

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 451 348**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2010 E 10757346 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 2477994**

54 Título: **Dihidro benzocicloalquinoximetil-oxazolopirimidinonas sustituidas, preparación y uso de las mismas**

30 Prioridad:

15.09.2009 US 242586 P

16.07.2010 FR 1055806

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

26.03.2014

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)

54 rue La Boétie

75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

KOSLEY, RAYMOND WALTER, JR. y

SHER, ROSY

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 451 348 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dihidro benzocicloalquioximetil-oxazolopirimidinonas sustituidas, preparación y uso de las mismas

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una serie de dihidro-benzocicloalquioximetil-oxazolopirimidinonas sustituidas. Más específicamente, la presente invención se refiere a una serie de 2-benzocicloalquioximetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-onas sustituidas. Esta invención también se refiere a métodos para fabricar estos compuestos. Los compuestos de esta invención son moduladores alostéricos de receptores de glutamato metabotrópico (mGluR), particularmente, mGluR2. Por lo tanto, los compuestos de esta invención son útiles como
10 agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento y/o prevención de diversas enfermedades, que incluyen enfermedades asociadas con el sistema nervioso central.

Descripción de la técnica

- 15 Recientemente, ha habido una cantidad considerable de investigaciones que implican el L-glutamato, que es el neurotransmisor más abundante en el sistema nervioso central (SNC). Más específicamente, el L-glutamato media las rutas excitadoras principales en los mamíferos, y por lo tanto recibe el nombre de aminoácido excitador (EAA). De esta manera, los receptores que responden al glutamato se conocen como receptores de aminoácidos excitadores (receptores de EAA). Basándose en la amplia investigación realizada recientemente, puede apreciarse claramente que los EAA tienen una gran importancia fisiológica. Particularmente, se sabe que los EAA participan en
20 varios procesos fisiológicos incluyendo la potenciación a largo plazo (aprendizaje y memoria), el desarrollo de plasticidad sináptica, control motor, respiración, regulación cardiovascular y percepción sensorial, por nombrar algunos. Véase, por ejemplo, Watkins & Evans, Annual Reviews en Pharmacology y Toxicology, 21:165 (1981); Monaghan, Bridges y Coltman, Annual Reviews en Pharmacology y Toxicology, 29:365 (1989); Watkins, Krogsgaard-Larsen y Honore, Transactions en Pharmaceutical Science, 11:25 (1990).

- 25 En general, los receptores de EAA se clasifican en dos tipos: 1) "ionotrópicos" - que están acoplados directamente a la apertura de canales catiónicos en la membrana celular de las neuronas; y 2) "metabotrópicos"-que son receptores acoplados a la proteína G (GPCR). La estimulación excesiva o inapropiada de receptores de EAA conduce a lesiones o pérdida de neuronas por medio de un mecanismo conocido como excitotoxicidad. Se ha sugerido que este proceso media la degeneración neuronal en una diversidad de afecciones. De esta manera, hay un interés renovado en el desarrollo de nuevos fármacos de molécula pequeña para aliviar estas afecciones.

- 30 Los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR) son una familia heterogénea de receptores de glutamato que están asociados a múltiples rutas de segundo mensajero. Una función de estos receptores es modular la liberación presináptica de glutamato y la sensibilidad postsináptica de la célula neuronal a la excitación por glutamato. De esta manera, se ha publicado ampliamente en la bibliografía que los agonistas y antagonistas de estos receptores son útiles en el tratamiento de una diversidad de patologías incluyendo enfermedades neurodegenerativas agudas y
35 crónicas, psicosis, convulsiones, ansiedad, depresión, migraña, dolor, trastornos del sueño y emesis.

- Los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) se clasifican de nuevo en tres grupos basándose en la homología de receptores y en los mecanismos de señalización. Entre ellos, recientes estudios farmacológicos e
40 histoquímicos han sugerido que los mGluR del grupo II (mGluR2 y mGluR3) juegan papeles cruciales en el control de los estados emocionales. Por ejemplo, se ha demostrado que MGS0039, un antagonista selectivo de mGluR del grupo II, presenta efectos de tipo antidepresivo dependientes de la dosis en algunos modelos animales. Véase, por ejemplo, Kawashima, et al., Neurosci. Lett., 2.005, 378 (3): 131-4.

- Recientemente, también se ha notificado que los receptores de glutamato/N-metil-D-aspartato (NMDAR) están implicados en la esquizofrenia. De hecho, esto se confirmó por la observación de que la administración de
45 bloqueantes de NMDAR a voluntarios humanos es psicotomimética y la administración a pacientes con esquizofrenia exacerbada los síntomas preexistentes. Por ejemplo, la administración sistémica de agonistas de mGluR del grupo II suprime los efectos conductuales inducidos por fenciclidina (PCP) y el aumento de la salida de glutamato. También se ha observado que la activación de mGluR del grupo II (mGluR2 y mGluR3) reduce la liberación de glutamato desde terminales nerviosas presinápticas, lo que sugiere que los agonistas de mGluR del grupo II pueden ser beneficiosos en el tratamiento de la esquizofrenia. Véase, por ejemplo, Chavez-Noriega et al.,
50 Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders, 2.002, 1, 261-281.

Aunque hay un gran interés en el desarrollo de fármacos de molécula pequeña que son activos en los sitios mGluR, los investigadores se enfrentan con la ausencia de moléculas potentes y selectivas. A pesar de esto, hay innumerables informes que destacan el gran interés en estas dianas terapéuticas potenciales. Véase, por ejemplo, Sabbatini y Micheli, Expert Opin. Ther. Patents (2.004) 14 (11): 1.593-1.604.

- 55 Sin embargo, aún existe la necesidad de crear compuestos selectivos para un subtipo con respecto a otro de sitio de receptor metabotrópico de glutamato. Una estrategia que ha surgido recientemente implica el descubrimiento de

moduladores alostéricos que no se unen al sitio de unión del glutamato. Un modulador alostérico sólo funciona si el agonista (glutamato) está presente en el sitio de unión ortostérico; de esta manera, un modulador alostérico sólo potenciará o bloqueará los efectos producidos por la presencia de un agonista, pero no tendrá actividad por sí mismo. Se cree que esta estrategia confiere una mayor especificidad a los efectos farmacológicos deseados porque afectan a la actividad fisiológica normal del agonista.

Además, aún hay un interés considerable en el desarrollo de compuestos de "tipo fármaco" de molécula pequeña que presenten mejor potencia y modulación de mGluR2 así como mejor penetración en el cerebro. También hay un interés en el desarrollo de moduladores de mGluR2 que carezcan de los efectos secundarios típicos que presentan compuestos antipsicóticos típicos y atípicos tales como, por ejemplo, síntomas extrapiramidales incluyendo discinesia tardía, aumento de peso, etc. También es de esperar que los moduladores alostéricos que presenten mejor selectividad de subtipo caractericen un mejor perfil de seguridad farmacológica. También se cree que un modulador selectivo de mGluR2 también presentará eficacia sobre la disfunción cognitiva en pacientes con esquizofrenia, mejorando de esta manera la memoria de trabajo y síntomas positivos.

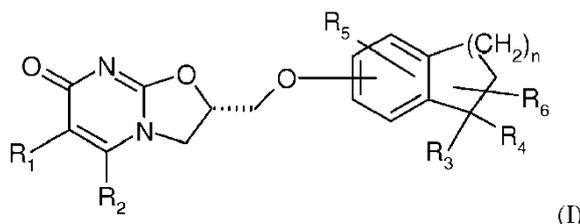
El documento WO2008/112483 revela una serie de 2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-onas 2-sustituidas y 2,3,5,6-tetra-hidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-onas 2-sustituidas, que son moduladores alostéricos de receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR), en particular, mGluR2.

Además de exhibir propiedades de modulación alostérica requerida, la sustancia farmacológica pretendida también debe satisfacer diversas propiedades "símil fármaco" que incluyen, pero no están limitadas, a buenas propiedades de adsorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME), así como farmacocinética. Por ejemplo, a fin de que la sustancia farmacológica sea efectiva, debe interactuar apropiadamente con diversas enzimas producidas en el organismo, incluyendo la enzima de citocromo P450 o CYP, esterases, proteasas, reductasas, deshidrogenasas, y similares. En general, es necesario que los compuestos que son apropiados como "fármacos" deban tener buenas propiedades de interacción de CYP-isozima. Más notablemente, se observó en general que se considera que los compuestos que exhiben mínima inducción de CYP y óptima contribución de CYP poseen favorables propiedades "de tipo farmacológico" entre otras propiedades deseables. Las CYP isozimas específicas incluyen CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, entre otras.

De acuerdo con esto, se encuentra que los compuestos de la presente invención, en particular, las 2-benzocicloalquinoximetil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-onas sustituidas no son sólo potenciadores eficaces de mGluR2 sino que también presentan propiedades mejoradas "tipo fármaco" como se describe en la presente memoria.

SUMARIO DE LA INVENCION

Por lo tanto, de acuerdo con esta invención, se proporcionan compuestos de la fórmula I:



donde:

n es 1, 2 ó 3;

R₁ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fluorometilo, etilo, 2-fluoroetilo y propilo;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fluorometilo, etilo, 2-fluoroetilo, propilo, 1,1-difluoropropilo, metoximetilo y 2-fluoroetoximetilo;

R₃ y R₄ son iguales o diferentes e independientemente entre sí seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), fenilo y bencilo o

R₃ y R₄ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico C₃-C₇ sustituido o no sustituido y

R₅ y R₆ son iguales o diferentes e independientemente entre sí seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄).

Además, diversas realizaciones de esta invención, incluyendo composiciones farmacéuticas que comprenden diversos compuestos de esta invención así como su uso en el tratamiento de una diversidad de trastornos y/o

patologías que se han descrito en esta memoria descriptiva, también son parte de esta invención y todas ellas se describen con detalle a continuación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La terminología, tal y como se emplea en la presente memoria, tiene los siguientes significados:

5 Como se usa en este documento, la expresión "alquilo (C₁-C₄)" incluye grupos metilo y etilo, y grupos propilo y butilo de cadena lineal o ramificada. Son grupos alquilo particulares metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y *terc*-butilo. Se debe notar en particular que cualquiera de los grupos alquilo (C₁-C₄) ramificados viables conocidos en la técnica está comprendido por esta expresión. Las expresiones derivadas tales como "alcoxi (C₁-C₄)", "tioalquilo (C₁-C₄)" "alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄)", "hidroxialquilo (C₁-C₄)", "alquilcarbonilo (C₁-C₄)", "alcoxycarbonil (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄)",
10 "alcoxycarbonilo (C₁-C₄)", "aminoalquilo (C₁-C₄)", "alquilamino (C₁-C₄)", "alquilcarbamoil (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄)", "dialquilcarbamoil (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄)", "mono- o di-alquilamino (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄)", "aminoalquilcarbonilo (C₁-C₄)", "difenilalquilo (C₁-C₄)", "fenilalquilo (C₁-C₄)", "fenilcarbonilalquilo (C₁-C₄)" y "fenoxialquilo (C₁-C₄)" deben interpretarse de acuerdo con lo anterior. Análogamente, otras expresiones derivadas, tales como alcoxietoxi (C₁-C₄), deben interpretarse de acuerdo con lo anterior. Otra expresión derivada, mono- o di-fluoroalquilo (C₁-C₄), se refiere a que uno o dos de los hidrógenos se reemplazan por flúor. Los ejemplos representativos de monofluoroalquilo (C₁-C₄) incluyen fluorometilo, 2-fluoro-et-1-ilo o 1-fluoro-et-1-ilo, 1-fluoro-1-metil-et-1-ilo, 2-fluoro-1-metil-et-1-ilo, 3-fluoro-prop-1-ilo y similares. Los ejemplos representativos de difluoroalquilo(C₁-C₄) incluyen difluorometilo, 2,2-difluoro-et-1-ilo, 1,2-difluoro-et-1-ilo ó 1,1-difluoro-et-1-ilo, 1,2-difluoro-1-metil-et-1-ilo, 2,2-difluoro-1-metil-et-1-ilo, 1,3-difluoro-prop-1-ilo y similares.

20 Tal como se usa en la presente, la expresión "cicloalquilo (C₃-C₇)" o "anillo carbocíclico (C₃-C₇)" incluye todos los radicales cíclicos conocidos. Los ejemplos representativos de "cicloalquilo" o "carbocíclico" incluyen, sin ninguna limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares. Las expresiones derivadas tales como "cicloalcoxi", "cicloalquiloxi", "cicloalquiloxi", "cicloalquiloxi", "cicloalquilarilo" o "cicloalquilcarbonilo" deben interpretarse de acuerdo con lo anterior. También debe señalarse que la expresión
25 "carbocíclico(C₅-C₈)" tiene el mismo significado que "cicloalquilo(C₅-C₈)".

"Halógeno" (o "halo") se refiere a cloro (cloro), flúor (fluoro), bromo (bromo) y yodo (yodo).

Tal como se utiliza en la presente memoria, "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente, tal como, por ejemplo, ratas, ratones, perros, gatos, cobayas y primates, tales como seres humanos.

30 Como se emplea en la presente memoria, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un disolvente, dispersante, excipiente, adyuvante u otro material no tóxico, que se mezcla con el compuesto de la presente invención, con el fin de permitir la formación de una composición farmacéutica, es decir, una forma de dosificación que se pueda administrar al paciente. Un ejemplo de tal vehículo es un aceite farmacéuticamente aceptable que se utiliza de forma típica para la administración parenteral.

35 El término "sales farmacéuticamente aceptables", tal como se emplea en esta memoria, significa que las sales de los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en preparaciones medicinales. Sin embargo, pueden resultar útiles otras sales en la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de esta invención incluyen sales de adición de ácidos que se pueden formar, por ejemplo, mezclando una disolución del compuesto de acuerdo con la invención, con una disolución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como
40 ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido acético, ácido salicílico, ácido cinámico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido hidroxibenzoico, ácido fenilacético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido carbónico o ácido fosfórico. También pueden formarse sales de metales ácidas, tales como
45 monohidrogeno-ortofosfato de sodio e hidrogenosulfato de potasio. Además, las sales formadas de esta manera pueden estar presentes como sales mono- o di-ácidas, y pueden existir en forma sustancialmente anhidra o pueden estar hidratadas. Además, cuando los compuestos de la invención tienen un resto ácido, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de sodio o de potasio, sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de calcio o de magnesio, y sales formadas con ligandos
50 orgánicos adecuados, por ejemplo sales de amonio cuaternario.

Como se emplea en esta memoria, el término "profármaco" tendrá el significado generalmente aceptado en la técnica. Dicha definición incluye un producto químico farmacológicamente inactivo que cuando se metaboliza o transforma químicamente por un sistema biológico, tal como el sistema de un mamífero, se convierte en una sustancia farmacológicamente activa.

55 La expresión "estereoisómeros" es un término general utilizado para todos los isómeros de las moléculas individuales que se diferencian sólo en la orientación de sus átomos en el espacio. Típicamente, incluye isómeros de imagen especular que normalmente se forman debido a al menos un centro asimétrico (enantiómeros). Cuando los compuestos según la invención tienen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como

diastereoisómeros, y también algunas moléculas individuales pueden existir como isómeros geométricos (cis/trans). De forma similar, ciertos compuestos de esta invención pueden existir en una mezcla de dos o más formas estructuralmente diferenciadas que están en equilibrio rápido, que habitualmente se conocen como tautómeros. Los ejemplos representativos de tautómeros incluyen tautómeros ceto-enol, tautómeros fenol-ceto, tautómeros nitroso-oxima, tautómeros imina-enamina, etc. Debe entenderse que todos estos isómeros y sus mezclas en cualquier proporción se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

El término "solvato", como se emplea en esta memoria, significa un agregado que consiste en un ión o molécula de soluto con una o más moléculas de disolvente. Igualmente, un "hidrato" significa un ión o molécula de soluto con una o más moléculas de agua.

En un sentido amplio, se contempla que el término "sustituido" incluye todos los sustituyentes permitidos de los compuestos orgánicos. En algunas de las realizaciones específicas que se describen en este documento, el término "sustituido" se refiere a sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₂₀), alqueno (C₂-C₆), perfluoroalquilo (C₁-C₆), fenilo, hidroxilo, -CO₂H, un éster, una amida, alcoxi (C₁-C₆), tioalquilo (C₁-C₆), perfluoroalcoxi (C₁-C₆), -NH₂, Cl, Br, I, F, CN, SF₅, -NH-alquilo inferior y -N(alquilo inferior)₂, a menos que se indique otra cosa. Sin embargo, en estas realizaciones también se puede utilizar cualquier otro sustituyente adecuado conocido por los expertos en la materia.

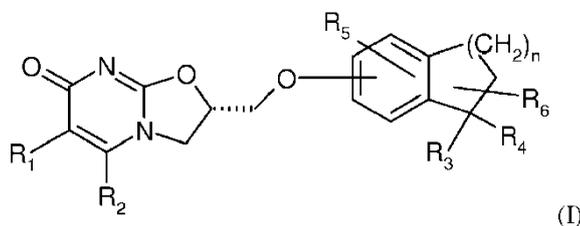
Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad del compuesto que es eficaz para tratar la enfermedad, trastorno o afección mencionado.

El término "tratar" se refiere a:

- (i) prevenir una enfermedad, trastorno o afección para que no se produzca en un paciente que pueda estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o afección, pero que aún no se ha diagnosticado que lo padezca;
- (ii) inhibir la enfermedad, trastorno o afección, es decir, detener su desarrollo; y
- (iii) aliviar la enfermedad, trastorno o estado, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o estado.

Por lo tanto, de acuerdo con la práctica de esta invención, se proporciona un compuesto de fórmula I:

Por lo tanto, de acuerdo con la práctica de esta invención, se proporciona un compuesto de fórmula I:



donde:

n es 1, 2 ó 3;

R₁ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fluorometilo, etilo, 2-fluoroetilo y propilo;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fluorometilo, etilo, 2-fluoroetilo, propilo, 1,1-difluoropropilo, metoximetilo y 2-fluoroetoximetilo;

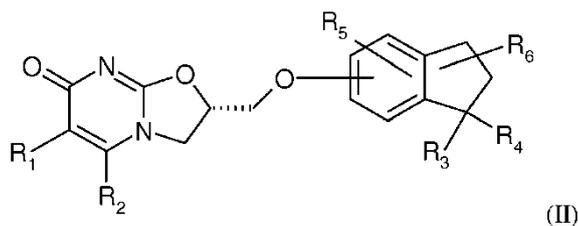
R₃ y R₄ son iguales o diferentes e independientemente entre sí seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), fenilo y bencilo o

R₃ y R₄ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico C₃-C₇ sustituido o no sustituido y

R₅ y R₆ son iguales o diferentes e independientemente entre sí seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄).

Como ya se mencionó anteriormente, el compuesto de fórmula I puede estar presente como sal cuando existe esa posibilidad. Todas las formas de sales que se puedan comprender son parte de esta invención.

En una realización de esta invención, el compuesto de esta invención se representa por la fórmula (II):



donde:

R₁ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

5 R₃ y R₄ son iguales o diferentes e independientemente entre sí seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo y propilo o

R₃ y R₄ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman anillo de ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo y

R₅ y R₆ son iguales o diferentes e independientemente entre sí seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo y etilo.

10 En otra realización de esta invención, el compuesto de fórmula (II) es el que tiene los siguientes sustituyentes:

R₁ es hidrógeno o etilo;

R₂ es hidrógeno o metilo;

R₃ y R₄ son cada uno metilo y

R₅ es hidrógeno, flúor o metilo;

15 R₆ es hidrógeno o metilo.

Como ejemplos específicos del compuesto de fórmula (II), pueden enumerarse los siguientes compuestos, sin limitación.

(S)-2-(1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(6-bromo-1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

20 (S)-2-(6-cloro-1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(6-fluoro-1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(1,1,6-trimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

(S)-2-(1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-6-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-5-(1,1-difluoro-propil)-2-(1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona y

25 (S)-2-(1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-5-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona.

Más específicamente, los siguientes compuestos se enumeran como compuestos de fórmula (II):

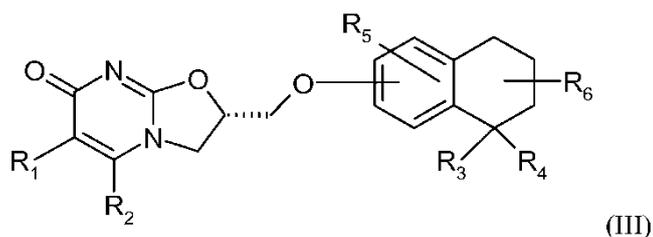
(S)-2-(6-fluoro-1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(6-bromo-1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(1,1,6-trimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona y

30 (S)-2-(6-cloro-1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona.

En otra realización, el compuesto de esta invención puede representarse por la fórmula III:



donde:

R₁ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo y 1,1-difluoropropilo;

5 R₃ y R₄ son iguales o diferentes e independientemente entre sí seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo y propilo o

R₃ y R₄ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman anillo de ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo y

10 R₅ y R₆ son iguales o diferentes e independientemente entre sí seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo y etilo.

El compuesto de fórmula (III) también puede estar presente en forma de una sal; siendo todas estas formas parte de esta invención.

Teniendo en una realización de esta invención el compuesto de fórmula (III):

R₁ es hidrógeno o etilo;

15 R₂ es hidrógeno, metilo o 1,1-difluoropropilo;

R₃ y R₄ son cada uno metilo y

R₅ es hidrógeno, flúor o metilo;

R₆ es hidrógeno o metilo.

Como ejemplos específicos del compuesto de fórmula (III), sin limitación, se enumeran los siguientes compuestos:

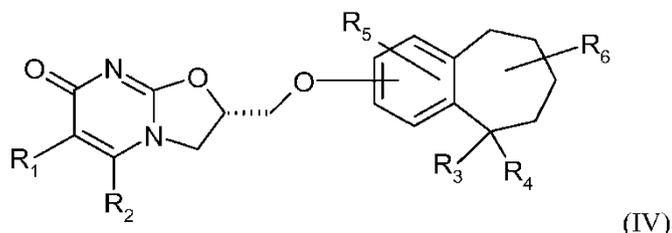
20 (S)-2-(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloximetil)-6-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

(S)-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona y

(S)-5-(1,1-difluoro-propil)-2-(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona.

25 En otra realización de esta invención, el compuesto de esta invención puede representarse por la fórmula IV:



donde:

R₁ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo y 1,1-difluoropropilo;

30 R₃ y R₄ son iguales o diferentes e independientemente entre sí seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo y propilo o

R₃ y R₄ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman anillo de ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo y

R₅ y R₆ son iguales o diferentes e independientemente entre sí seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo y etilo.

- 5 El compuesto de fórmula (IV) también puede estar presente en forma de una sal; siendo todas estas formas parte de esta invención.

Teniendo en otra realización más de esta invención, el compuesto de fórmula (IV):

R₁ es hidrógeno;

R₂ es hidrógeno;

- 10 R₃ y R₄ son cada uno metilo y

R₅ es hidrógeno, flúor o metilo;

R₆ es hidrógeno o metilo

o una sal de los mismos.

Como un ejemplo específico del compuesto de fórmula (IV), sin limitación, se enumera el siguiente compuesto:

- 15 (S)-2-(5,5-dimetil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona.

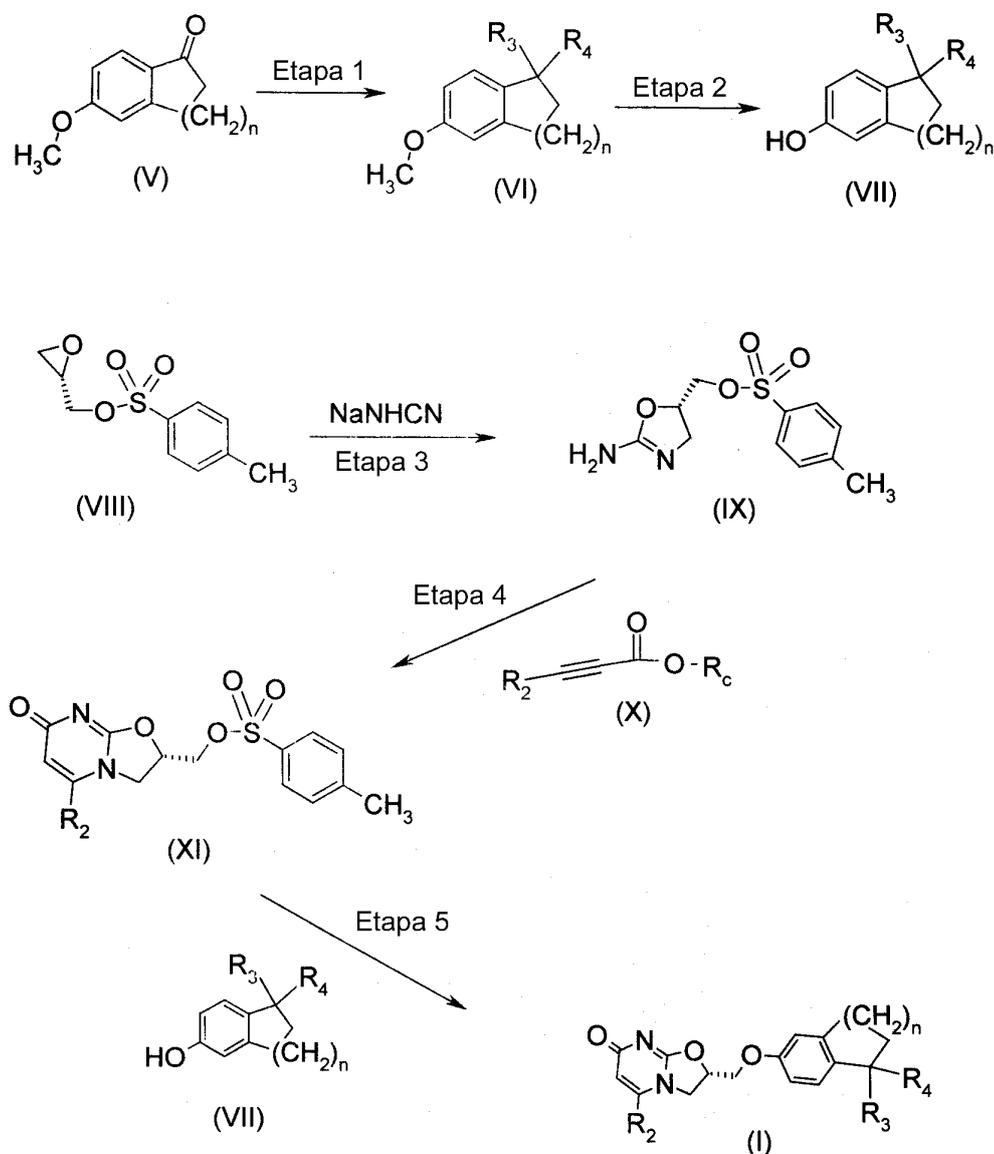
El compuesto anterior puede presentarse en forma de sal.

- 20 Los compuestos de esta invención pueden sintetizarse mediante cualquiera de los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. De forma específica, varios de los materiales de partida usados en la preparación de los compuestos de esta invención son conocidos o están disponibles en el mercado. Los compuestos de esta invención, y varios de los compuestos precursores, también pueden prepararse mediante métodos usados para preparar compuestos similares, como se reseña en la bibliografía, y como se describe a continuación en la presente memoria.

De modo más específico, los compuestos descritos en la presente invención pueden sintetizarse según los siguientes procedimientos de los Esquemas 1 - 8, en los que n, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se define en la Fórmula I, a menos que se indique lo contrario.

- 25 El Esquema 1 ilustra la síntesis de varios de los compuestos de fórmula (I) de esta invención en la que R₁, R₅ y R₆ son hidrógeno. Sin embargo, se puede adoptar un esquema de síntesis similar para otros compuestos de fórmula (I) de esta invención en la que R₁, R₅ y R₆ son distintos de hidrógeno como se define en la presente memoria.

Esquema 1



5 En la Etapa 1, Esquema 1, se hace reaccionar metoxi-benzocicloalcanona de fórmula V con reactivo adecuado para formar un compuesto de fórmula (VI). En general dichas reacciones se pueden ver afectadas por un reactivo de metal dialquílico o diarílico de fórmula MR_3R_4 . Por ejemplo, se puede emplear reactivo de cinc. Más específicamente, dichas reacciones se describen en la Publ. de Sol. de Pat. de EE.UU. 2006100460.

10 En la Etapa 2, Esquema 1, el compuesto de fórmula (VI) se desmetila además para formar compuestos de fórmula (VII). Cualquiera de los procedimientos conocidos que ocasionan dicha desmetilación se pueden emplear en la presente memoria. Ejemplos de tales reacciones incluyen sin limitación escisión de grupos metoxi por ácidos de Lewis tales como tribromuro de boro o uso de reactivo de iodotrimetilsilano o cualesquiera otros reactivos equivalentes.

15 En la Etapa 3, Esquema 1, se hace reaccionar (S)-glicidiltosilato de fórmula (VIII) con un compuesto de cianamida adecuado para formar una oxazolilamina de fórmula (IX) en un disolvente adecuado. En esta reacción puede emplearse cualquiera de los compuestos de cianamida conocidos que reacciona con un epóxido para formar oxazolilaminas. Las cianamidas adecuadas para este propósito incluyen, pero sin limitación, hidrógeno-cianamida sódica, hidrógeno-cianamida de litio, hidrógeno-cianamida potásica, hidrógeno-cianamida de cesio y similares. Por ejemplo, el esquema 1 ejemplifica hidrógeno-cianamida de sodio como un compuesto de cianamida apropiado. En general, la reacción puede realizarse en disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, isopropanol y similares,

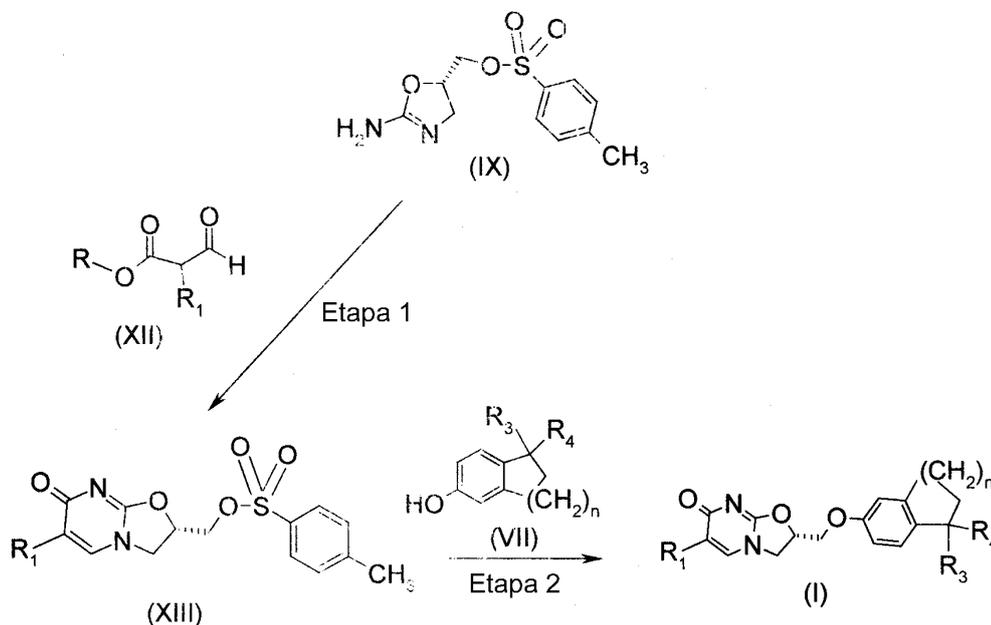
o una mezcla de los mismos. La reacción se realiza adicionalmente a una temperatura adecuada, por ejemplo, aproximadamente a la temperatura ambiente o a una temperatura superior.

En la Etapa 4, Esquema 1, la oxazolilamina de fórmula (IX) se hace reaccionar con un éster alquinoico α,β -insaturado de fórmula (X), en la que R_c es alquilo (C_1-C_4), fenilo o bencilo, para formar el compuesto de fórmula (XI). De nuevo, esta reacción puede realizarse usando cualquiera de los métodos conocidos por un experto en la materia. Típicamente, tal reacción de adición se realiza en un disolvente alcohólico adecuado, tal como metanol, etanol o isopropanol, o una mezcla de los mismos. Tales reacciones de adición también pueden realizarse usando el éster alquinoico α,β -insaturado de fórmula (X) por sí mismo como disolvente. En general, la reacción se realiza en condiciones de temperatura ambiente o a una temperatura superior. Más generalmente, la reacción se realiza a la temperatura de reflujo del disolvente. Sin embargo, también pueden emplearse temperaturas superiores a la temperatura ambiente que implican calentamiento con un horno microondas para realizar esta reacción a una temperatura que varía de aproximadamente 100°C a aproximadamente 200°C.

En la Etapa 5, Esquema 1, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XI) obtenido en la Etapa 4 con un compuesto de fórmula (VII) obtenido en la Etapa 2. Tales reacciones de sustitución se realizan generalmente en un disolvente polar aprótico, tal como DMF o acetonitrilo, y en presencia de una base adecuada, tal como carbonatos alcalinos, por ejemplo carbonato de cesio o una base orgánica, tal como trietilamina. Alternativamente, se puede tratar un compuesto de fórmula (XI) en un disolvente aprótico tal como DMF o acetonitrilo/diclorometano/DMSO con una mezcla de hidruro de sodio y compuesto de fórmula (VII) en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo o DMF. Las temperaturas de reacción pueden ser de una temperatura inferior a la temperatura ambiente hasta una temperatura superior a la temperatura ambiente, pero típicamente la reacción se realiza de la temperatura ambiente a temperaturas moderadamente superiores, en el intervalo de 30 a 60°C. Otros diversos compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de manera similar usando materiales de partida apropiados.

El Esquema 2 ilustra otra propuesta para la preparación de compuestos de esta invención en los que R_2 es hidrógeno y R_1 es como se define en la presente memoria. Sin embargo, se pueden usar variaciones de esta propuesta esquemática para preparar otras variantes del compuesto de fórmula (I) en las que R_2 sea distinto de hidrógeno.

Esquema 2

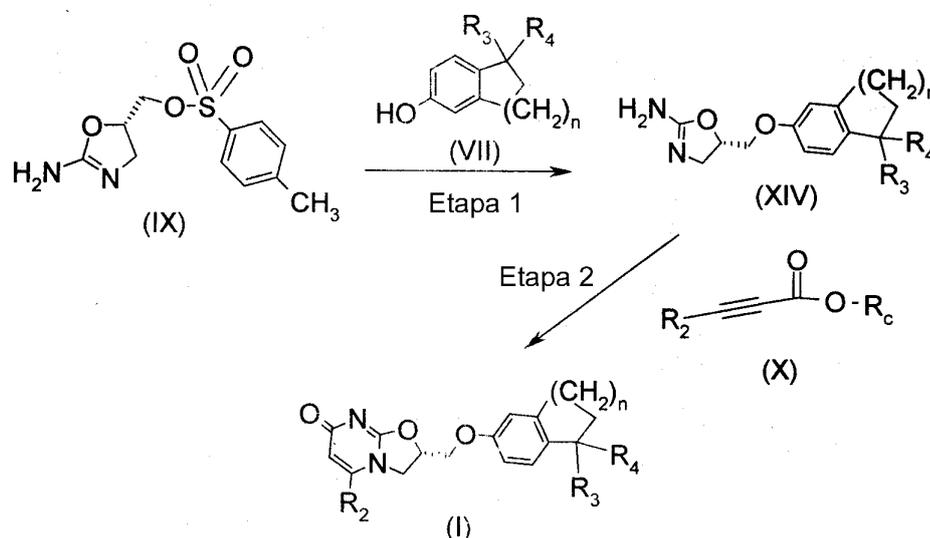


En la Etapa 1, Esquema 2, se hace reaccionar la oxazolilamina de fórmula (IX) con éster β -formil-alcanoico de fórmula (XII) en el que R es alquilo (C_1-C_4), fenilo o bencilo. Esta etapa se lleva a cabo típicamente usando una variedad de condiciones de reacción reconocidas en la técnica. Por ejemplo, se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico en presencia de una base adecuada para formar un compuesto de fórmula (XIII).

En la Etapa 2, Esquema 2, se deja entonces reaccionar el compuesto de fórmula (XIII) con un compuesto de fórmula (VII) obtenido en la Etapa 2 del Esquema 1. Dichas reacciones de sustitución se realizan en general de manera similar a los procedimientos empleados en la Etapa 5, Esquema 1 como se describió anteriormente para obtener compuesto de fórmula (I).

El Esquema 3 proporciona otra propuesta para la preparación de los compuestos de fórmula (I) en los que R₁ sea hidrógeno como se ilustra en el Esquema 1. En esta propuesta se hace reaccionar primero la oxazolilamina de fórmula (IX) con compuesto de fórmula (VII) que se cicla además para formar compuestos de fórmula (I).

Esquema 3



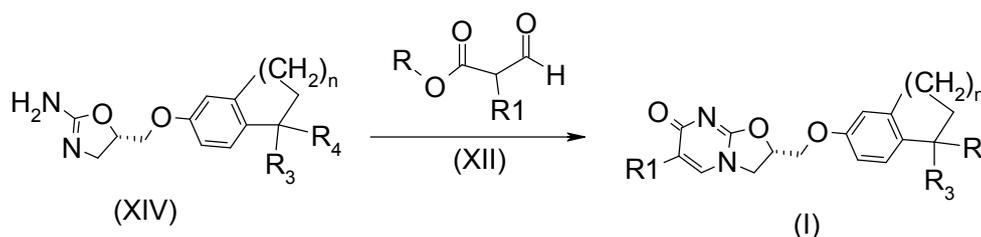
5

En la Etapa 1, Esquema 3, se hace reaccionar primero la oxazolilamina de fórmula (IX) con compuesto de fórmula (VII) usando cualquiera de los procedimientos reconocidos en la técnica en un disolvente orgánico adecuado y condiciones de temperatura para formar el compuesto de fórmula (XIV).

En la Etapa 2, Esquema 3, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XIV) con un éster alquinoico α,β -insaturado de fórmula (X) para formar el compuesto de fórmula (I). Se puede realizar de nuevo esta reacción usando procedimientos similares como se describió anteriormente en la Etapa 4, Esquema 1.

El Esquema 4 ilustra además otra variación para la preparación de compuestos de fórmula (I) de esta invención. En esta propuesta, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XIV) con éster β -formil-alcanoico de fórmula (XII) en el que R es alquilo (C₁-C₄), fenilo o bencilo. Esta etapa se puede realizar usando procedimientos similares, como se describió anteriormente para la Etapa 1, Esquema 2.

Esquema 4

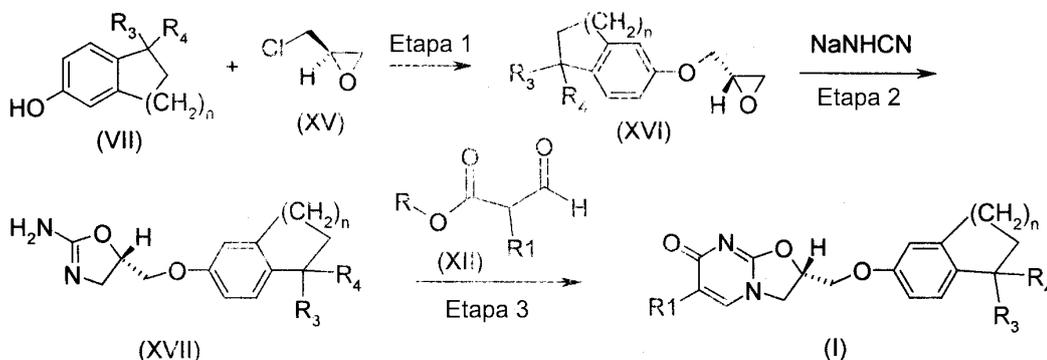


El Esquema 5 ilustra además otra propuesta para la preparación de compuestos de fórmula (I) de esta invención en los que R₂ sea hidrógeno.

En la Etapa 1, Esquema 5, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (VII) con un oxirano de fórmula (XV) en un disolvente orgánico para formar un compuesto de fórmula (XVI). Esta reacción puede llevarse a cabo utilizando cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, estas reacciones se llevan a cabo en general en un solvente orgánico apropiado en presencia de una base apropiada en condiciones de temperatura ambiente a superambiente. Los disolventes que se pueden usar en esta etapa pueden ser cualquiera de los disolventes usados rutinariamente para tales reacciones. Por ejemplo, disolventes apropiados son cetonas, tales como acetona, metiletilcetona (MEK) y similares. La base apropiada para esta reacción incluye, pero sin limitación, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, y similares. En general, se emplea carbonato de potasio. También se observó que la temperatura a la que se lleva a cabo la reacción puede controlar la estereoselectividad de esta reacción. Por ejemplo, una temperatura de la reacción inferior a 50 °C favorece una mayor estereoselectividad. Más específicamente, se puede emplear un rango de temperaturas de aprox. 40 °C a aprox. 50 °C según el disolvente usado y los sustituyentes en el compuesto de la fórmula (VII).

En la etapa 2, Esquema 5, se hace reaccionar el compuesto de oxirano resultante de fórmula (XVI) con un compuesto de cianamida para formar oxazolil amina de fórmula (XVII). Se puede realizar esta reacción usando condiciones de reacción similares, como se describió anteriormente en la Etapa 3, Esquema 1.

Esquema 5



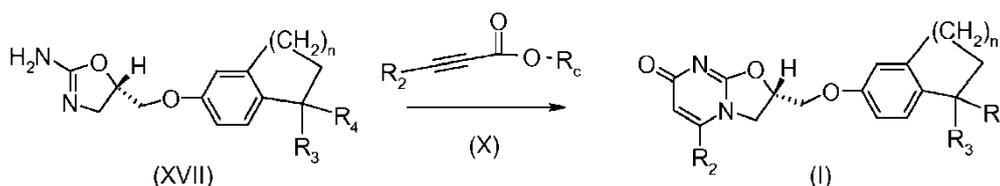
5

En la Etapa 3, Esquema 5, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XVII) con éster β-formil-alcanoico de fórmula (XII) en la que R es alquilo (C₁-C₄), fenilo o bencilo para formar compuesto de fórmula (I). Esta etapa se puede realizar usando procedimientos similares como se describió anteriormente para la Etapa 1, Esquema 2.

El Esquema 6 proporciona una propuesta alternativa para la preparación de compuestos de fórmula (I) en los que R₁ es hidrógeno empleando compuesto de fórmula (XVII) y éster alquinoico α,β-insaturado de fórmula (X).

10

Esquema 6

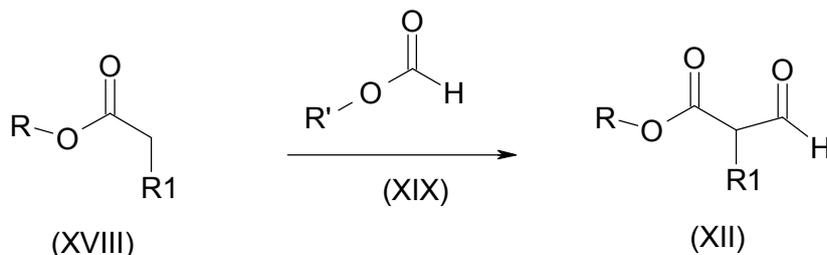


15

Varios de los compuestos intermedios descritos en los Esquemas 1-6 o están fácilmente disponibles y/o se pueden preparar usando cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el Esquema 7 ilustra la preparación del compuesto de fórmula (XII), que implica reacción de un éster carboxílico de fórmula (XVIII) con éster de formilo. Dichas reacciones de adición pueden realizarse usando cualquiera de los métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se hace reaccionar primero un éster carboxílico de fórmula (XVIII) con alquil litio tal como n-butillitio en presencia de base adecuada tal como diisopropilamina y después se hace reaccionar con un formiato de alquilo tal como formiato de etilo para formar un compuesto de fórmula (XII). Tales reacciones se pueden realizar en cualquier disolvente orgánico adecuado tal como disolventes no polares incluyendo éter, hexanos, éter de petróleo y similares a temperaturas de reacción por debajo de la normal, normal o superior a la normal. Típicamente dichas reacciones se realizan en atmósfera inerte en condiciones de temperatura inferior a la normal.

20

Esquema 7



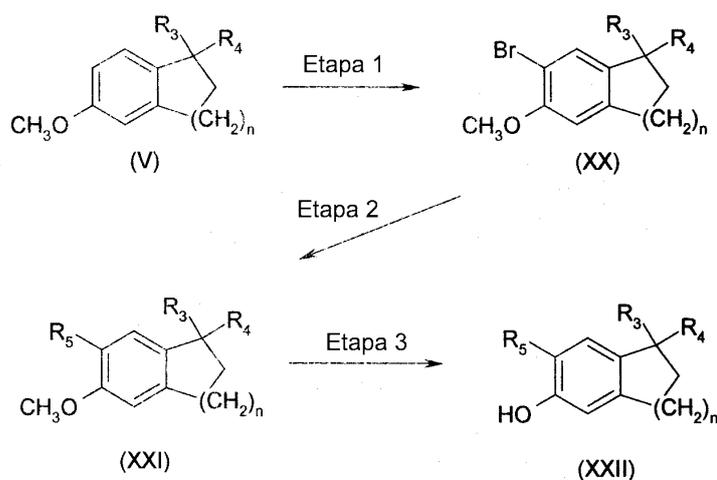
25

El Esquema 8 ilustra además la preparación de compuestos fenólicos intermedios similares al compuesto de fórmula (VII) que se puede emplear en uno o más de los esquemas anteriores 1-6 para preparar compuestos de fórmula (I) en los que R₅ sea distinto de hidrógeno. Se debería entender que se pueden emplear muchas variaciones del Esquema 8 para preparar otros compuestos de fórmula (XXII) en los que R₅ es como se define en la presente memoria.

En la Etapa 1, Esquema 8, un compuesto de fórmula (V) es bromado para formar bromo-compuesto de fórmula (XX). Sin embargo, se puede realizar cualquiera de las otras reacciones de sustitución electrófila conocidas para preparar otros productos sustituidos dentro de la definición de R₅. La reacción de bromación como se ilustra en la presente memoria en la Etapa 1, Esquema 8 se puede realizar usando cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden realizar dichas reacciones de bromación usando N-bromosuccinimida en un disolvente adecuado tal como agua. La reacción se puede realizar en disolución o en suspensión a cualquier temperatura de reacción adecuada y en presencia de cantidades catalíticas de un ácido tal como ácido sulfúrico. Típicamente la reacción se realiza a temperaturas superiores a la normal en el intervalo de aproximadamente 50°C a 100°C.

10

Esquema 8



en los que puede haber una ralentización, interrupción, detención, control o interrupción de la progresión de los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en el presente documento, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas del trastorno, y se pretende que incluya el tratamiento profiláctico de estos trastornos neurológicos y psiquiátricos.

- 5 En una realización más de esta invención, las enfermedades específicas que pueden tratarse usando los compuestos de fórmula (I) de esta invención incluyen, sin limitación: ansiedad, migraña, esquizofrenia, epilepsia y dolor.

10 Un especialista en la técnica apreciará con facilidad que las patologías y enfermedades indicadas expresamente en este documento no pretenden ser limitativas, sino ilustrar la eficacia de los compuestos de la presente invención. De esta manera, debe entenderse que los compuestos de esta invención pueden usarse para tratar cualquier enfermedad que implique los efectos de las funciones de receptores metabotrópicos de glutamato. Es decir, los compuestos de la presente invención son moduladores de receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR), en particular mGluR2, y se pueden administrar de manera eficaz para mejorar cualquier patología mediada en su totalidad o en parte por mGluR2.

15 Todas las diversas realizaciones de los compuestos utilizados en los métodos de esta invención, según se describen en este documento, pueden utilizarse en el método para tratar diversos estados de enfermedad, como se describe en este documento. Como se ha indicado en este documento, los compuestos usados en el método de esta invención pueden modular los efectos de mGluR2, de esta manera, aliviar los efectos y/o afecciones producidas debido a la actividad de mGluR2. En otra realización del método de esta invención, los compuestos de esta
20 invención pueden administrarse mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica. Específicamente, los compuestos de esta invención pueden ser administrados por vía oral, intramuscular, subcutánea, rectal, intratraqueal, intranasal, intraperitoneal, intracerebroventricular (icv) o tópica.

Finalmente, en otra realización más de esta invención, se proporciona también una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula (I) de esta invención, incluyendo
25 enantiómeros, estereoisómeros, y tautómeros de dicho compuesto y sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula I como se describe en esta memoria.

Como se describe en este documento, las composiciones farmacéuticas de esta invención se ocupan de la
30 modulación de mGluR2 y, de esta manera, son útiles en el tratamiento de cualquier enfermedad, afección o trastorno que implica los efectos de mGluR2 en un paciente. De nuevo, como se ha descrito anteriormente, todas las realizaciones preferidas de los compuestos de esta invención, como se describen en la presente memoria, se pueden utilizar para preparar las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria. Así, de acuerdo con esta invención, se pueden usar diversos compuestos de la fórmula (I) tal como se describe en la presente en la preparación de formulaciones farmacéuticas para modular los efectos de mGluR2 y para tratar todas las
35 enfermedades descritas en la presente.

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se encuentran en formas de dosificación unitaria, como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, disoluciones o suspensiones parenterales estériles, pulverizados líquidos o en aerosoles dosificados, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios, para la administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para la administración por
40 inhalación o insuflación. Alternativamente, las composiciones pueden presentarse en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de liberación prolongada para inyección intramuscular. Se puede contemplar un polímero erosionable que contenga el principio activo. Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico,
45 p.ej. ingredientes convencionales para formar comprimidos, tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, p.ej. agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la fórmula (I) de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se indica que estas composiciones de preformulación son homogéneas, significa que el ingrediente activo está disperso de modo
50 uniforme por toda la composición, de forma que la composición puede subdividirse con facilidad en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces, como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente, que contienen de 0,1 a aproximadamente 500 mg del principio activo de la presente invención. Las formas de dosificación unitaria aromatizadas contienen desde 1 a 100 mg, por ejemplo 1, 2, 5, 10, 25, 50 ó 100 mg, del
55 ingrediente activo. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden revestirse o componerse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que permita la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y uno de dosificación externo, estando éste último en forma de una envuelta sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirve para resistir a la disgregación en el estómago, y permite que el componente interno pase intacto hacia el duodeno, o que se retrase su liberación. Puede utilizarse una diversidad de materiales para
60

estas capas o revestimientos entéricos, incluyendo dichos materiales una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos polímeros con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que las nuevas composiciones de la presente invención pueden incorporarse para su administración por vía oral o mediante inyección incluyen disoluciones acuosas, jarabes aromatizados de forma apropiada, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para las suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales como tragacanto, goma arábica, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse mediante uno cualquiera de los métodos conocidos en la técnica. En general, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por vía oral, intramuscular, subcutánea, rectal, intratraqueal, intranasal, intraperitoneal, intracerebroventricular (icv) o tópica. Las administraciones preferidas de la composición farmacéutica de esta invención son por vía oral e intranasal. Para administrar la composición de esta invención se puede usar cualquiera de los métodos conocidos para administrar composiciones farmacéuticas mediante vía oral o intranasal.

En el tratamiento de los diversos estados patológicos como se describe en este documento, un nivel de dosificación adecuado es desde aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg diarios, preferiblemente desde aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg diarios, y en especial desde aproximadamente 0,05 a 20 mg/kg diarios. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día.

Esta invención se ilustra más a fondo mediante los siguientes ejemplos, que se proporcionan con fines ilustrativos y no limitan, de ninguna manera, el alcance de la presente invención.

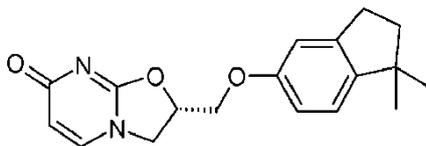
Ejemplos (General)

Las reacciones se realizan, en general, en una atmósfera de nitrógeno. Los disolventes se secan sobre sulfato sódico o de magnesio y se evaporan al vacío en un evaporador rotatorio. Los análisis por TLC se realizan con placas F254 de gel de sílice 60 EM Science con visualización por irradiación con UV, si es posible. La cromatografía ultrarrápida se realiza usando cartuchos de gel de sílice precargados Isco. Los espectros de ¹H RMN se realizan a 300 MHz en un espectrómetro Gemini 300 o Varian VXR 300 y se determinan en un disolvente deuterado, tal como DMSO-d₆ o CDCl₃ a menos que se indique otra cosa. Los valores del desplazamiento químico se indican en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Los LC/MS se realizan en una Plataforma LCZ Micromass.

Tal como se utilizan en los ejemplos y preparaciones que aparecen a continuación, los términos y expresiones que se emplean en éstos tienen los significados indicados: "kg" se refiere a kilogramos, "g" se refiere a gramos, "mg" se refiere a miligramos, "µg" se refiere a microgramos, "pg" se refiere a picogramos, "lb" se refiere a libras, "oz" se refiere a onzas, "mol" se refiere a moles, "mmol" se refiere a milimoles, "µmol" se refiere a micromoles, "nmol" se refiere a nanomoles, "l" se refiere a litros, "mL" ó "ml" se refiere a mililitros, "µl" se refiere a microlitros, "gal" se refiere a galones, "°C" se refiere a grados centígrados, "R_f" se refiere a factor de retención, "pf" o "p.fus." se refiere a punto de fusión, "desc." se refiere a "con descomposición", "pe" o "p.eb." se refiere a punto de ebullición, "mm de Hg" se refiere a presión en milímetros de mercurio, "cm" se refiere a centímetros, "nm" se refiere a nanómetros, "abs." se refiere a absoluto, "conc." se refiere a concentrado, "c" se refiere a concentración en g/ml, "THF" se refiere a tetrahidrofurano, "DMF" se refiere a dimetilformamida, "NMP" se refiere a 1-metil-2-pirrolidona, "EtOH" se refiere a alcohol etílico, "MeOH" se refiere a alcohol metílico, "EtOAc" se refiere a acetato de etilo; "salmuera" se refiere a una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, "M" se refiere a molar, "mM" se refiere a milimolar, "µM" se refiere a micromolar, "nM" se refiere a nanomolar, "N" se refiere a normal, "TLC" se refiere a cromatografía de capa fina, "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta resolución, "i.p." se refiere a vía intraperitoneal, "i.v." se refiere a vía intravenosa, anh. = anhidro; ac = acuoso; min = minuto/s; mins = minutos; h = hora; d = días; psi = libras por pulgada cuadrada; atm = atmósfera; sat. = saturado; s = singlete; d = doblete; t = triplete; c = cuartete; m = multiplete; dd = doblete de dobletes; a = ancho; CL = cromatografía líquida; EM = espectrometría de masas; ESI = ionización por electronebulización; CI = ionización química; TR = tiempo de retención; M = ión molecular. Las rotaciones ópticas [α]_D²⁵ se midieron usando un polarímetro Perkin Elmer, modelo 341, con una lámpara de sodio, línea D (589 nm), longitud de paso 100 mm a una temperatura de 25 °C a una concentración (g/100 ml) y disolvente como se especifica en los respectivos ejemplos a continuación.

Ejemplo 1

(S)-2-(1,1-Dimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 1,1-Dimetil-indan-5-ol

- 5 Se preparó el compuesto del título en dos etapas siguiendo los procedimientos descritos en la Publicación de la Solicitud de Patente de EE.UU. 2006100460, empleando 5-metoxi-indan-1-ona como material de partida.

C₁₁H₁₄O (162,10), LCMS (ESI): 163,11 (M⁺+H).RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ 6,98 (d, 1H); 6,66 (s, 1H); 6,64 (d, 1H); 4,51 (s, 1H); 2,83 (t, 2H); 1,92 (t, 2H); 1,23 (s, 6H).

- 10 Etapa 2: (S)-2-(1,1-Dimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

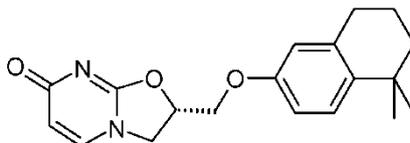
15 A una disolución de metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona del ácido (S)-2-tolueno-4-sulfónico (0,8 g; 2,48 mmoles) (preparada según los procedimientos descritos en la patente internacional WO 2008/112483) en acetonitrilo (80 ml) se añadió 1,1-dimetil-indan-5-ol (0,4 g; 2,48 mmoles), seguido por adición de carbonato de cesio (0,82 g; 2,48 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 1 hora. Después se concentró y se disolvió el residuo en acetato de etilo/agua. El conjunto se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica sucesivamente con ácido clorhídrico al 3 por ciento, NaHCO₃ saturado, salmuera y se secó (Na₂SO₄). La cromatografía sobre gel de sílice (sílice, NH₃ 7 N en metanol/cloruro de metileno) proporcionó 0,4 g (47%) del compuesto del título. [α]_D²⁵ = -55,0 (c = 1,11, CHCl₃).

C₁₈H₂₀N₂O₃ (312,14), LCMS (ES⁺): 313,14 (M⁺+H).

- 20 RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ 7,24 (d, 1H); 7,03 (d, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,69 (d, 1H); 6,08 (d, 1H); 5,27 (m, 1H); 4,20~4,41 (m, 4H); 2,84 (t, 2H); 1,92 (t, 2H); 1,23 (s, 6H).

Ejemplo 2

(S)-2-(5,5-Dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



- 25 Etapa 1: 5,5-Dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-ol

Se preparó el compuesto del título en dos etapas siguiendo los procedimientos descritos en la Publicación de la Solicitud de Patente de EE.UU. 2006100460, empleando 6-metoxi-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona como material de partida.

C₁₂H₁₆O (176,12), LCMS (ES⁺): 177,14 (M⁺+H).

- 30 RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ 7,19 (d, 1H); 6,64 (dd, 1H); 6,51 (d, 1H); 4,46 (s, 1H); 2,70 (t, 2H); 1,79 (m, 2H); 1,63 (m, 2H); 1,26 (s, 6H).

Etapa 2: (S)-2-(5,5-Dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

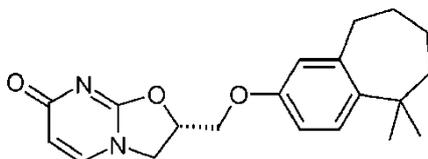
Se preparó el compuesto del título a partir de 5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-ol empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. [α]_D²⁵ = -58,0 (c = 0,87, CHCl₃).

- 35 C₁₉H₂₂N₂O₃ (326,16), LCMS (ES⁺): 327,16 (M⁺+H).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ 7,24 (m, 2H); 6,68 (dd, 1H); 6,55 (d, 1H); 6,06 (d, 1H); 5,26 (m, 1H); 4,18~4,41 (m, 4H); 2,71 (t, 2H); 1,78 (m, 2H); 1,63 (m, 2H); 1,25 (s, 6H).

Ejemplo 3

(S)-2-(5,5-Dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 5,5-Dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ol

- 5 Se preparó el compuesto del título en dos etapas siguiendo los procedimientos descritos en la Publicación de la Solicitud de Patente de EE.UU. 2006100460, empleando 2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-5-ona como material de partida .

$C_{13}H_{18}O$ (190,14), LCMS (ES^+): 191,15 ($M^+ + H$).

- 10 RMN de 1H ($CDCl_3$, 300 MHz), δ 7,22 (d, 1H); 6,59 (dd, 1H); 6,57 (s, 1H); 4,49 (s, 1H); 2,87 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 1,64 (m, 4H); 1,35 (s, 6H).

Etapa 2: (S)-2-(5,5-Dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

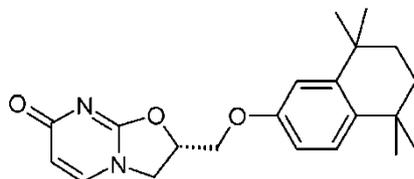
Se preparó el compuesto del título a partir de 5,5-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ol empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. $[\alpha]_D^{25} = -64,4$ ($c = 0,68$, $CHCl_3$).

- 15 $C_{20}H_{24}N_2O_3$ (340,17), LCMS (ESI): 341,15 ($M^+ + H$).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 300 MHz), δ 7,25 (m, 2H); 6,63 (dd, 1H); 6,61 (s, 1H); 6,10 (d, 1H); 5,26 (m, 1H); 4,19~4,40 (m, 4H); 2,88 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 1,64 (m, 4H); 1,34 (s, 6H).

Ejemplo 4

(S)-2-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



20

Etapa 1: 5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol

- 25 Se preparó 6-metoxi-1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno empleando los procedimientos descritos en la Publicación de la Solicitud de Patente de EE.UU. 2005/0148590 A1, empleando 2,5-dimetil-hexano-2,5-diol y anisol como compuestos de partida. Con posterioridad se trató 6-metoxi-1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno con BBr_3 en CH_2Cl_2 para proporcionar el compuesto del título.

$C_{14}H_{20}O$ (204,15), LCMS (ES^+): 205,16 ($M^+ + H$).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 300 MHz), δ 7,17 (d, 1H); 6,76 (d, 1H); 6,62 (dd, 1H); 4,45 (s, 1H); 1,66 (s, 4H); 1,26 (s, 6H); 1,25 (s, 6H).

Etapa 2: (S)-2-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

- 30 Se preparó el compuesto del título a partir de 5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. $[\alpha]_D^{25} = -58,2$ ($c = 0,97$; $CHCl_3$)

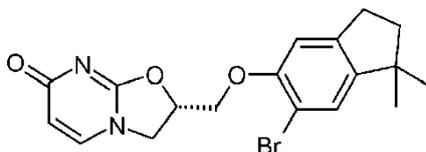
$C_{21}H_{26}N_2O_3$ (354,19), LCMS (ES^+): 355,19 ($M^+ + H$).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 300 MHz), δ 7,24 (m, 2H); 6,80 (d, 1H); 6,68 (dd, 1H); 6,09 (d, 1H); 5,27 (m, 1H); 4,21~4,41 (m, 4H); 1,67 (s, 4H); 1,26 (s, 6H). 1,25 (s, 6H).

35

Ejemplo 5

(S)-2-(6-Bromo-1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 6-Bromo-5-metoxi-1,1-dimetil-indano

- 5 A una suspensión de 5-metoxi-1,1-dimetil-indano (2,16 g; 12,25 mmoles) (preparado siguiendo los procedimientos descritos en la Publicación de la Solicitud de Patente de EE.UU. 2006100460) en agua (120 ml), se añadió NBS (2,2 g; 12,3 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción a 60°C mientras se agitaba. Después se añadió H₂SO₄ concentrado (1,3 ml, disolución acuosa al 40%) y se continuó agitando durante 5 horas. La mezcla luego se enfrió a TA. La mezcla se extrajo tres veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (Na₂SO₄). La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) proporcionó 2,78 g (89%) del compuesto del título.

C₁₂H₁₅BrO (254,03), LCMS (EI⁺): 254,04 (M⁺).¹H NMR (CDCl₃, 300MHz), δ 7,26 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,83 (t, 2H), 1,93 (t, 2H), 1,22(s, 6H).

Etapa 2: 6-Bromo-1,1-dimetil-indan-5-ol

- 15 A 6-bromo-5-metoxi-1,1-dimetil-indano (0,6 g; 2,35 mmoles) en CH₂Cl₂ (30 ml) se añadió BBr₃ (1 M en CH₂Cl₂, 4,70 mmoles) gota a gota a -78°C. Después de la adición se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y se agitó con posterioridad a temperatura ambiente durante 2 h. Después se enfrió rápidamente la mezcla de reacción con MeOH (5 ml). Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se extrajo la mezcla de reacción con CH₂Cl₂. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó 0,51 g (90%) de 6-bromo-1,1-dimetil-indan-5-ol.

C₁₁H₁₃BrO (240,01), LCMS (EI⁺): 240,01 (M⁺).¹H NMR (CDCl₃, 300MHz), δ 7,16 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 2,81 (t, 2H), 1,92 (t, 2H), 1,22(s, 6H).

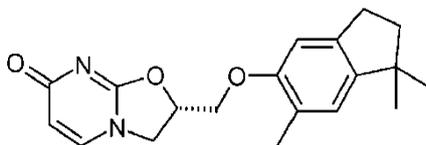
Etapa 3: (S)-2-(6-Bromo-1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

- 25 Se preparó el compuesto del título a partir de 6-bromo-1,1-dimetil-indan-5-ol empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. [α]_D²⁵ = -24,2 (c = 0,98, CHCl₃).

C₁₈H₁₉BrN₂O₃ (390,06), LCMS (ES⁺): 391,03 (M⁺+H).¹H NMR (CDCl₃, 300MHz), δ 7,26 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,06 (d, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,34-4,50 (m, 3H), 4,22 (dd, 1H), 2,82 (t, 2H), 1,93 (t, 2H), 1,22 (s, 6H).

30 Ejemplo 6

(S)-2-(1,1,6-Trimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 5-Metoxi-1,1,6-trimetil-indano

- 35 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en Synthetic Communications, 31 (15), 2.323-2.327, empleando 6-bromo-5-metoxi-1,1-dimetil-indano como material de partida.

C₁₃H₁₈O (190,13), LCMS (ESI): 191,15 (M⁺+H).RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ 6,89 (s, 1H); 6,69 (s, 1H); 3,81 (s, 3H); 2,85 (t, 2H); 2,20 (s, 3H); 1,91 (t, 2H); 1,23 (s, 6H).

Etapa 2: 1,1,6-Trimetil-indan-5-ol

Se preparó el compuesto del título a partir de 5-metoxi-1,1,6-trimetil-indano empleando el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 5.

$C_{12}H_{16}O$ (176,12), LCMS (ES^+): 177,14 ($M^+ + H$).

- 5 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ 6,87 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 2,80 (t, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,90 (t, 2H), 1,22 (s, 6H).

Etapa 3: (S)-2-(1,1,6-Trimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

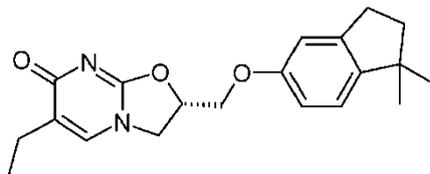
Se preparó el compuesto del título a partir de 1,1,6-trimetil-indan-5-ol empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. $[\alpha]_D^{25} = -30,5$ (c = 0,61, $CHCl_3$).

- 10 $C_{19}H_{22}N_2O_3$ (326,16), LCMS (ES^+): 327,15 ($M^+ + H$).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 300 MHz), δ 7,24 (d, 1H); 6,88 (s, 1H); 6,64 (s, 1H); 6,08 (d, 1H); 5,29 (m, 1H); 4,15~4,43 (m, 4H); 2,83 (t, 2H); 2,03 (s, 3H); 1,90 (t, 2H); 1,21 (s, 6H).

Ejemplo 7

(S)-2-(1,1-Dimetil-indan-5-iloximetil)-6-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



15

Etapa 1: Éster etílico de ácido 2-formil-butírico

Una disolución de diisopropilamina (10,1 g, 100 mmoles) en THF (100 ml) se trató con n-butillitio (1,6 M en hexano, 63 ml, 100 mmoles) a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 . Se enfrió la solución de color amarillo pálido resultante a $-78^\circ C$. Se añadió una disolución de éster etílico del ácido butírico (10,4 g; 89,2 mmoles) en THF (28 ml). Se continuó agitando durante media hora a $-78^\circ C$, tras de lo cual se añadió formiato de etilo (22,0 g, 300 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante tres horas bajo N_2 . Se inactivó con ácido acético (~17 ml) la mezcla de reacción, se diluyó con éter dietílico, se lavó con agua y salmuera y se secó (Na_2SO_4). La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de metilo/hexano) proporcionó 12,5 g del compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros.

20

- 25 $C_7H_{12}O_3$ (144,08), LCMS (ES^+): 145,08 ($M^+ + H$).

Etapa 2: (S)-2-(1,1-Dimetil-indan-5-iloximetil)-oxirano

A una mezcla de (R)-epiclorohidrina (0,93 g; 10 mmoles) y 1,1-dimetil-indan-5-ol (0,81 g; 5,0 mmoles) en acetona (30 ml) se le añadió carbonato potásico (0,69 g; 5 mmoles). La mezcla se agitó a $45^\circ C$ durante 96 horas. Después se concentró la mezcla de reacción. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía súbita (sílice, cloruro de metileno/heptano) para dar 9,18 g (67%) de (S)-2-(1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-oxirano.

30

$C_{14}H_{18}O_2$ (218,13), LCMS (ES^+): 260,14 ($M^+ + H + CH_3CN$).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 300 MHz), δ 7,02 (d, 1H); 6,76 (s, 1H); 6,74 (d, 1H); 4,16 (dd, 1H); 3,96 (dd, 1H); 3,34 (m, 1H); 2,81~2,92 (m, 3H); 2,74 (dd, 1H); 1,92 (t, 2H); 1,23 (s, 6H).

35

Etapa 3: 5-(1,1-Dimetil-indan-5-iloximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

A una disolución vigorosamente agitada de hidrogenocianamida de sodio (0,21 g; 3,21 mmoles) en metanol (10 ml) se añadió lentamente (S)-2-(1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-oxirano (0,57 g; 3,21 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró. Se añadió éter dietílico anhidro (50 ml). El precipitado blanco resultante se filtró a través de celite y el líquido filtrado se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía súbita (sílice, NH_3 7 N en metanol/cloruro de metileno) para dar 0,41 g (49%) de 5-(1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

40

$C_{15}H_{20}N_2O_2$ (260,15), LCMS (ES^+): 261,14 ($M^+ + H$).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ 7,03 (d, 1H); 6,76 (s, 1H); 6,74 (d, 1H); 4,91 (m, 1H); 3,86~4,11 (m, 3H); 3,60 (dd, 1H); 2,85 (t, 2H); 1,92 (t, 2H); 1,23 (s, 6H).

Etapa 4: (S)-2-(1,1-Dimetil-indan-5-iloximetil)-6-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

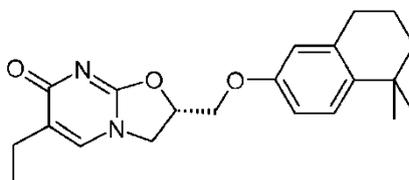
5 A una disolución de 5-(1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (0,41g; 1,57 mmoles) en etanol (16 ml) se añadió éster etílico del ácido 2-formil-butírico (0,34 g; 2,23 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 20 horas. Después se concentró y se cargó en una columna de gel de sílice. La cromatografía con 2-propanol/cloruro de metileno (1-5 %) dio 0,092 g del producto del título. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 24,1$ (c = 0,76, CHCl_3).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (340,18), LCMS (ES^+): 341,15 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

10 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ 7,04 (s, 1H); 7,02 (d, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,69 (d, 1H); 5,24 (m, 1H); 4,21~4,41 (m, 4H); 2,84 (t, 2H); 2,43 (c, 2H); 1,92 (t, 2H); 1,22 (s, 6H) 1,15 (t, 3H).

Ejemplo 8

(S)-2-(5,5-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloximetil)-6-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



15 Etapa 1: (S)-2-(5,5-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloximetil)-oxirano

A una mezcla de (R)-epiclorohidrina (2,2 g; 23,8 mmoles) y 5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol (2,1 g; 11,9 mmoles) en acetona (30 ml) se le añadió carbonato potásico (1,65 g; 11,9 mmoles). La mezcla se agitó a 45 °C durante 7 días. Después se concentró la mezcla de reacción. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía súbita (sílice, cloruro de metileno/heptano) para dar 1,84 g (67%) de (S)-2-(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloximetil)-oxirano.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (232,15), LCMS (ES^+): 274,15 ($\text{M}^+ + \text{H} + \text{CH}_3\text{CN}$).

25 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ 7,23 (d, 1H); 6,74 (dd, 1H); 6,59 (d, 1H); 4,15 (dd, 1H); 3,95 (dd, 1H); 3,33 (m, 1H); 2,89 (t, 1H); 2,73 (m, 3H); 1,79 (m, 2H); 1,64 (m, 2H); 1,26 (s, 6H). Etapa 2: 5-(5,5-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina

A una disolución vigorosamente agitada de hidrogenocianamida de sodio (0,52 g; 7,9 mmoles) en metanol (20 ml) se añadió lentamente (S)-2-(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloximetil)-oxirano (1,8 g; 7,9 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche, tras de lo cual se concentró. Se añadió éter dietílico anhidro (100 ml). El precipitado blanco resultante se filtró y el líquido filtrado se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía súbita (sílice, NH_3 7 N en metanol/cloruro de metileno) para dar 1,0 g (46%) de 5-(5,5-dimetil-indan-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina.

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (274,17), LCMS (ES^+): 275,14 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

35 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ 7,24 (d, 1H); 6,73 (dd, 1H); 6,60 (d, 1H); 4,90 (m, 1H); 3,85~4,09 (m, 3H); 3,59 (dd, 1H); 2,73 (t, 2H); 1,79 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 1,25 (s, 6H).

Etapa 3: (S)-2-(5,5-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloximetil)-6-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

40 A una disolución de 5-(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloximetil)-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (0,5 g; 1,82 mmoles) en etanol (16 ml) se añadió éster etílico del ácido 2-formil-butírico (0,39 g; 2,7 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después se calentó para hacerla hervir a reflujo durante 24 horas. Después se concentró y se cargó en una columna de gel de sílice. La cromatografía con 2-propanol/cloruro de metileno (1-5 %) dio 0,15 g del producto del título. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -26,8$ (c = 0,74, CHCl_3).

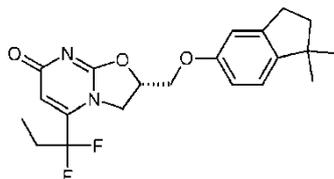
$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ (354,19), LCMS (ES^+): 355,15 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz), δ 7,24 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,36 (t, 1H), 4,29-4,40 (m, 3H), 2,72 (t, 2H), 2,44 (q, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,25 (s, 6H), 1,15 (t, 3H).

45

Ejemplo 9

(S)-5-(1,1-Difluoro-propil)-2-(1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Paso 1: (S)-5-(ácido tolueno-4-sulfónico-metil)-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)amina

- 5 A una solución agitada vigorosamente de hidrogenocianamida sódica (2,81 g, 43,8 mmoles) en metanol (44 ml) se le añadió gota a gota tosilato de (2S)-glicidilo (10 g, 43,8 mmoles) en metanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró para retirar el metanol. Se añadió acetato de etilo (150 ml) junto con 50 ml de agua. Los contenidos se transfirieron a un embudo de decantación y la capa orgánica se retiró, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 5,74 g (48%) de
- 10 (S)-5-(ácido tolueno-4-sulfónico-metil)-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)amina.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,83 (d, 2H); 7,39 (d, 2H); 4,80-4,70 (m, 1H); 4,15-4,10 (m, 1H); 3,83 (dd, 1H); 3,09-2,99 (m, 2H); 2,46 (s, 3H).

Etapa 2: Éster metílico del ácido 4-oxo-hex-2-inoico

- 15 A una disolución de éster metílico del ácido 4-hidroxi-hex-2-inoico (1,50 g; 10,55 mmoles) en diclorometano (30 ml) se añadió Des-martin periodinano (6,0 g; 14,14 mmoles) y agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió más peryodinano (4,5 g) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. NaHCO₃ acuoso se añadió a una mezcla de reacción y el precipitado se filtró y se lavó con diclorometano. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, y la fase orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener 1,48 g (100%) del compuesto del título. C₇H₈O₃ (140,04)

- 20 ¹H RMN ((CDCl₃), 300 MHz): δ 3,84 (s, 3H), 2,70-2,63 (q, 2H), 1,19-1,14 (t, 3H).

Etapa 3: Éster metílico del ácido 4,4-difluoro-hex-2-inoico

- 25 A una disolución de éster metílico del ácido 4-oxo-hex-2-inoico (1,48 g; 10,55 mmoles) en diclorometano (100 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (5,1 g; 31,7 mmoles) y agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre hielo picado y se agitó durante unas horas, después se transfirió a un embudo de decantación. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano y se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 1,45 g (85%) de compuesto del título. C₇H₈F₂O₂ (162,04)

¹H RMN ((CDCl₃), 300 MHz): δ 3,84 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,14-1,09 (t, 3H).

- 30 Etapa 4: (S)-5-(1,1-difluoro-propil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-oxazolo[3,2-a]pirimidin-2-ilmetílico del ácido toluen-4-sulfónico

- 35 A una solución de (S)-5-(ácido tolueno-4-sulfónico-metil)-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)amina (2,17 g, 8,02 mmoles) en etanol (10 ml) se le añadió éster metílico del ácido 4,4-difluoro-hex-2-inoico (1,30 g; 8,02 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice metanol (0-10%) en diclorometano. Esto proporcionó 0,75 g (23%) de compuesto del título. C₁₇H₁₈F₂N₂O₅S (400,09), LCMS (ES⁺): 401,10 (M⁺+H).

¹H RMN ((CDCl₃), 300 MHz): δ 7,77-7,75 (d, 2H), 7,39-7,36 (d, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,16-5,09 (m, 1H), 4,50-4,44 (t, 1H), 4,34-4,29 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,29-2,12 (m, 2H), 1,17-1,12 (t, 3H).

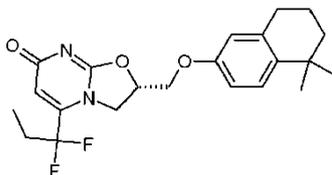
Etapa 5: (S)-5-(1,1-Difluoro-propil)-2-(1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

- 40 A una disolución de éster (S)-5-(1,1-difluoro-propil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-oxazolo[3,2-a]pirimidin-2-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (75 mg, 0,188 mmoles) en acetonitrilo (6 ml) se añadió 1,1-Dimetil-indan-5-ol (46 mg, 0,281 mmoles) seguido por carbonato de cesio (107 mg, 0,325 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a reflujo hasta completar. La mezcla de reacción enfriada hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Material purificado por cromatografía de columna sobre gel de sílice metanol (0-10%) en diclorometano. Esto proporcionó 29,6 mg (41%) del compuesto del título. C₂₁H₂₄F₂N₂O₃ (390,17), LCMS (ES⁺): 391,17 (M⁺+H).
- 45

^1H RMN ((CDCl_3), 300 MHz): δ 6,97-6,95 (d, 1H); 6,63-6,59 (d, 2H); 6,16 (s, 1H); 5,18-5,13 (m, 1H); 4,43-4,38 (t, 1H); 4,28-4,23 (dd, 1H); 4,16-4,12 (dd, 1H); 2,80-2,75 (t, 2H); 2,27-2,09 (m, 2H); 1,88-1,83 (t, 2H); 1,16 (s, 6H); 1,13-1,07 (m, 3H).

Ejemplo 10

- 5 (S)-5-(1,1-Difluoro-propil)-2-(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



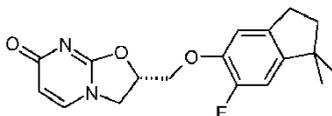
- 10 Se preparó el compuesto del título a partir de éster (S)-5-(1,1-difluoropropil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-oxazolo[3,2-a]pirimidin-2-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (0,188 mmoles) y 5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol (0,281, mmoles) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 9. Esto proporcionó 24,0 mg (32%) de compuesto del título.

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ (404,19), LCMS (ES^+): 405,17 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

- 15 ^1H RMN ((CDCl_3), 300 MHz): δ 7,25-7,22 (d, 1H); 6,68-6,65 (d, 1H); 6,54 (s, 1H); 6,23 (s, 1H); 5,25-5,18 (m, 1H); 4,49-4,40 (m, 2H); 4,34-4,30 (dd, 1H); 4,22-4,19 (dd, 1H); 2,74-2,70 (t, 2H); 2,32-2,16 (m, 1H); 1,81-1,77 (m, 2H); 1,65-1,62 (m, 2H); 1,25 (s, 6H); 1,17-1,14 (t, 3H).

Ejemplo 11

(S)-2-(6-Fluoro-1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



Etapa 1: 6-Fluoro-5-metoxi-1,1-dimetil-indano

- 20 A una disolución de 6-bromo-5-metoxi-1,1-dimetil-indano (2,77 g; 10,8 mmoles) (véase el Ejemplo 5) en THF (40 ml) a -78°C se añadió lentamente n-butililitio (5,56 ml; 2,5M). Se agitó la disolución resultante a -78°C durante 0,5 h y se añadió una disolución de N-fluorobencenosulfonimida (4,11 g; 13,0 mmoles) en THF (40 ml). Después de unas 2 h adicionales a -78°C , se calentó la reacción a temperatura ambiente, se vertió en agua (50 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 2%/heptanos) proporcionó 1,40 g del compuesto del título como aceite amarillo.

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FO}$, (194,11), MS (EI^+): 194,13 (M^+)

Etapa 2: 6-Fluoro-1,1-dimetil-indan-5-ol

- 30 A una disolución de 6-fluoro-5-metoxi-1,1-dimetil-indano (1,40 g; 7,21 mmoles) en 20,0 ml de DCM a -78°C se añadió BBr_3 (1,40 ml; 14,4 mmoles) en DCM (10,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante dos horas antes de que se tratara con 2,0 ml de metanol. Se agitó esta mezcla durante unos minutos después de lo cual se añadió cuidadosamente una disolución saturada de NaHCO_3 y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora adicional. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 40 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La cromatografía sobre columna súbita sobre gel de sílice (acetato de etilo al 2-10%/heptanos) proporcionó 0,985 g del compuesto del título.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FO}$, (180,09), MS (EI^+): 108,08 (M^+)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,81(m, 2H); 4,89 (d, 1H); 2,80 (m, 2H); 1,91 (m, 2H); 1,22 (s, 6H)

Etapa 3: (S)-2-(6-Fluoro-1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

- 40 A una disolución de éster (S)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-oxazolo[3,2-a]pirimidin-2-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (preparada según los procedimientos descritos en la patente internacional WO 2008/112483) (0,927 g; 2,88 mmoles) en acetonitrilo (40 ml) se añadió 6-fluoro-1,1-dimetil-indan-5-ol (0,570 g; 3,16 mmoles), seguido por carbonato de cesio (0,937 g; 2,88 mmoles). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 1 hora y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción y se trató el residuo con agua (60 ml) y se extrajo con

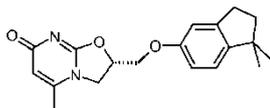
acetato de etilo (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. La cromatografía súbita (gel de sílice, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 0-5%) proporcionó 0,295 g del compuesto del título como un sólido blanco. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -17,8$ ($c = 0,65$, CHCl_3).

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3$, (330,14), LCMS (ESI): 331,14 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,23 (d, 1H); 6,82 (m, 2H); 6,08 (d, 1H); 5,23 (m, 1H); 4,40-4,26 (m, 4H); 2,83 (m, 2H); 1,93 (m, 2H); 1,22 (s, 6H)

Ejemplo 12

(S)-2-(1,1-Dimetil-indan-5-iloximetil)-5-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



- 10 Etapa 1: Éster (S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazolo-5-ilmetílico del ácido toluen-4-sulfónico

A una suspensión de hidrógeno cianamida de sodio (7,16 g; 112 mmoles) en metanol (100 ml) se añadió una disolución de tosilato de (2S)-(+)-glicidilo (25 g, 110 mmoles) en metanol (100 ml) gota a gota durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se concentró la mezcla y se trató el residuo con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado concentrado se trató con acetato de etilo al 10%/heptano. El precipitado que se formó se recogió para dar el compuesto del título en forma de un sólido, 108-112°C p. f. (8,0 g, 27%).

- 15

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, (270,07), LCMS (ESI): 271,06 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Etapa 2: Éster (S)-5-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-oxazolo[3,2-a]pirimidin-2-ilmetílico del ácido toluen-4-sulfónico

- 20 Una mezcla agitada de (S)-2-amino-4,5-dihidro-oxazolo-5-ilmetílico del ácido toluen-4-sulfónico (2,7 g, 10 mmol) y 2-butinoato de etilo (1,12 g, 10 mmol) en 20 ml de etanol se calentó a reflujo durante 4 horas. Se concentró la disolución y se purificó el residuo por cromatografía súbita sobre gel de sílice usando metanol al 0-10% /cloruro de metileno para dar el compuesto del título como un sólido pegajoso (1,0 g, 30%)

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, (336,08), LCMS (ESI): 337,07 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

- 25 Etapa 3: (S)-2-(1,1-Dimetil-indan-5-iloximetil)-5-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

A una disolución de éster (S)-5-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-oxazolo[3,2-a]pirimidin-2-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (0,300 g, 0,892 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) se añadió 1,1-dimetil-indan-5-ol (0,145 g, 0,892 mmoles) (véase el Ejemplo 1) seguido por carbonato de cesio (0,290 g, 0,892 mmoles). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 1 hora, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío. Se trató el residuo con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía súbita sobre columna (gel de sílice, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 0-5%) proporcionó 0,045 g del compuesto del título como un sólido blanco. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -38,7$ ($c = 0,68$, CHCl_3).

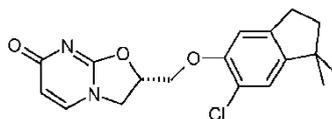
- 30

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, (326,16), LCMS (ESI): 327,17 ($\text{M}^{++} + \text{H}$).

- 35 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,03 (d, 1H); 6,71(m, 2H); 5,84 (s, 1H); 5,24 (m, 1H); 4,45-4,19 (m, 4H); 2,84 (t, 2H); 2,24 (s, 3H); 1,92 (t, 2H); 1,23 (s, 6H)

Ejemplo 13

(S)-2-(6-Cloro-1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



- 40 Etapa 1: 6-Cloro-5-metoxi-1,1-dimetil-indano

A una disolución de 6-bromo-5-metoxi-1,1-dimetil-indano (2,00 g; 7,84 mmoles) en THF (30 ml) a -78°C se añadió lentamente n-butililitio (4,0 ml; 2,5 M en hexano). Se agitó la disolución resultante a -78°C durante 0,5 h y se añadió una disolución de N-clorosuccinimida (1,26 g; 9,40 mmoles) en THF (30 ml). Después de unas 2 h adicionales a

-78°C, se calentó la reacción a temperatura ambiente, se vertió en agua (50 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 70 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua ml, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 2%/heptano) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo.

5 $C_{12}H_{15}ClO$, (210,08), MS (EI⁺): 210,06 (M⁺)

Etapa 2: 6-Cloro-1,1-dimetil-indan-5-ol

Se preparó el compuesto del título a partir de 6-cloro-5-metoxi-1,1-dimetil-indano por tratamiento con BBr₃ como en el Ejemplo 11.

$C_{11}H_{13}ClO$, (196,06), LCMS (ESI⁺): 195,05 (M-H)

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,07 (s, 1H); 6,88 (s, 1H); 5,47 (s, 1H); 2,86 (t, 2H); 1,95 (t, 2H); 1,25 (s, 6H).

Etapa 3: (S)-2-(6-Cloro-1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

15 A una disolución de éster (S)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-oxazolo[3,2-a]pirimidin-2-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (0,393 g, 1,22 mmoles) en acetonitrilo (150 ml) se añadió 6-cloro-1,1-dimetil-indan-5-ol (0,240 g, 1,220 mmoles) seguido por carbonato de cesio (0,397 g, 1,22 mmoles). La mezcla de reacción se calentó para hacerla hervir a reflujo durante 1,5 horas, después de lo cual se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se eliminó bajo vacío el disolvente de la mezcla de reacción. Se trató el residuo con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 150 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (300 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía súbita en columna (gel de sílice, NH₃ 7 N 1-5% en MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó 0,180 g del compuesto del título como un sólido blanco.

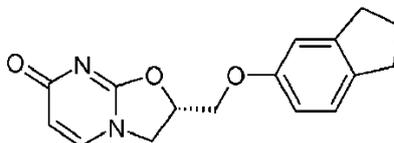
20 $C_{18}H_{19}ClN_2O_3$, (346,11), LCMS (ESI): 347,12 (M⁺+H).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,31 (d, 1H); 7,03(s, 1H); 6,79 (s, 1H); 5,96 (d, 1H); 5,34 (m, 1H); 4,55-4,17 (m, 4H); 2,82 (t, 2H); 1,91 (t, 2H); 1,19 (s, 6H)

Ejemplo Comparativo 1

(S)-2-(Indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

25



30 A una disolución de metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona del ácido (S)-2-tolueno-4-sulfónico (0,80 g; 2,48 mmoles) (preparada según los procedimientos descritos en la patente internacional WO 2008/112483) en acetonitrilo (80 ml) se añadió indan-5-ol (0,33 g; 2,48 mmoles), seguido por adición de carbonato de cesio (0,82 g; 2,48 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 1 hora. Después se concentró y se disolvió el residuo en acetato de etilo/agua. El conjunto se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con HCl al 3 por ciento, NaHCO₃ saturado, salmuera y se secó (Na₂SO₄). La cromatografía sobre gel de sílice (sílice, NH₃ 7 N en metanol/cloruro de metileno) proporcionó 0,33 g (47%) del compuesto del título. [α]_D²⁵ = -62,9, (c = 0,94, CHCl₃)

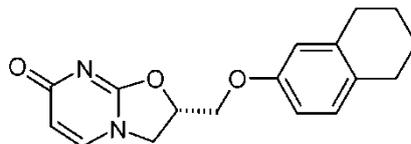
$C_{16}H_{16}N_2O_3$ (284,12), LCMS (ES⁺): 285,14 (M⁺+H).

35 RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ 7,24 (d, 1H); 7,12 (d, 1H); 6,76 (s, 1H); 6,65 (dd, 1H); 6,09 (d, 1H); 5,26 (m, 1H); 4,19~4,41 (m, 4H); 2,85 (c, 4H); 2,08 (cn, 2H).

Ejemplo Comparativo 2

(S)-2-(5,6,7,8-Tetrahidro-naftalen-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

40

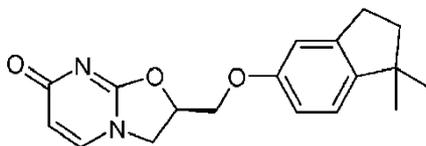


Se preparó el compuesto del título a partir de 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo Comparativo 1. [α]_D²⁵ = -59,6 (c = 0,95, CHCl₃). $C_{17}H_{18}N_2O_3$ (298,13), LCMS (ESI): 299,15 (M⁺+H).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ 7,24 (d, 1H); 6,98 (d, 1H); 6,62 (dd, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,08 (d, 1H); 5,25 (m, 1H); 4,18~4,40 (m, 4H); 2,71 (m, 4H); 1,77 (m, 4H).

Ejemplo Comparativo 3

(R)-2-(1,1-Dimetil-indan-5-iloimetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona



5

Se preparó el compuesto del título a partir de 1,1-dimetil-indan-5-ol y metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona del ácido (R)-2-tolueno-4-sulfónico empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +53,8$ (c = 1,12, CHCl_3).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (312,14), LCMS (ES^+): 313,16 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

10 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz), δ 7,24 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,20-4,40 (m, 4H), 2,85 (t, 2H), 1,92 (t, 2H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplos biológicos

Ejemplo 14

15 Se usó un ensayo de movilización de ión calcio (Ca^{2+}) para identificar y determinar la actividad de moduladores alostéricos del receptor mGluR2 de rata o humano. Se usaron dos formatos: (1) examinar la capacidad del glutamato para afectar a la potencia del modulador, observando la curva de concentración-respuesta del compuesto a diferentes concentraciones submáximas de glutamato, y (2) examinar la capacidad del modulador de afectar a la potencia del glutamato observando la curva de concentración-respuesta de glutamato a una concentración máxima de modulador.

20 Para controlar la respuesta funcional del receptor usando movilización de calcio, se creó una línea celular que expresaba de manera estable el receptor mGluR2 humano o de rata (normalmente acoplado a sus moléculas efectoras intracelulares a través de una proteína G inhibidora, $\text{G}\alpha\text{i}$) y $\text{G}\alpha_{16}$, en un vector inducible por tetraciclina. $\text{G}\alpha_{16}$ puede acoplar promiscuamente los receptores acoplados a G_s y G_i a la ruta de señalización de fosfolípidos de inositol por medio de la activación de la fosfolipasa $\text{C}\beta$ dando como resultado una señal de Ca^{2+} (normalmente mediada por $\text{G}\alpha\text{q}$), que puede controlarse con lectores de placas de fluorescencia tales como FLIPR (Molecular Devices, Lector de Placas de Imágenes Fluorescentes), FDSS6000 (Hamamatsu, Sistema de Selección de Fármacos por Fluorescencia), o FlexStation (Molecular Devices). El ensayo de movilización de Ca^{2+} se basó en la detección de cambios en el calcio intracelular usando un colorante quelante de calcio selectivo: Fluo-3, Fluo-4, o Calcio-3. Se observó una gran intensidad de fluorescencia después de la asociación de calcio con el colorante. El colorante se administró con el acetoxi-metil éster, y se retiró por lavado, o usando un kit sin lavado (Molecular Devices). Se registraron las señales de fluorescencia estimuladas por glutamato y se usaron para generar los siguientes parámetros farmacológicos: (1) la potencia (CE_{50}) del compuesto o los compuestos de interés a aproximadamente CE_{10} para el glutamato en los receptores mGluR2 de rata y humano respectivamente, y (2) un cambio en veces de la CE_{50} del glutamato por concentración máxima de compuesto de interés.

35 En general los compuestos de esta invención exhiben buena potenciación de mGluR2 (EC_{50}). En sentido amplio, la actividad de los compuestos de esta invención está en el rango de aprox. 1 – 1000 nM, y ciertos compuestos exhiben potenciación de mGluR2 en el rango de 1 – 100 nM. Los resultados obtenidos para algunos compuestos representativos de la fórmula (I) de esta invención ensayados de acuerdo con este procedimiento se resumen en la Tabla 1, que enumera la potenciación de mGluR2 (EC_{50}).

40

Tabla I

Ejemplo	Potenciación de mGluR2 (nM)
1	29
2	19
3	11
4	15
7	20
8	17
9	64
10	15
Ej. Comparativo 1	445
Ej. Comparativo 2	224
Ej. Comparativo 3	9.100

- 5 La eficacia de los compuestos de fórmula (I) de esta invención en el tratamiento de una diversidad de enfermedades como se describe en este documento puede confirmarse por cualquiera de los métodos conocidos por un especialista en la técnica. Por ejemplo, la eficacia en el tratamiento de la ansiedad puede confirmarse usando el ensayo de conflicto de Vogel. Véase, por ejemplo, Tatarczynska et al., *Psychopharmacology (Berl)*. 2001 Oct;158(1):94-9 incorporado en este documento como referencia en su totalidad. Específicamente, Tatarczynska et al. describen los efectos de tipo antiansiedad de antagonistas de receptores metabotrópicos de glutamato del grupo I y agonistas de receptores metabotrópicos de glutamato del grupo II y III.
- 10 Los modelos preclínicos de ansiedad y psicosis también incluyen hipertermia inducida por estrés, sobresalto inducido por miedo e hiperlocomoción inducida por PCP. Véase Rorick-Kehn et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, febrero de 2006; 316(2):905-13. Epub 13 de octubre de 2005. Véase también, Johnson et al., *Psychopharmacology (Berl)*. abril de 2.005; 179 (1): 271-83. Epub 17 de febrero de 2005. Helton et al., *J Pharmacol Exp Ther*. febrero de 1998; 284 (2): 651-660 han usado los modelos de sobresalto potenciado por miedo y de laberinto elevado en cruz para demostrar el perfil ansiolítico y de efectos secundarios de LY354740: un agonista potente, muy selectivo y activo por vía oral para receptores metabotrópicos de glutamato del grupo II.
- 15 En la técnica también se conocen diversos modelos de ansiedad para demostrar la eficacia en seres humanos. Véase Kellner et al., *Psychopharmacology (Berl)*. abril de 2.005; 179 (1): 310-5. Epub 30 de septiembre de 2004, donde se han presentado los efectos de un agonista de receptor metabotrópico de glutamato(2/3) sobre la ansiedad con pánico inducida por el tetrapéptido colecistoquinina en personas sanas.
- 20 Además, la eficacia de los compuestos de fórmula (I) de esta invención en el tratamiento de la esquizofrenia también pueden averiguarse por diversos modelos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se han usado los modelos de hiperlocomoción inducida por PCP, inhibición prepulso interrumpida por PCP, hipertermia inducida por estrés y laberinto elevado en cruz para demostrar la eficacia de moduladores alostéricos de mGluR2. Véase, Galici et al., *J Pharmacol Exp Ther*. julio de 2.006; 318 (1): 173-85. Epub 11 de abril de 2.006, donde se demuestra que la bifenil-indanona A, un modulador alostérico positivo de mGluR2, tiene efectos de tipo antipsicótico y de tipo ansiolítico en ratones.
- 25 La eficacia de los compuestos de fórmula (I) de esta invención para mejorar la memoria de trabajo en seres humanos puede averiguarse por una diversidad de métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, Krystal et al., *Psychopharmacology (Berl)*. abril de 2005;179(1):303-9. Epub 10 de agosto de 2004, indicaron la atenuación de los efectos disruptivos del antagonista del receptor metabotrópico de glutamato NMDA, ketamina, sobre la memoria de trabajo por pretratamiento con el agonista del receptor metabotrópico de glutamato del grupo II, LY354740, en seres
- 30

humanos sanos. En otro ejemplo, Patil et al., *Nature Medicine*. septiembre de 2.007; 13 (9): 1.102-7, Epub 2 de septiembre de 2007, han informado de que el agonista del receptor metabotrópico de glutamato del grupo II, LY2140023, mostró mejoras estadísticamente significativas tanto en síntomas positivos como en síntomas negativos de esquizofrenia en comparación con placebo.

5 Los compuestos de fórmula (I) de esta invención también son útiles en el tratamiento de trastornos del sueño y depresión. Feinberg et al., *Pharmacol Biochem Behav*. 2002, 73(2) 467-74, han notificado que el agonista selectivo de receptores del grupo mGluR2/3, LY379268, reprime el sueño de movimiento rápido de los ojos (REM) y el EEG en ayunas en la rata. Gewirtz et al., *Pharmacol Biochem Behav*. Septiembre de 2002;73(2):317-26, han examinado los efectos de agonistas de mGluR2/3 sobre la expresión de ARNm de BDNF en la corteza prefrontal medial
10 inducido por el alucinógeno y un agonista de 5HT_{2A/2B/2C}. Véase también Schechter et al., *NeuroRx*, octubre de 2005;2(4):590-611. Revisión en la cual se revisan estrategias innovadoras para el desarrollo de fármacos antidepresivos.

También se ha presentado en la bibliografía la actividad de moduladores alostéricos de mGluR2 en modelos de dolor. Véase, Jones et al., *Neurofarmacology*. 2.005; 49 Supl. 1: 206-18, donde se describen efectos analgésicos de
15 los agonistas selectivos de receptores metabotrópicos de glutamato del grupo II (mGlu2/3).

La eficacia de los compuestos de fórmula (I) de esta invención en el tratamiento de la epilepsia también puede averiguarse por diversos métodos usados en la técnica. Por ejemplo, véase, Alexander et al., *Epilepsy Res*. 2006, 71(1), 1-22, donde se describen receptores metabotrópicos de glutamato como diana estratégica para el tratamiento de la epilepsia. Véase también, Klodzinska et al., *Pol J Pharmacol*. 1999, 51(6), 543-5, que describe que el agonista
20 selectivo del receptor metabotrópico del glutamato del grupo II LY354740 atenúa los ataques inducidos por pentilentetrazol- y picrotoxina. Thomsen et al., *Neurofarmacology*, describen los papeles de los subtipos de receptores metabotrópicos de glutamato en la modulación de la actividad de ataques inducidos por pentilentetrazol en ratones. 1998, 37(12), 1465-73. Finalmente, Tomsen et al., *J Neurochem*. 1.994, 62 (6), 2.492-5, describen que la (S)-4-carboxi-3-hidroxifenilglicina, un antagonista del receptor metabotrópico de glutamato (mGluR) 1a y un agonista
25 de mGluR2, protege frente los ataques audiogénicos en ratones DBA/2.

También se informó en la literatura que la modulación de los receptores de mGluR2 también puede mejorar las funciones cognitivas. Ver, por ejemplo, Moghaddam, *Psychopharmacology* (2004) 174:39-44. Conforme a ello, también se sugirió que la modulación de los receptores de mGluR2 también puede mejorar los déficit cognitivos en
30 pacientes que padecen de enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer. Ver específicamente Lee et al., *Brain Research* 1249 (2009), 244-250 para enfermedad de Alzheimer y Samadi et al., *Neuropharmacology* 54 (2008) 258-268 para enfermedad de Parkinson.

Ejemplo 15

Hipertermia Inducida por Estrés (Modelo de Ansiedad)

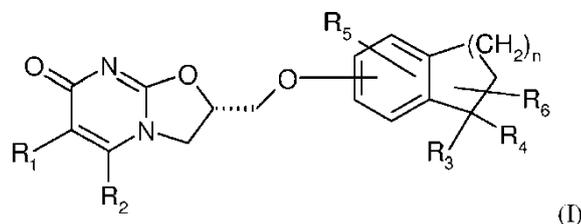
35 La hipertermia inducida por estrés (SIH) refleja la elevación en la temperatura corporal interna experimentada en mamíferos después de una experiencia estresante. Los ansiolíticos clínicamente activos previenen SIH, indicando que este modelo puede ser útil en la identificación de nuevos agentes ansiolíticos (véase, Olivier et al. *Eur J Pharmacol*. 2003, 463, 117-32). SIH se mide en ratones usando la adaptación del procedimiento de ensayo rectal del paradigma clásico de SIH descrito por Borsini et al, *Psychopharmacology* (Berl). 1989, 98(2), 207-11. Se someten ratones encerrados individualmente a dos mediciones secuenciales de la temperatura rectal, separadas por
40 un intervalo de 10 minutos. La primera medición capturó la temperatura corporal interna basal del animal (T1), mientras que la segunda temperatura (T2) capturó la temperatura corporal después del estrés leve impuesto por la primera medición de la temperatura. La diferencia entre la primera y la segunda temperaturas (T2-T1 o ΔT) es la SIH. Se realizan mediciones de temperatura hasta el decimal más próximo con una sonda termistor lubricada insertada 2 cm en el recto de cada sujeto. Los compuestos de ensayo se administran 60 minutos antes de la primera
45 medición de la temperatura para permitir que cualquier efecto de estrés creado por la inyección se disipara completamente.

Aunque la invención se ha ilustrado mediante algunos de los ejemplos precedentes, no debe considerarse limitada por éstos, sino que más bien la invención incluye el área genérica tal como se ha descrito anteriormente en la presente memoria.

50

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



donde:

5 n es 1, 2 ó 3;

R₁ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fluorometilo, etilo, 2-fluoroetilo y propilo;

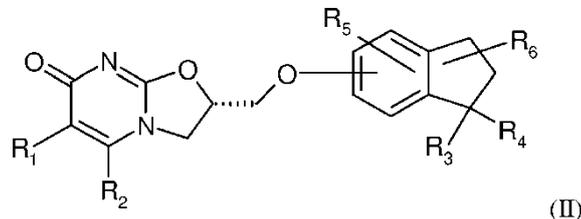
R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fluorometilo, etilo, 2-fluoroetilo, propilo, 1,1-difluoropropilo, metoximetilo y 2-fluoroetoximetilo;

10 R₃ y R₄ son iguales o diferentes e independientemente entre sí seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), fenilo y bencilo o

R₃ y R₄ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico C₃-C₇ sustituido o no sustituido y

R₅ y R₆ son iguales o diferentes e independientemente entre sí seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄).

15 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula II:



donde:

R₁ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo y 1,1-difluoropropilo;

20 R₃ y R₄ son iguales o diferentes e independientemente entre sí seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo y propilo o

R₃ y R₄ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman anillo de ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo y

25 R₅ y R₆ son iguales o diferentes e independientemente entre sí seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, bromo, metilo y etilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que:

R₁ es hidrógeno o etilo;

R₂ es hidrógeno o metilo;

R₃ y R₄ son cada uno metilo y

30 R₅ es hidrógeno o metilo;

R₆ es hidrógeno o metilo.

4. El compuesto según la reivindicación 2, que se selecciona del grupo que consiste en:

(S)-2-(1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(6-bromo-1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(6-cloro-1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(6-fluoro-1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

5 (S)-2-(1,1,6-trimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

(S)-2-(1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-6-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-5-(1,1-difluoro-propil)-2-(1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona y

(S)-2-(1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-5-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona.

5. El compuesto según la reivindicación 2, que se selecciona del grupo que consiste en:

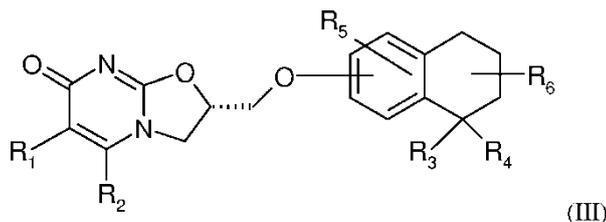
10 (S)-2-(6-fluoro-1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(6-bromo-1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(1,1,6-trimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona y

(S)-2-(6-cloro-1,1-dimetil-indan-5-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona..

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula III:



15

donde:

R₁ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo y 1,1-difluoropropilo;

20

R₃ y R₄ son iguales o diferentes e independientemente entre sí seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo y propilo o

R₃ y R₄ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman anillo de ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo y

R₅ y R₆ son iguales o diferentes e independientemente entre sí seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo y etilo.

25

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que:

R₁ es hidrógeno o etilo;

R₂ es hidrógeno, metilo o 1,1-difluoropropilo;

R₃ y R₄ son cada uno metilo y

R₅ es hidrógeno, flúor o metilo;

30

R₆ es hidrógeno o metilo.

8. El compuesto según la reivindicación 6, que se selecciona del grupo que consiste en:

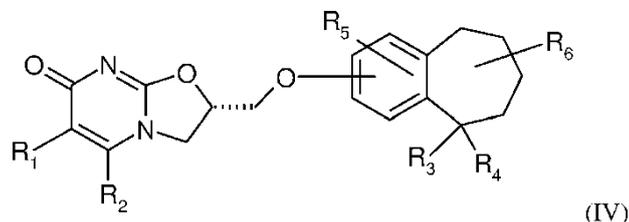
(S)-2-(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona;

(S)-2-(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloximetil)-6-etil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona

(S)-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona y

(S)-5-(1,1-difluoro-propil)-2-(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-ioximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es de la fórmula IV:



5 donde:

R₁ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo y 1,1-difluoropropilo;

R₃ y R₄ son iguales o diferentes e independientemente entre sí seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo y propilo o

10 R₃ y R₄ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman anillo de ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo y

R₅ y R₆ son iguales o diferentes e independientemente entre sí seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo y etilo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que:

15 R₁ es hidrógeno;

R₂ es hidrógeno;

R₃ y R₄ son cada uno metilo y

R₅ es hidrógeno, flúor o metilo;

R₆ es hidrógeno o metilo.

20 11. El compuesto según la reivindicación 9, que es:

(S)-2-(5,5-dimetil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-ioximetil)-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona.

12. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos según las reivindicaciones 1 a 11, junto con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de trastornos neurológicos o psiquiátricos.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de la ansiedad, migraña, esquizofrenia, trastornos cognitivos, epilepsia y dolor.