, 1,504 mmol). A solução resultante foi desgaseificada usando uma corrente de nitrogênio e a isto foi adicionado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,2 mg, 0,176 mmol). A reação foi então submetida ao micro-ondas em um tubo lacrado a 150°C durante 10 minutos. A mistura de reação esfriada resultante foi filtrada por um bloco de terra de diatomácea. O filtrado foi diluído com EtOAc , e então foi lavado com água, secado (Na_2SO_4) e concentrado a vácuo. A mistura de reação bruta foi então purificada através de cromatografia de coluna (sílica-gel; DCM para DCM/MeOH até 5% como eluente). As frações desejadas foram coletadas e evaporadas a vácuo para produzir o composto 11 precipitado de di-isopropiléter (0,190 g, 32%). Ponto de Fusão: decompósito

Exemplo B.12.3-ciano-1-butil-4-[4-(2-metil-piridin-4-ilóxi)-fenil]-piridina-2(1H)-ona (composto 18)

1,89 mmol) foram misturados em 1,4-dioxano (4 ml) e uma solução saturada de NaHCO_3 (4 ml). A solução resultante foi desgaseificada usando uma corrente de nitrogênio e a isto foi adicionado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,22 g, 0,19 mmol). A reação foi então submetida ao micro-ondas em um tubo lacrado a 150°C durante 10 minutos. A mistura de reação resultante foi então filtrada por um bloco de terra de diatomácea e lavada com AcOEt . O filtrado foi lavado com salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em MgSO_4 e concentradas a vácuo. O resíduo desse modo obtido foi purificado através de cromatografia rápida (DCM / misturas de MeOH) para produzir o **composto 18** (0,16 g, 25%).

A Tabela 1 lista os compostos da fórmula (I) que foram preparados de acordo com um dos Exemplos anteriores (Exemplo n°).

Tabela 1



Composto n°	Exemplo n°	--R ₁	R ²	--A
1	B1		2-F	
2	B2		3-F	
3	B3		3-F	
4	B4		2-F	
5	B5		3-F	
6	B6		2-F	

Composto n°	Exemplo n°	--R ₁	R ²	--A
7	B7		3-F	
8	B8		2-F	
9	B9		3-F	
10	B10		2-F	
11	B11		3-F	
12	B2		3-F	
13	B4		2-F	
14	B2		3-F	
15	B5		3,5-diF	
16	B2		H	
17	B4		H	
18	B12		H	
19	B4		H	
20	B4		H	

C. Parte analítica

Para caracterização de LCMS dos compostos da presente invenção, o seguinte método foi usado.

LCMS - procedimento geral

5 A medição de HPLC foi realizada usando um HP 1100 de Agilent Technologies que compreendem uma bomba (quaternária ou binária) com desgaseificador, um coletor de amostras automático, um forno de coluna, um detector de arranjo de diodo (DAD) e uma coluna como especificado nos respectivos métodos abaixo. O fluxo da coluna foi dividido por um detector de MS. O detector de MS foi configurado com uma fonte de ionização de eletrovaporização. O nitrogênio foi usado como o gás nebulizador. A temperatura da fonte foi mantida a 140°C. A aquisição de dados foi realizada com software de MassLynx-Openlynx.

10

15 Método 1: Além do procedimento geral: HPLC de fase reversa foi realizada em um cartucho de XDB-C 18 (1,8 μ m, 2,1 x 30 mm) de Agilent, com uma taxa de fluxo de 1 ml/min, a 60°C. As condições de gradiente usadas são: 90% de A (0,5 g/l de solução de acetato de amônio), 5% de B (acetonitrila), 5% de C (metanol) para 50% de B e 50% de C em 6,5 minutos, para 100% de B em 7 minutos e equilibrado para condições iniciais em 7,5 minutos até 9,0 minutos. Volume de injeção 2 μ l. Os espectros de massa de alta resolução (Tempo de Trajetória, TOF) foram adquiridos somente em modo de ionização positivo por varredura de 100 a 750 em 0,5 segundos usando um tempo de permanência de 0,1 segundo. A voltagem de agulha capilar foi 2,5 kV e a voltagem de cone foi 20 V. Leucina-Encefalina foi a substância-padrão usada para uma calibração de massa de bloqueio.

20

25

Método 2:

Além do procedimento geral: HPLC de fase reversa foi realizado em um cartucho XDB-C18 (1,8 μ m, 2,1 x 30 mm) de Agilent, com uma taxa de fluxo de 1,0 ml/min, a 60°C. As condições de gradiente usadas são: 90% de A (0,5 g/l de solução de acetato de amônio), 10% de B (mistura de Acetonitrila/Metanol, 1/1), para 100% de B em 6,5 minutos, mantido até 7 minutos e equilibrado para condições iniciais em 7,5 minutos até 9,0 minutos. Vo-

30

lume de Injeção 2 μ l. Os espectros de massa de baixa resolução (detector de ZQ; quádruplo) foram adquiridos por varredura de 100 a 1000 em 1,0 segundo usando um tempo de permanência de 0,3 segundo. A voltagem de agulha capilar foi 3 kV. A voltagem de cone foi 20 V e 50 V para modo de ionização positiva e 20 V para modo de ionização negativa.

5 Método 3:

Além do procedimento geral B: HPLC de fase reversa foi realizada em uma coluna ACE-C1 8 (3,0 μ m, 4,6 x 30 mm) de Advanced Chromatography Technologies, com uma taxa de fluxo de 1,5 ml/min, a 40°C. As 10 condições de gradiente usadas são: 80% de A (0,5 g/l de solução de acetato de amônio), 10% de B (acetonitrila), 10% de C (metanol) para 50% de B e 50% de C em 6,5 minutos, para 100% de B em 7 minutos e equilibrado para condições iniciais em 7,5 minutos até 9,0 minutos. Volume de Injeção 5 μ l. Os espectros de massa de alta resolução (Tempo de Trajetória, TOF) somente foram adquiridos no modo de ionização positiva por varredura de 100 a 750 em 0,5 segundos usando um tempo de permanência de 0,1 segundo. A voltagem de agulha capilar foi 2,5 kV para modo de ionização positiva e a voltagem de cone foi 20 V. Leucina-Encefalina foi uma substância-padrão usada para a calibração de massa de bloqueio.

15 20 Determinação de Ponto de Fusão

As determinações de ponto de fusão foram realizadas em um aparato Mettler FP62.

Tabela 2: Dados Analíticos (R_t quer dizer tempo de retenção em minutos; $(MH)^+$ quer dizer a massa protonada do composto (base livre).

Nº do Composto	Ponto de fusão (°C)	$(MH)^+$	R_t	Método de LCMS
1	137	390	4,40	1
2	156,4	n.d.	n.d.	1
3	152,7	n.d.	n.d.	1
4	127,1	378	4,02	1
5	125,2	378	3,94	1
6	169,9	392	4,26	1

Nº do Composto	Ponto de fusão (°C)	(MH) ⁺	R _t	Método de LCMS
7	114	392	4,23	1
8	Decompõem	390	3,99	1
9	201,2	390	3,97	1
10	Decompõem	390	4,04	1
11	Decompõem	390	4,06	1
12	104,8	378	4,00	1
13	110,7	390	3,99	1
14	145,8	390	3,89	2
15	172,2	396	4,10	1
16	136,7	360	3,96	1
17	n.d.	360	4,22	1
18	121	360	3,97	1
19	n.d.	378	4,00	3
20	n.d.	380	4,10	1

n.d.: não-determinado

D. Exemplos farmacológicos

Os compostos fornecidos na presente invenção são moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Estes compostos parecem potencializar

5 as respostas de glutamato ligando-se a um sítio alostérico diferente do sítio de ligação de glutamato. A resposta de mGluR2 a uma concentração de glutamato é aumentada quando os compostos da fórmula (I) estão presentes. Os compostos da fórmula (I) são esperados ter seu efeito substancialmente em mGluR2 em virtude da sua capacidade de aumentar a função do receptor. O comportamento de moduladores alostéricos positivos testados em m-
10 GluR2 usando o método de ensaio de ligação [³⁵S]GTP γ S descrito abaixo e que é adequado para a identificação de tais compostos, e mais particularmente os compostos de acordo com a fórmula (I), são mostrados na Tabela 3.

Ensaio de ligação de [³⁵S]GTP γ S

15 O ensaio de ligação de [³⁵S]GTP γ S é um ensaio com base em membrana funcional usado para estudar a função do receptor acoplado a G-

proteína (GPCR) por meio de que a incorporação de uma forma-não-hidrolisável de GTP, [³⁵S]GTP γ S (guanosina 5'-trifosfato, rotulado com emissão gama ³⁵S), é medido. A subunidade de G-proteína γ catalisa a permuta de 5'-difosfato de guanosina (GDP) através de trifosfato de guanosina (GTP) 5 e em ativação do GPCR por um agonista, [³⁵S]GTP γ S, é incorporado e não pode ser clivada para continuar o ciclo de permuta (Harper (1998) Current Protocols in Pharmacology 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.). A quantidade de incorporação de [³⁵S]GTP γ S radioativo é uma medição direta da atividade da G-proteína e consequentemente a atividade do agonista pode ser determinada. Os receptores de mGluR2 são mostrados serem preferencialmente acoplados a G γ -proteína, um acoplamento preferencial para este método, e consequentemente é amplamente usado para estudar a ativação de receptor de receptores de mGluR2 ambos em linhagens de célula recombinante e em tecidos (Schaffhauser e outros 2003, Pinkerton e outros, 2004, 10 Mutel e outros (1998) Journal of Neurochemistry. 71 :2558-64; Schaffhauser e outros (1998) Molecular Pharmacology 53:228-33). Aqui foi descrito o uso do ensaio de ligação de [³⁵S]GTP γ S usando membranas transfetadas de células com o receptor de mGluR2 humano e adaptado de Schaffhauser e outros ((2003) Molecular Pharmacology 4:798-810) para a detecção das 15 20 propriedades de modulação alostérica positiva (PAM) dos compostos desta invenção.

Preparação de membrana

As células CHO foram cultivadas para pré-confluência e estimuladas com 5 mM de butirato durante 24 horas, antes de lavagem em PBS, e 25 em seguida coleta raspando-se em tampão de homogeneização (50 mM de tampão de Tris-HCl, pH 7,4, 4°C). Os lisados de célula foram homogeneizados brevemente (15s) usando um homogeneizador ultraturrax. O homogeneizado foi centrifugado em 23 500 x g durante 10 minutos e o sobrenadante descartado. O pélete foi ressuspenso em 5 mM de Tris-HCl, pH 7,4 e centrifugado novamente (30 000 x g, 20 min, 4°C). O pélete final foi ressuspenso em 50 mM de HEPES, pH 7,4 e armazenado a -80°C em aliquotas apropriadas antes do uso. A concentração de proteína foi determinada pelo método 30

Bradford (Bio-Rad, USA) com albumina de soro bovina como padrão.

Ensaio de ligação [³⁵S]GTP γ S

A medição de atividade moduladora alostérica positiva de m-GluR2 de compostos de teste em membranas que contêm mGluR2 humano

5 foi realizada usando membranas congeladas que foram descongeladas e brevemente homogeneizadas antes da pré-incubação em microplacas de 96 poços (15 μ g/poço de ensaio, 30 minutos, 30°C) em tampão de ensaio (50 mM de HEPES pH 7,4, 100 mM de NaCl, 3 mM de MgCl₂, 50 μ M de GDP, 10 μ g/ml de saponina) com concentrações crescentes de modulador alostérico positivo (de 0,3 nM a 50 μ M) e ou uma concentração predeterminada mí-
10 nima de glutamato (ensaio PAM), ou nenhum glutamato adicionado. Para o ensaio PAM, as membranas foram pré-incubadas com glutamato em con-
centração de EC₂₅, isto é, uma concentração que produz 25% do glutamato de resposta máxima, e está de acordo com os dados publicados (Pin e ou-
15 tros, (1999) Eur. J. Pharmacol. 375:277-294). Após a adição de [³⁵S]GTP γ S (0,1 nM, f.c.) para alcançar um volume de reação total de 200 μ l, as micro-
placas foram agitadas brevemente e também incubadas para permitir a in-
corporação de [³⁵S]GTP γ S em ativação (30 minutos, 30°C). A reação foi
parada através de filtração à vácuo rápida em microplacas de placa de filtro de
20 fibra de vidro (Placas de filtro GF/B de 96 cavidades Unifilter, Perkin-Elmer,
Downers Grove, USA) usando uma colheitadeira de célula de placa de 96 poços (Filtermate, Perkin-Elmer, USA), e então lavando-se três vezes com
300 μ l de tampão de lavagem gelado (Na₂PO₄.2H₂O 10 mM, NaH₂PO₄.H₂O
10 nM, pH = 7,4). Os filtros foram então secados por ar, e 40 μ l de coquetel
25 de cintilação líquido (Microscint-O) foram adicionados a cada poço, e o
[³⁵S]GTP γ S ligado a membrana foi medido em um leitor de placa de cintilação
de 96 cavidades (Top-Count, Perkin-Elmer, USA). A ligação de [³⁵S]GTP γ S
não específica é determinada na presença de 10 μ M de GTP resfriado. Cada
30 curva foi realizada pelo menos uma vez usando amostra duplicada por ponto
de dados em 11 concentrações.

Análise de dados

As curvas de resposta a concentração de compostos representa-

tivos da presente invenção na presença de EC₂₅ adicionado de glutamato de agonista de mGluR2 para determinar a modulação alostérica positiva (PAM), foram geradas usando o software Prisma GraphPad (Graph Pad Inc, San Diego, USA). As curvas foram ajustadas por uma equação logística de parâmetro quatro (Y=Base + (Topo-Base)/(1+10^{(LogEC₅₀-X)*Hill Declive}) permitindo a determinação de valores de EC⁵⁰. O EC₅₀ é a concentração de um composto que causa uma metade de potenciação máxima da resposta de glutamato. Isto é calculado subtraindo-se as respostas máximas de glutamato na presença de uma concentração de saturação completa de um modulador alostérico positivo da resposta de glutamato na ausência de um modulador alostérico positivo. A concentração que produz a metade de efeito máximo é então calculada como EC₅₀.

Tabela 3. Dados farmacológicos para compostos de acordo com a invenção.

Todos os compostos foram testados na presença de agonista de mGluR2, glutamato em uma concentração de EC₂₅ predeterminada, para determinar a modulação alostérica positiva (GTP_γS-PAM). Os valores mostrados são médias de valores duplicados de 11 curvas de resposta de concentração, de pelo menos uma experiência. Todos os compostos testados mostraram um valor de pEC₅₀ (-logEC₅₀) de mais do que 5,0. O erro de determinação de um valor de pEC₅₀ para uma única experiência é calculado ser cerca de 0,3 unidades log.

Nº do Composto	GTP _γ S - hR2 PAM
	pEC ₅₀
1	6,09
2	6,86
3	6,34
4	6,41
5	6,36
6	6,36
7	6,46
8	6,10
9	6,15

Nº do Composto	GTPgS - hR2 PAM
	pEC ₅₀
10	6,43
11	6,17
12	6,27
13	6,38
14	6,42
15	6,15
16	6,36
17	6,0
18	6,4
19	6,8
20	6,2

E. Exemplos de composição

"Ingrediente ativo" como usado ao longo destes exemplos se refere a um composto final da fórmula (I), os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, os solvatos e as formas estereoquimicamente isoméricas 5 dos mesmos.

Os exemplos típicos de receitas para a formulação da invenção são como segue:

1. Comprimidos

10	Ingrediente ativo	5 a 50 mg
10	Fosfato de Dicálcio	20 mg
	Lactose	30 mg
	Talco	10 mg
	Estearato de magnésio	5 mg
	Amido de batata	200 mg

15 Neste Exemplo, o ingrediente ativo pode ser substituído com a mesma quantidade de quaisquer dos compostos de acordo com a presente invenção, em particular pela mesma quantidade de quaisquer dos compostos exemplificados.

2. Suspensão

Uma suspensão aquosa é preparada para administração oral de forma que cada 1 mililitro contenha 1 a 5 mg de um dos compostos ativos, 50 mg de celulose de carboximetila de sódio, 1 mg de benzoato de sódio, 5 500 mg de sorbitol e água ad 1 ml.

3. Injetável

Uma composição parenteral é preparada agitando-se 1,5% em peso do ingrediente ativo da invenção em 10% em volume de propileno glicol em água.

10 4. Unguento

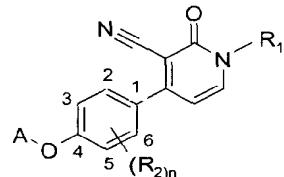
Ingrediente ativo	5 a 1000 m
Álcool de Estearila	3 g
Lanolina	5 g
Petróleo branco	15 g
15 Água	ad 100 g

Neste Exemplo, o ingrediente ativo pode ser substituído com a mesma quantidade de quaisquer dos compostos de acordo com a presente invenção, em particular pela mesma quantidade de quaisquer dos compostos exemplificados.

20 As variações razoáveis não serão consideradas como uma divergência do escopo da invenção. Será óbvio que a invenção desse modo descrita pode ser variada em muitas formas por aqueles versados na técnica.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula



includo qualquer forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, em que

R₁ é C₄₋₆alquila, ou C₁₋₃alquila substituída com C₃₋₇cicloalquila;

5 R₂ é hidrogênio ou halo;

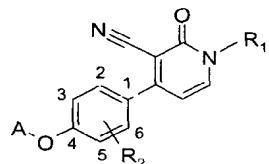
A é piridinila substituída com um ou dois substituintes, cada substituinte selecionado independentemente de halo ou C₁₋₄ alquila;

n é um número inteiro de valor 1 ou 2;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato do mesmo;

10 contanto que se R₂ for 2-flúor então A não seja 3-piridinila substituída com um ou dois substituintes, cada substituinte selecionado independentemente de halo ou C₁₋₄ alquila.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, contanto que o composto seja diferente de

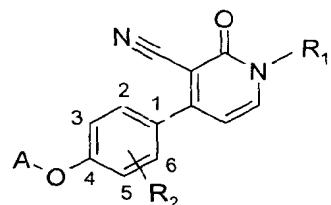


--R ₁	R ²	--A
	H	
	H	
	H	
	H	

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que A é piridinila substituída com um substituinte, o referido substituinte selecionado de halo ou C₁₋₄ alquila.
4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, em que 5 R₁ é C₄₋₆alquila.
5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, em que R₁ é 1-butila ou 3-metil-1 - butila.
6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, em que R₁ é C₁₋₃alquila substituída com C₃₋₇ cicloalquila.
- 10 7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, em que R₁ é ciclopripilmetila ou 2-(ciclopropil)-1-etila.
8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que R₂ é hidrogênio ou flúor.
9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 15 a 7, em que R₂ é halo.
10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, em que R₂ é flúor.
11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que n é 1 e R₂ é halo.
- 20 12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que n é 2 e R₂ é halo.
13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o anel de piridinila representado por A é substituído com um substituinte selecionado de cloro ou metila.
- 25 14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, em que o anel de piridinila representado por A é substituído com dois substituintes, cada substituinte sendo selecionado independentemente de cloro ou metila.
15. Composto, de acordo com a reivindicação 1, em que R₁ é 1- 30 butila, 3-metil-1-butila, ciclopripilmetila ou 2-(ciclopropil)-1-etila; R₂ é hidrogênio ou flúor; n é 1 ou 2; A é piridinila substituída com um ou dois substituintes, cada substituinte sendo selecionado independentemente de metila ou

cloro.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é selecionado de

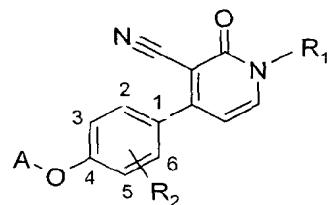


--R ₁	R ²	--A
	2-F	
	3-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	2-F	

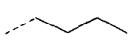
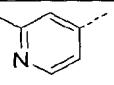
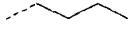
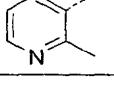
--R ₁	R ²	--A
	3-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	3,5-diF	
	H	
	H	
	H	
	H	
	H	

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um solvato do mesmo.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é selecionado de



--R ₁	R ²	--A
	2-F	
	3-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	3-F	

--R ₁	R ²	--A
	3,5-diF	
	H	

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um solvato do mesmo.

18. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, para uso como um medicamento.

19. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade 5 terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, e um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

20. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 19, 10 para tratar ou prevenir uma condição em um mamífero, incluindo um ser humano, o tratamento ou prevenção da qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulador de um modulador alostérico positivo de mGluR2.

21. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou uma composição farmacêutica como definida na 15 reivindicação 19, para a fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir uma condição em um mamífero, incluindo um ser humano, o tratamento ou prevenção do qual é afetado ou facilitado pelo efeito neuromodulador de um modulador alostérico positivo de mGluR2.

22. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou uma composição farmacêutica como definida na 20 reivindicação 19, para a fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir um distúrbio do sistema nervoso central selecionado do grupo de distúrbio da ansiedade, distúrbios psicóticos, distúrbio da personalidade, distúrbios relacionados com a substância, distúrbios alimentares, distúrbios do humor, enxaqueca, epilepsia ou distúrbios convulsivos, distúrbios infantis, 25 distúrbios cognitivos, neurodegeneração, neurotoxicidade e isquemia.

23. Uso, de acordo com a reivindicação 22, em que o distúrbio

de sistema nervoso central é um distúrbio de ansiedade, selecionada do grupo de agorafobia, distúrbio de ansiedade generalizada (GAD), distúrbio obsessivo compulsivo (TOC), distúrbio de pânico, distúrbio de estresse pós-traumático (PTSD), fobia social e outras fobias.

5 24. Uso, de acordo com a reivindicação 22, em que o distúrbio do sistema nervoso central é um distúrbio psicótico selecionado do grupo de esquizofrenia, distúrbio ilusório, distúrbio esquizoafetivo, distúrbio esquizofreniforme e distúrbio psicótico induzido por substância.

10 25. Uso, de acordo com a reivindicação 22, em que o distúrbio de sistema nervoso central é um distúrbio de personalidade selecionado do grupo de distúrbio de personalidade obsessivo-compulsivo e esquizoide, distúrbio esquizotípico.

15 26. Uso, de acordo com a reivindicação 22, em que o distúrbio do sistema nervoso central é um distúrbio relacionado com a substância selecionado do grupo de abuso de álcool, dependência de álcool, abstinência de álcool, delírio de abstinência de álcool, distúrbio psicótico induzido por álcool, dependência de anfetamina, abstinência de anfetamina, dependência de cocaína, abstinência de cocaína, dependência de nicotina, abstinência de nicotina, dependência de opioide e abstinência de opioide.

20 27. Uso, de acordo com a reivindicação 22, em que o distúrbio de sistema nervoso central é um distúrbio alimentar selecionado do grupo de anorexia nervosa e bulimia nervosa.

25 28. Uso, de acordo com a reivindicação 22, em que o distúrbio do sistema nervoso central é um distúrbio de humor selecionado do grupo de distúrbios bipolares (I & II), distúrbio ciclotímico, depressão, distúrbio distílmico, distúrbio depressivo maior e distúrbio de humor induzido por substância

29. Uso, de acordo com a reivindicação 22, em que o distúrbio de sistema nervoso central é enxaqueca.

30 30. Uso, de acordo com a reivindicação 22, em que o distúrbio do sistema nervoso central é epilepsia ou um distúrbio convulsivo selecionado do grupo de epilepsia não-convulsiva generalizada, epilepsia convulsiva generalizada, estado epilético de pequeno mal, estado epilético de grande

mal, epilepsia parcial com ou sem prejuízo de consciência, espasmos infantis, epilepsia parcial contínua, e outras formas de epilepsia.

31. Uso, de acordo com a reivindicação 22, em que o distúrbio de sistema nervoso central é um distúrbio infantil.

5 32. Uso, de acordo com a reivindicação 31, em que o distúrbio infantil é distúrbio de déficit de atenção/hiperatividade.

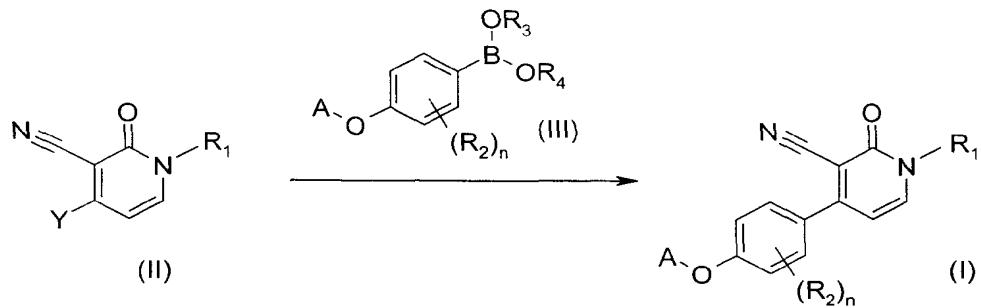
10 33. Uso, de acordo com a reivindicação 22, em que o distúrbio de sistema nervoso central é um distúrbio cognitivo selecionado do grupo delírio, delírio persistente induzido por substância, demência, demência devido à doença de HIV, demência devido à doença de Huntington, demência devido à mal de Parkinson, demência do tipo de Alzheimer, demência persistente induzida por substância e comprometimento cognitivo moderado.

15 34. Uso, de acordo com a reivindicação 22, em que o distúrbio de sistema nervoso central é selecionado do grupo de ansiedade, esquizofrenia, enxaqueca, depressão, e epilepsia.

20 35. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, em combinação com um agonista ortostérico de m-GluR2 para a fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir uma condição como definida em qualquer uma das reivindicações 21 a 34, em um mamífero, incluindo um ser humano.

36. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 34, para tratar a condição ou distúrbio.

25 37. Processo, para preparar um composto, como definido na reivindicação 1, caracterizado por reagir um intermediário da fórmula (II) em que Y representa um grupo adequado para acoplamento mediado por Pd com ácidos borônicos ou ésteres borônicos, com um intermediário da fórmula (III) em que R₃ e R₄ representam hidrogênio ou C₁₋₄alquila, ou em que R₃ e R₄ podem ser tomados juntos para formar o radical bivalente da fórmula -
30 CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, ou -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-, em um solvente inerte à reação adequado, na presença de uma base adequada e um catalisador adequado, sob condições térmicas,



com R₁, R₂, A e n como definido na reivindicação 1;

ou, se desejado, também convertendo os compostos da fórmula

(I) em cada outro seguinte as transformações conhecidas na técnica; ou

também, se desejado, convertendo os compostos da fórmula (I), em um sal

- 5 de adição de ácido não-tóxico terapeuticamente ativo por tratamento com um ácido, ou reciprocamente, convertendo a forma de sal de adição de ácido na base livre através de tratamento com álcali; ou, se desejado, preparando as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos.

RESUMO

Patente da Invenção: "**DERIVADOS DE 3-CIANO-PIRIDONA 1,4-DISSUBSTITUÍDOS E SEU USO COMO MODULADORES DE RECEPTOR DE MGLUR2 POSITIVO**".

5 A presente invenção refere-se a novos compostos, em particular novos derivados de piridinona de acordo com a Fórmula (I) incluindo qualquer forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um solvato do mesmo, em que todos os radicais são definidos no pedido e nas reivindicações. Os compostos de acordo com a invenção são moduladores alostéricos positivos de subtipo 2 de 10 receptores de glutamato metabotrópico ('mGluR2') que são úteis para o tratamento ou prevenção de distúrbios neurológicos e psiquiátricos associados com a disfunção de glutamato e doenças nas quais o subtipo de mGluR2 de receptores metabotrópicos está envolvido. Em particular, tais doenças são 15 distúrbios de sistema nervoso central selecionadas do grupo de ansiedade, esquizofrenia, enxaqueca, depressão, e epilepsia. A invenção também refere-se às composições farmacêuticas e processos para preparar tais compostos e tais composições, como também para o uso de tais compostos para a prevenção e tratamento de tais doenças nas quais mGluR2 está envolvido.