

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 090**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01) **A61P 25/30** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2012** **E 12718153 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015** **EP 2702051**

54 Título: **Derivados de etinilo como moduladores alostéricos positivos del mGluR5**

30 Prioridad:

26.04.2011 EP 11163683

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

17.04.2015

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

JAESCHKE, GEORG;
JOLIDON, SYNESE;
LINDEMANN, LOTHAR;
STADLER, HEINZ y
VIEIRA, ERIC

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

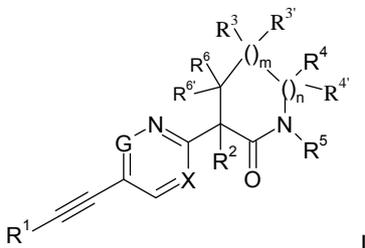
ES 2 534 090 T3

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

Derivados de etinilo como moduladores alostéricos positivos del mGluR5

5 La presente invención se refiere a derivados de etinilo de la fórmula I



en la que:

X es N o C-R, dicho R es hidrógeno o halógeno;

G es N o CH;

10 con la condición de que como máximo uno de G o X pueda ser nitrógeno;

R¹ es fenilo o piridinilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno;

R² es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior o C(O)O-bencilo;

R³, R³', R⁴, R⁴', R⁶, R⁶' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior;

15 o R⁶ y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo cicloalquilo C₄₋₆, si m es el número 0 y n es el número 1 ó 2;

R⁵ es hidrógeno o alquilo inferior;

n es el número 0, 1 ó 2;

m es el número 0 ó 1; con la condición de que n y m no sean simultáneamente el número 0;

20 o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, a una mezcla racémica, o a su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero de los mismos.

Ahora ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general I son moduladores alostéricos positivos (PAM) del receptor de glutamato metabotrópico del subtipo 5 (mGluR5).

25 En el sistema nervioso central (SNC), la transmisión de estímulos tiene lugar por la interacción de un neurotransmisor, que es enviado por una neurona, con un neuroreceptor.

30 El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del cerebro y desempeña un rol único en un gran número de funciones del sistema nervioso central (SNC). Los receptores de estímulos dependientes de glutamato se dividen en dos grupos principales. El primer grupo principal, a saber, los receptores ionotrópicos, está formado por canales iónicos controlados por ligandos. Los receptores de glutamato metabotrópico (mGluR) pertenecen al segundo grupo principal y además pertenecen al grupo de receptores asociados con la proteína G.

35 Actualmente se conocen ocho componentes diferentes de estos mGluR y algunos de ellos tienen además subtipos. En función de su homología de secuencia, mecanismos de transducción de señales y selectividad de agonista, estos ocho receptores pueden subdividirse en los tres subgrupos siguientes:

el mGluR1 y el mGluR5 pertenecen el grupo I, el mGluR2 y el mGluR3 pertenecen al grupo II y el mGluR4, el mGluR6, el mGluR7 y el mGluR8 pertenecen al grupo III.

40 Los ligandos de receptores de glutamato metabotrópico pertenecientes al primer grupo pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, por ejemplo de la psicosis, la epilepsia, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cognitivos y los déficits de memoria, así como el dolor agudo y crónico.

45 Otras indicaciones que pueden tratarse en este contexto son la función cerebral restringida causada por operaciones de "bypass" o trasplantes, el riego sanguíneo insuficiente al cerebro, las lesiones de la columna vertebral, las lesiones del cráneo, la hipoxia causada por el embarazo, el paro cardíaco y la hipoglucemia. Otras indicaciones que pueden tratarse son la isquemia, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, las lesiones oculares, la retinopatía, el parkinsonismo idiopático o el parkinsonismo causado por medicamentos así como los estados patológicos que conducen a funciones de deficiencia de glutamato, p.ej. los espasmos musculares, las convulsiones, la migraña, la incontinencia urinaria, la adicción a la nicotina, la adicción a los opiáceos, la ansiedad, los vómitos, la discinesia y las depresiones.

5 Los trastornos mediados total o parcialmente por el mGluR5 son por ejemplo los procesos degenerativos agudos, traumáticos y crónicos del sistema nervioso, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, las enfermedades psiquiátricas, por ejemplo la esquizofrenia y la ansiedad, la depresión, el dolor y la dependencia de las drogas (Expert Opin. Ther. Patents 12, (12), 2002).

10 Una nueva vía para desarrollar moduladores selectivos consiste en identificar compuestos que actúen por un mecanismo alostérico, modulando el receptor fijándolo sobre un sitio diferente del sitio de fijación ortostérico muy conservado. Los moduladores alostéricos del mGluR5 han aparecido en fechas recientes como nuevas entidades farmacéuticas que ofrece esta atractiva alternativa. Los moduladores alostéricos se han descrito por ejemplo en US 2009/270362, WO 2008/151184, WO 2006/048771, WO 2006/129199 y WO 2005/044797 y en Molecular Pharmacology 40, 333–336, 1991; The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics vol. 313, nº 1, 199–206, 2005.

15 Los moduladores alostéricos positivos son compuestos que por sí mismos no activan directamente a los receptores, pero potencian de forma acusada las respuestas estimuladas por los agonistas y aumentan la potencia y la eficacia máxima. La fijación de estos compuestos aumenta la afinidad de un agonista de sitio de glutamato en su sitio de fijación N-terminal extracelular. La modulación alostérica positiva es, pues, un mecanismo atractivo para intensificar la activación del receptor fisiológico apropiado. Hay escasez de moduladores alostéricos selectivos del receptor mGluR5. Los moduladores convencionales del receptor mGluR5 carecen normalmente de una solubilidad acuosa satisfactoria y presentan una biodisponibilidad oral pobre. Sigue habiendo, pues, demanda de compuestos que superen estos inconvenientes y que proporcionen de modo eficaz moduladores alostéricos selectivos del receptor mGluR5.

25 Los compuestos de la fórmula I se distinguen por tener propiedades terapéuticas valiosas. Pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención de trastornos en relación con los moduladores alostéricos del receptor mGluR5.

30 Las indicaciones especialmente preferidas de los compuestos que son moduladores alostéricos son la esquizofrenia y el conocimiento.

35 La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I y a sus sales farmacéuticamente aceptables, a los procesos para su obtención así como a su utilización para el tratamiento o la prevención de trastornos, en relación con los moduladores alostéricos positivos del receptor mGluR5, como son la esquizofrenia, la esclerosis tuberosa, el conocimiento, y a las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la fórmula I.

Las siguientes definiciones de los términos generales empleados en la presente descripción se aplican con independencia de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

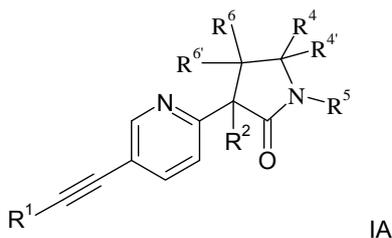
40 Tal como se emplea aquí, el término “alquilo inferior” indica un grupo hidrocarburo saturado, es decir alifático, que incluye una cadena carbonada lineal o ramificada de 1-4 átomos de carbono. Los ejemplos de “alquilo” son metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

El término “alcoxi” indica un grupo -O-R', en el que R' es alquilo inferior ya definido antes.

45 El término “halógeno” indica flúor, cloro, bromo o yodo.

50 El término “sal farmacéuticamente aceptable” o “sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” abarca las sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Una forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula IA



en la que:

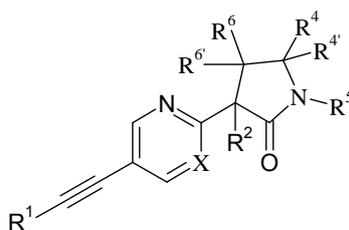
R¹ es fenilo o piridinilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior o C(O)O-bencilo;
 R⁴, R^{4'}, R⁶, R^{6'} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior;
 o R⁶ y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo cicloalquilo C₄₋₆;

- 5 R⁵ es hidrógeno o alquilo inferior;
 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero de los mismos.

Son ejemplos de este grupo de compuestos:

- 10 (RS)-1,5,5-trimetil-3-(5-(feniletinil)piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona
 (RS)-1,5,5-trimetil-3-(5-(piridin-3-iletinil)piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona
 (RS)-3-(5-((3-clorofenil)etnil)piridin-2-il)-1,5,5-trimetil-pirrolidin-2-ona
 (RS)-3-(5-((3-fluorfenil)etnil)piridin-2-il)-1,5,5-trimetil-pirrolidin-2-ona
 (RS)-3-hidroxil-1,5,5-trimetil-3-(5-(feniletinil)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona
 15 (RS)-3-metoxil-1,5,5-trimetil-3-(5-(feniletinil)piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona
 (RS)-1,3,5,5-tetrametil-3-(5-(feniletinil)piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona
 (3RS,3aSR,6aSR)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexa-hidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona
 (3R,3aS,6aS) o (3S,3aR,6aR)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona
 (3RS,3aSR,6aSR)-3-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona
 20 (3RS,3aSR,6aSR)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona
 (3R,3aS,6aS) o (3S,3aR,6aR)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona
 (3S,3aR,6aR) o (3R,3aS,6aS)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona
 (3RS,6SR,7SR)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octa-hidro-indol-2-ona (3SR,6SR,7SR)-1-metil-3-(5-feniletinil-
 piridin-2-il)-octahidro-indol-2-ona
 25 (3R,6S,7S)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-indol-2-ona y
 (3S,6R,7R)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-indol-2-ona
 (3RS,6SR,7SR)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-octahidro-indol-2-ona
 (3SR,6SR,7SR)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-octahidro-indol-2-ona
 (3R,6S,7S)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-octahidro-indol-2-ona
 30 (3S,6R,7R)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-octahidro-indol-2-ona
 (3R,6S,7S)-3-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-octahidro-indol-2-ona
 (3S,6R,7R)-3-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-octahidro-indol-2-ona
 (RS)-3-[5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirrolidin-2-ona
 (S) o (R)-3-[5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirrolidin-2-ona y
 35 (R) o (S)-3-[5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirrolidin-2-ona.

Una forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula IB



IB

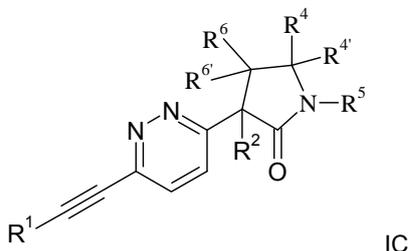
en la que:

- 40 X es N o C-R, dicho R es halógeno;
 R¹ es fenilo o piridinilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior o C(O)O-bencilo;
 R⁴, R^{4'}, R⁶, R^{6'} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior;
 o R⁶ y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo cicloalquilo C₄₋₆;
 45 R⁵ es hidrógeno o alquilo inferior;
 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero de los mismos.

Son ejemplos de este grupo de compuestos:

- 50 (RS)-1,5,5-trimetil-2-oxo-3-(5-(feniletinil)pirimidin-2-il)-pirrolidina-3-carboxilato de bencilo
 (RS)-1,5,5-trimetil-3-(5-(feniletinil)pirimidin-2-il)-pirrolidin-2-ona
 (RS)-3-(5-((3-fluorfenil)etnil)pirimidin-2-il)-1,5,5-tri-metilpirrolidin-2-ona
 (RS)-3-(5-((4-fluorfenil)etnil)pirimidin-2-il)-1,5,5-tri-metilpirrolidin-2-ona y
 (3RS,3aSR,6aSR)-1-metil-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona.

Una forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula IC



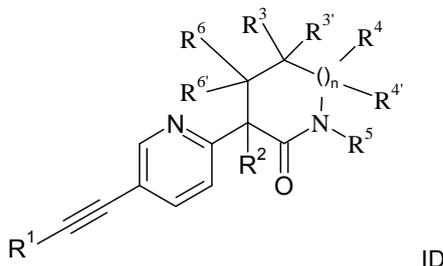
en la que:

- 5 R¹ es fenilo o piridinilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior o C(O)O-bencilo;
 R⁴, R^{4'}, R⁶, R^{6'} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior;
 o R⁶ y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo cicloalquilo C₄₋₆;
 R⁵ es hidrógeno o alquilo inferior;
 10 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero de los mismos.

Son ejemplos de este grupo de compuestos:

- 15 (RS)-3-(6-((3-fluorfenil)etnil)piridazin-3-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona
 (RS)-3-(6-((4-fluorfenil)etnil)piridazin-3-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona y
 (RS)-3-(6-(feniletinil)piridazin-3-il)-1,5,5-trimetil-pirrolidin-2-ona.

Una forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula ID



20 en la que:

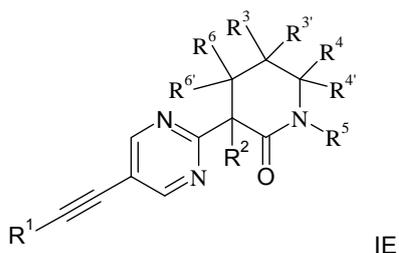
- R¹ es fenilo o piridinilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior o C(O)O-bencilo;
 R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}, R⁶, R^{6'} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior;
 R⁵ es hidrógeno o alquilo inferior;
 25 n es el número 1 ó 2;
 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero de los mismos.

Son ejemplos de este grupo de compuestos:

- 30 (RS)-1,6,6-trimetil-3-(5-(feniletinil)piridin-2-il)piperidin-2-ona
 (RS)-3-(5-((3-fluorfenil)etnil)piridin-2-il)-1,6,6-trimetil-piperidin-2-ona
 (RS)-3-(5-((4-fluorfenil)etnil)piridin-2-il)-1,6,6-trimetil-piperidin-2-ona
 (RS)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-azepan-2-ona
 (RS)-3-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-azepan-2-ona
 35 (RS)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-azepan-2-ona
 (S o R)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-azepan-2-ona y
 (R o S)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-azepan-2-ona.

Una forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula IE

40



IE

en la que:

R¹ es fenilo o piridinilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno;

R² es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior o C(O)O-bencilo;

5 R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}, R⁶, R^{6'} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior;

R⁵ es hidrógeno o alquilo inferior;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero de los mismos.

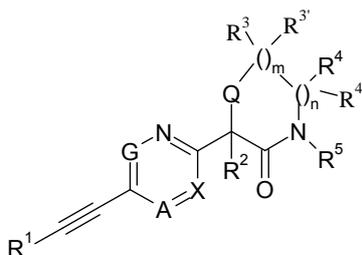
10 Son ejemplos de este grupo de compuestos:

(RS)-1,6,6-trimetil-3-(5-(feniletinil)pirimidin-2-il)-piperidin-2-ona

(RS)-3-(5-((4-fluorfenil)etinil)pirimidin-2-il)-1,6,6-tri-metilpiperidin-2-ona y

(RS)-3-(5-((3-fluorfenil)etinil)pirimidin-2-il)-1,6,6-tri-metilpiperidin-2-ona.

15 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula



I-1

en la que:

X es N o C-R, dicho R es hidrógeno, metilo o halógeno;

G y A son con independencia N o CH;

20 con la condición de que como máximo uno de G, A o X pueda ser nitrógeno;

Q es O, N-R⁹ o -CR⁶R⁸-;

R¹ es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

R² es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, C(O)O-bencilo, C(O)O-alquilo inferior o CONR⁷R⁸;

25 R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}, R⁶, R^{6'} con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi, hidroxilo o CH₂-alcoxi inferior; o R³ y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo cicloalquilo C₄₋₆;

R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior, o junto con R⁴ pueden formar un cicloalquilo C₃₋₆;

R⁷, R⁸ son con independencia hidrógeno, alquilo inferior, o R⁷ con R⁸ puede formar un anillo cicloalquilo C₃₋₆;

R⁹ es hidrógeno o alquilo inferior;

n es el número 0, 1 ó 2;

30 m es el número 0 ó 1;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero de los mismos.

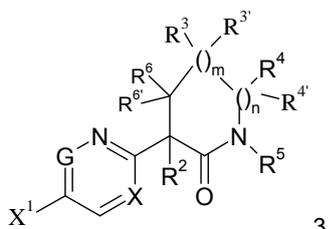
35 La obtención de los compuestos de la fórmula I de la presente invención puede efectuarse por métodos de síntesis convergentes o sucesivos. Las síntesis de los compuestos de la invención se representan en el siguiente esquema 1. Los expertos en química orgánica ya conocen los requisitos para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes. Los sustituyentes y los índices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados definidos anteriormente.

40 Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por los métodos que se indican a continuación, por métodos descritos en los ejemplos o por métodos similares. Los expertos ya conocen las condiciones apropiadas para los pasos de reacción individuales. El orden de las reacciones no se limita a los descritos en los esquemas, sino que en función de los materiales de partida y de su correspondiente reactividad, el orden de los pasos de reacción podrá alterarse libremente. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por

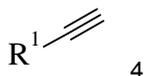
métodos similares a los descritos a continuación, por métodos descritos en las referencias que se citan en la descripción o en los ejemplos, o por métodos ya conocidos de química orgánica.

5 Los compuestos presentes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de química orgánica, por ejemplo por las variantes de proceso descritas a continuación, dicho proceso consiste en:

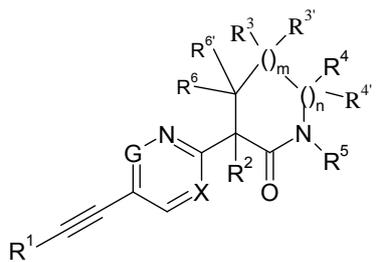
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



10 en la que X¹ es halógeno, con un compuesto de la fórmula

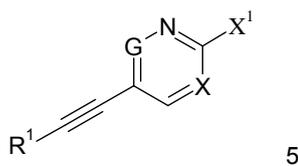


para formar un compuesto de la fórmula

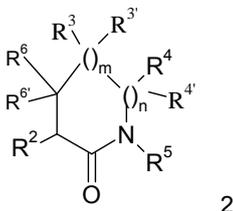


15 en la que los sustituyentes tienen los significados definidos previamente o

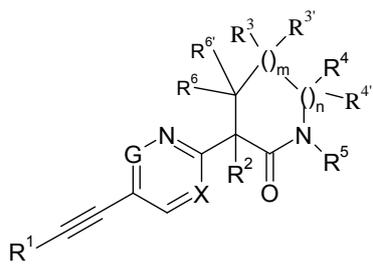
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



20 en la que X¹ es halógeno, con un compuesto de la fórmula



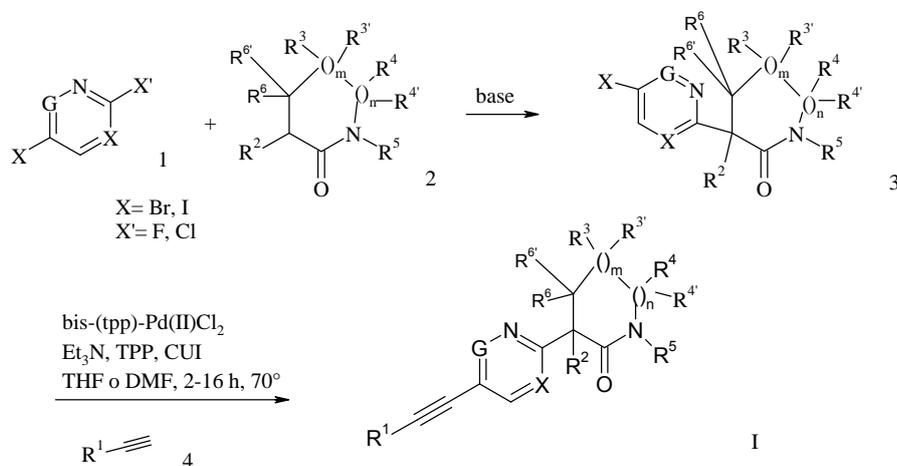
para formar un compuesto de la fórmula



en la que los sustituyentes tienen los significados definidos previamente, o, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

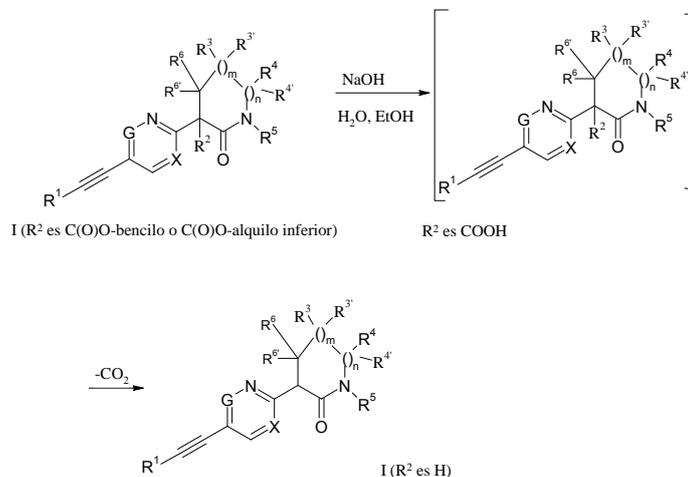
- 5 La obtención de los compuestos de la fórmula I se describe a continuación con más detalle en los esquemas de 1 a 4 y en los ejemplos 1 – 46.

Esquema 1



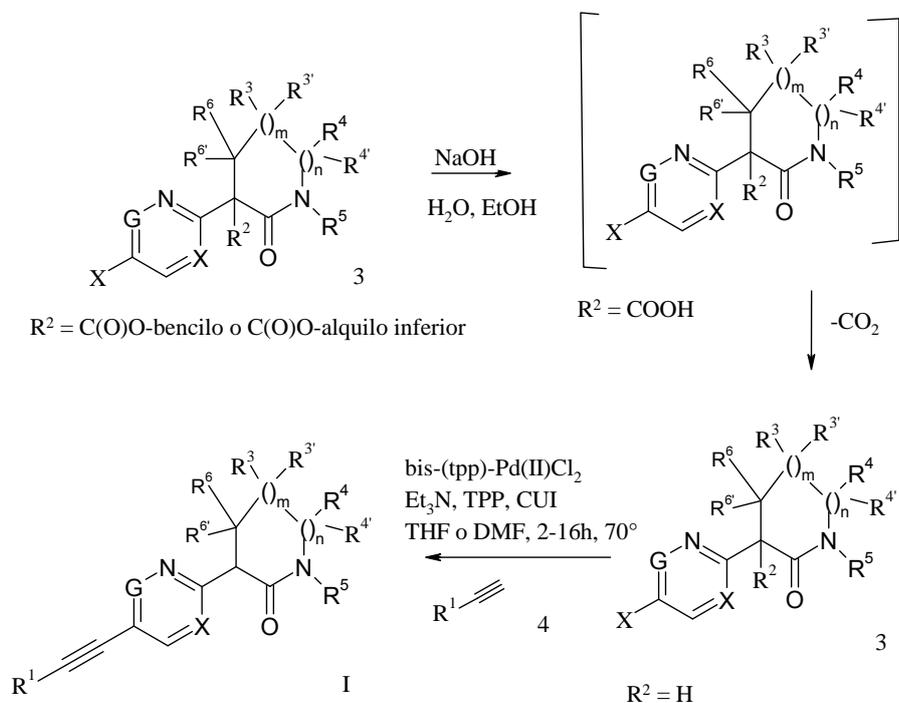
- 10 Puede obtenerse un compuesto acetilénico de la fórmula I por ejemplo por reacción de un derivado heterocíclico 1 disustituido en posición para por halógeno con una amida cíclica 2 apropiadamente sustituida, en presencia de una base fuerte, por ejemplo hidruro sódico, hexametildisililamida sódica (NaHMDS), diisopropilamida de litio (LDA), o en un disolvente inerte del tipo tolueno, DMF, DMSO o THF; o un alcóxido sódico en un alcohol apropiado como disolvente para formar los correspondientes derivados 3-heteroaril-lactama 3. Por condensación de Sonogashira de las lactamas 3 con un arilacetileno 4 oportunamente sustituido se obtienen los compuestos etinilo deseados de la fórmula general I (esquema 1).
- 15

Esquema 2



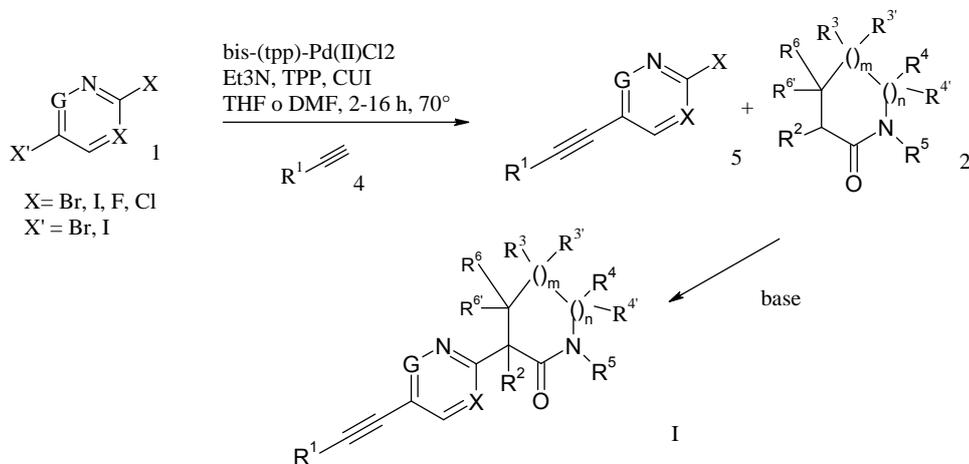
5 Puede obtenerse un compuesto acetilénico de la fórmula I por ejemplo si $R^2 = \text{COO-bencilo}$ o $\text{COO-alquilo inferior}$ por hidrólisis del grupo éster, empleando por ejemplo una solución acuosa de hidróxido sódico o potásico, en un disolvente del tipo metanol o etanol, y posterior descarboxilación del ácido formado para obtener un compuesto de la fórmula general I, en la que R^2 es hidrógeno (esquema 2).

Esquema 3



10 El último procedimiento puede aplicarse también para modificar un compuesto de la fórmula 3, en la que R^2 sea un éster, para formar un compuesto de la fórmula 3, en la que R^2 es hidrógeno. Por condensación de Sonogashira de las lactamas 3 con arilacetilenos 4 apropiadamente sustituidos se obtienen los compuestos etinilo deseados de la fórmula general I, en la que R^2 es hidrógeno (esquema 3).

15 Esquema 4



La fórmula I puede modificarse también en ciertos casos, por ejemplo realizando en primer lugar la condensación de Sonogashira para formar un derivado aril- o heteroaril-etinilo 5 apropiadamente sustituido y efectuando después la

reacción con una lactama de la fórmula 2 aplicando procedimientos similares a los descritos en los esquemas de 1 a 3 (esquema 4).

Ensayo biológico y datos obtenidos

5 Ensayo de movilización intracelular del Ca²⁺

Se genera una línea celular HEK-293 monoclonal transfectada de modo estable con un cDNA que codifica la receptor mGlu5a humano; para el trabajo con los moduladores alostéricos positivos (PAM) de mGlu5 se elige una línea celular de niveles de expresión de receptor bajos y actividad baja de receptor constitutivo, para permitir la diferenciación de la actividad agonista frente a la actividad de los PAM. Se cultivan las células con arreglo a métodos estándar (Freshney, 2000) en un medio del tipo Dulbecco's Modified Eagle Medium de alto contenido de glucosa, suplementado con 1 mM glutamina, 10% (vol./vol.) de suero bovino inactivado térmicamente, penicilina/estreptomicina, 50 µg/ml de higromicina y 15 µg/ml de blasticidina (todos ellos reactivos de cultivo celular y antibióticos de Invitrogen, Basilea, Suiza).

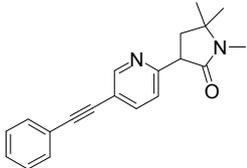
15 Unas 24 h antes del ensayo, en placas de 96 hoyos negras, de fondo transparente, recubiertas con poli-D-lisina, se siembran 5x10⁴ células/hoyo. Se introducen las células junto con 2,5 µM Fluo-4AM en un tampón de carga (1xHBSS, 20 mM HEPES) a 37°C durante 1 h y se lavan cinco veces con el tampón de carga. Se transfieren las células a un sistema llamado Functional Drug Screening System 7000 (Hamamatsu, París, Francia) y se añaden 11 diluciones en serie semilogarítmicas del compuesto a ensayar a 37°C y se incuban las células durante 10-30 min efectuando el registro de la fluorescencia en línea. Después del paso de la preincubación se añade a las células el agonista L-glutamato en una concentración correspondiente a la EC₂₀ (por ejemplo unos 80 µM) efectuando el registro de la fluorescencia en línea; con el fin de tomar en consideración las variaciones del día a día en la capacidad de respuesta de las células, se determina la EC₂₀ del glutamato inmediatamente antes de cada ensayo, registrando la curva completa de dosis-respuesta al glutamato.

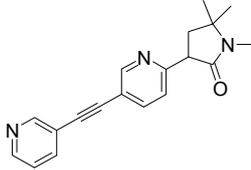
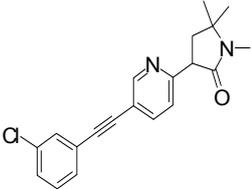
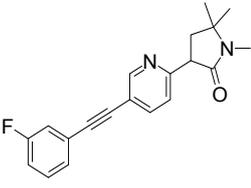
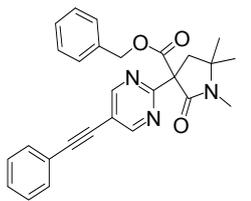
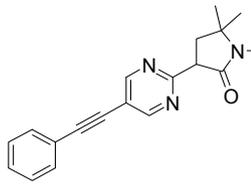
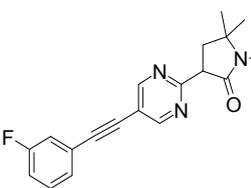
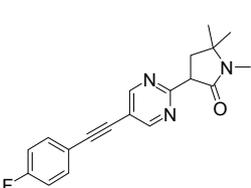
25 Se miden las respuestas en forma de incremento de pico de fluorescencia menos la basal (es decir, la fluorescencia resultante sin la adición del L-glutamato), normalizada en el efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones saturadas de L-glutamato. Se trazan las gráficas con el % de estimulación máxima empleando el programa informático Xlfit, un programa de ajuste de curvas que permite trazar curvas iterativas de los datos empleando el algoritmo de Levenburg-Marquardt. La ecuación del análisis de competición de sitio individual que se emplea es la siguiente: $y = A + ((B-A)/(1+(x/C)^D))$, en la que y es el efecto estimulador máximo en %, A es la y mínima, B es la y máxima, C es la EC₅₀, x es el log10 de la concentración del compuesto competidor y D es la pendiente de la curva (el coeficiente de Hill). A partir de estas curvas de la EC₅₀ (concentración en la que se logra una estimulación semimáxima) se calculan el coeficiente de Hill así como la respuesta máxima en % del efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones saturada de L-glutamato.

Las señales positivas obtenidas durante la preincubación con los compuestos PAM ensayados (es decir, antes de la aplicación de la concentración EC₂₀ del L-glutamato) indican la actividad agonista, la ausencia de tales señales demuestra la falta de actividad agonista. A la depresión de la señal observada después de la adición de la concentración EC₂₀ del L-glutamato indica la actividad inhibidora del compuesto ensayado.

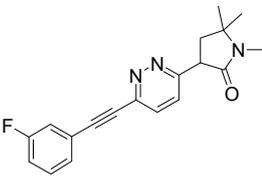
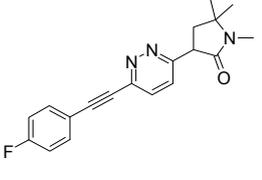
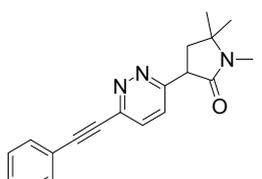
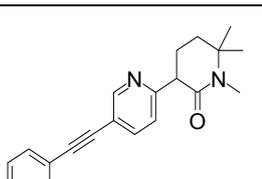
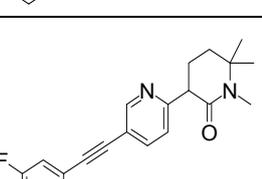
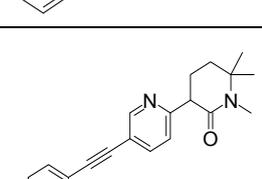
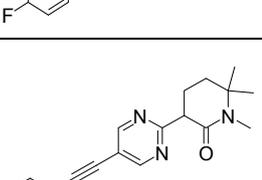
En la siguiente tabla se recogen los compuestos obtenidos 1-46 con los correspondientes resultados (EC₅₀ en nM).

Lista de ejemplos

Ej.	Estructura	Nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5 PAM	Ef. (%)
1		(RS)-1,5,5-trimetil-3-(5-(feniletinil)piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona	60	111

Ej.	Estructura	Nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5 PAM	Ef. (%)
2		(RS)-1,5,5-trimetil-3-(5-(piridin-3-iletinil)piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona	981	107
3		(RS)-3-(5-((3-clorofenil)-etinil)piridin-2-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona	38	81
4		(RS)-3-(5-((3-fluorfenil)-etinil)piridin-2-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona	61	103
5		(RS)-1,5,5-trimetil-2-oxo-3-(5-(feniletinil)pirimidin-2-il)-pirrolidina-3-carboxilato de bencilo	528	48
6		(RS)-1,5,5-trimetil-3-(5-(feniletinil)pirimidin-2-il)-pirrolidin-2-ona	130	90
7		(RS)-3-(5-((3-fluorfenil)-etinil)pirimidin-2-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona	137	85
8		3-(5-((4-fluorfenil)-etinil)pirimidin-2-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona	390	105

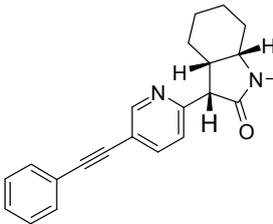
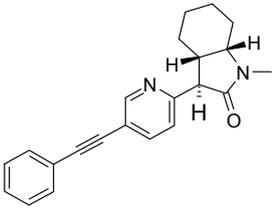
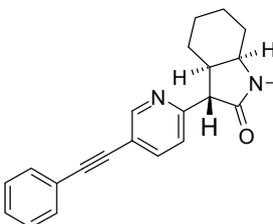
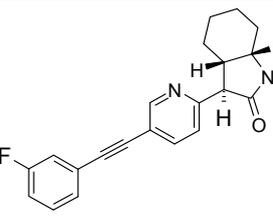
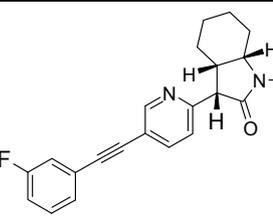
ES 2 534 090 T3

Ej.	Estructura	Nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5 PAM	Ef. (%)
9		3-(6-((3-fluorfenil)etnil)-piridazin-3-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona	34	88
10		3-(6-((4-fluorfenil)etnil)-piridazin-3-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona	247	99
11		(RS)-1,5,5-trimetil-3-(6-(feniletinil)piridazin-3-il)-pirrolidin-2-ona	58	115
12		(RS)-1,6,6-trimetil-3-(5-(feniletinil)piridin-2-il)-piperidin-2-ona	113	103
13		(RS)-3-(5-((3-fluorfenil)etnil)piridin-2-il)-1,6,6-trimetilpiperidin-2-ona	98	90
14		(RS)-3-(5-((4-fluorfenil)etnil)piridin-2-il)-1,6,6-trimetilpiperidin-2-ona	212	96
15		(RS)-1,6,6-trimetil-3-(5-(feniletinil)pirimidin-2-il)piperidin-2-ona	179	91

Ej.	Estructura	Nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5 PAM	Ef. (%)
16		(RS)-3-(5-((4-fluorofenil)etnil)pirimidin-2-il)-1,6,6-trimetilpiperidin-2-ona	573	96
17		(RS)-3-(5-((3-fluorofenil)etnil)pirimidin-2-il)-1,6,6-trimetilpiperidin-2-ona	132	80
18		(RS)-3-hidroxi-1,5,5-trimetil-3-(5-feniletinil)piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona	414	126
19		(RS)-3-metoxi-1,5,5-trimetil-3-(5-feniletinil)piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona	96	108
20		(RS)-1,3,5,5-tetrametil-3-(5-feniletinil)piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona	90	109
21		(RS)-3-(3-fluor-5-((3-fluorofenil)etnil)piridin-2-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona	188	91
22		(RS)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-azepan-2-ona	59	59

Ej.	Estructura	Nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5 PAM	Ef. (%)
23		(RS)-3-[5-(4-fluor-pheniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-azepan-2-ona	90	61
24		(RS)-3-[5-(3-fluor-pheniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-azepan-2-ona	39	69
25	quiral o quiral	(S o R)-1-metil-3-(5-fenil-etinil-piridin-2-il)-azepan-2-ona	35	70
26	quiral o quiral	(R o S)-1-metil-3-(5-fenil-etinil-piridin-2-il)-azepan-2-ona	265	69
27		(3RS,3aSR,6aSR)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona	47	53
28	quiral o quiral	(3S,3aR,6aR) o (3R,3aS,6aS)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclo-penta[b]pirrol-2-ona	24	58

Ej.	Estructura	Nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5 PAM	Ef. (%)
29		(3RS,3aSR,6aSR)-3-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-hexahidro-ciclo-penta[b]pirrol-2-ona	78	53
30		(3RS,3aSR,6aSR)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-hexahidro-ciclo-penta[b]pirrol-2-ona	33	57
31	<p>quiral</p> <p>o</p> <p>quiral</p>	(3R,3aS,6aS) o (3S,3aR,6aR)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-hexa-hidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona	25	51
32	<p>quiral</p> <p>o</p> <p>quiral</p>	(3S,3aR,6aR) o (3R,3aS,6aS)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-hexa-hidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona	48	68
33		(3RS,3aSR,6aSR)-1-metil-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona	52	52
34		(3RS,6SR,7SR)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-indol-2-ona	185	82

Ej.	Estructura	Nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5 PAM	Ef. (%)
35		(3SR,6SR,7SR)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-indol-2-ona	101	60
36		(3R,6S,7S)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-indol-2-ona	84	92
37		(3S,6R,7R)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-indol-2-ona	84	49
38		(3RS,6SR,7SR)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-octahidro-indol-2-ona	69	60
39		(3SR,6SR,7SR)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-octahidro-indol-2-ona	141	61

Ej.	Estructura	Nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5 PAM	Ef. (%)
40		(3R,6S,7S)-3-[5-(3-fluor-phenyletínil)-piridin-2-il]-1-metil-octahidro-indol-2-ona	89	68
41		(3S,6R,7R)-3-[5-(3-fluor-phenyletínil)-piridin-2-il]-1-metil-octahidro-indol-2-ona	68	56
42		(3R,6S,7S)-3-[5-(4-fluor-phenyletínil)-piridin-2-il]-1-metil-octahidro-indol-2-ona	57	63
43		(3S,6R,7R)-3-[5-(4-fluor-phenyletínil)-piridin-2-il]-1-metil-octahidro-indol-2-ona	146	53
44		(RS)-3-[5-(2-cloro-piridin-4-iletínil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirrolidin-2-ona	88	32
45		(S) o (R)-3-[5-(2-cloro-piridin-4-iletínil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirrolidin-2-ona	65	36

Ej.	Estructura	Nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5 PAM	Ef. (%)
46	<p>quiral</p> <p>o</p> <p>quiral</p>	(R) o (S)-3-[5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirrolidin-2-ona	103	40

5 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

10 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse junto con vehículos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de las preparaciones farmacéuticas. Como vehículos para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden emplearse por ejemplo la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales y similares. Los vehículos apropiados para las cápsulas de gelatina blanda son por ejemplo los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos y similares; sin embargo, en función de la naturaleza de la sustancia activa es posible que, en el caso de las cápsulas de gelatina blanda, no se requiera el uso de vehículo. Los vehículos apropiados para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido, la glucosa y similares. Los adyuvantes, por ejemplo los alcoholes, polioles, glicerina, los aceites vegetales y similares, pueden utilizarse para la soluciones inyectables acuosas de sales de compuestos de la fórmula (I) solubles en agua, pero en general no son necesarios. Los vehículos apropiados para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos o líquidos y similares.

20 Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente activas.

25 Tal como se ha mencionado antes, los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, al igual que un proceso para la fabricación de dichos medicamentos, que consiste en alojar uno o más compuestos de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas adicionales, en una forma de dosificación galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

35 Tal como se ha mencionado anteriormente, el uso de los compuestos de la fórmula (I) para la fabricación de medicamentos útiles para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades enumeradas anteriormente es también objeto de la presente invención.

40 La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, como es obvio, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, la dosis eficaz para la administración oral o parenteral se situará entre 0,01 y 20 mg/kg/día, siendo preferida una dosis de 0,1 a 10 mg/kg/día para todas las indicaciones descritas. La dosis diaria para un adulto humano que pese 70 kg se situará, pues, entre 0,7 y 1400 mg por día, con preferencia entre 7 y 700 mg por día.

Fabricación de composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención

Ejemplo A

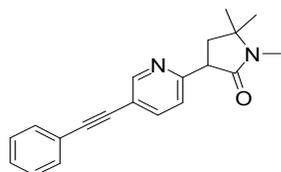
45 De manera convencional se fabrican tabletas de la composición siguiente:

ingrediente activo	<u>mg/tableta</u>
	100

	lactosa pulverizada	95
	almidón de maíz blanco	35
	polivinilpirrolidona	8
	carboximetil-almidón sódico	10
5	estearato magnésico	2
	peso de la tableta:	250

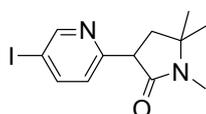
Ejemplo 1

(RS)-1,5,5-trimetil-3-(5-(feniletinil)piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona



10

Paso 1: (RS)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-1,5,5-trimetil-pirrolidin-2-ona



15

Se purga con argón y se enfría a -4°C una solución de 2-fluor-5-yodopiridina (260 mg, 1,17 mmoles) y 1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona (148 mg, 1,17 mmoles) en 6 ml de tolueno seco. Se le añade por goteo una solución 1M de hexametildisililamida sódica (NaHMDS) en tolueno (2,33 ml, 2,33 mmoles) manteniendo la temperatura por debajo de 0°C . Se agita la solución roja a 0°C durante 2 h, se le añaden 5 ml de una solución saturada de cloruro amónico. Se extrae con acetato de etilo/agua, se seca con sulfato sódico y se concentra; se recoge el residuo (400 mg) en acetato de etilo, se adsorbe sobre 5 g de gel de sílice que se introduce en una columna de cromatografía flash prerrellenada de 20 g. Se eluye con un gradiente de acetato de etilo del 0% al 75% en heptano y se recogen las fracciones que contienen el producto deseado, obteniéndose 145 mg (38%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo viscoso, EM: m/e = 331,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

Paso 2: (RS)-1,5,5-trimetil-3-(5-(feniletinil)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona

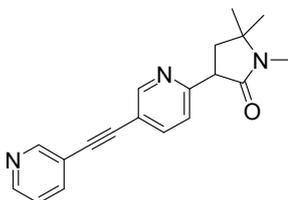
25

Se purga con argón una solución de (RS)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona (140 mg, 0,42 mmoles), etinilbenceno (65,0 mg, 69,9 μl , 0,64 mmoles), trietilamina (129 mg, 177 μl , 1,27 mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (17,9 mg, 25,4 μmoles) y trifenilfosfina (3,34 mg, 12,7 μmoles) en 4 ml de THF. Se añade el yoduro de cobre (I) (2,42 mg, 12,7 μmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 60°C durante 3 h. Se extrae con acetato de etilo/agua, se seca con sulfato sódico y se concentra; se recoge el residuo en acetato de etilo, se adsorbe en 3 g de gel de sílice que se introduce en una columna de cromatografía flash prerrellenada de 20 g. Se eluye con un gradiente de acetato de etilo del 0% al 65% en heptano y se recogen las fracciones que contienen el producto deseado, obteniéndose 103 mg (72%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo amorfo, EM: m/e = 305,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

30

Ejemplo 2

35 (RS)-1,5,5-trimetil-3-(5-(piridin-3-iletinil)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona

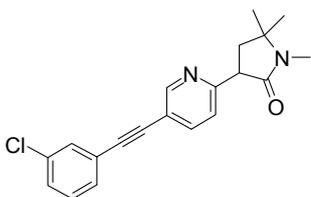


40

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo amorfo, EM: m/e = 306,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (RS)-3-(5-yodopiridin-2-il)-1,5,5-trimetil-pirrolidin-2-ona (ejemplo 1, paso 1) y 3-etinil-piridina.

Ejemplo 3

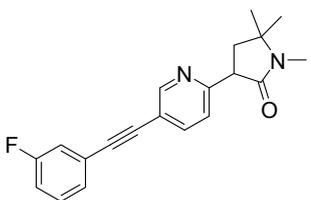
(RS)-3-(5-((3-clorofenil)etinil)piridin-2-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo viscoso, EM: m/e = 339,1, 341,1 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (RS)-3-(5-yodopiridin-2-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona (ejemplo 1, paso 1) y 3-etinil-3-cloro-benceno.

Ejemplo 4

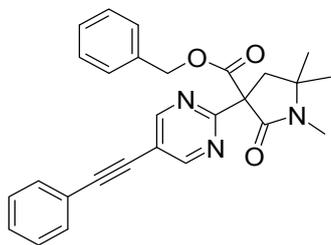
(RS)-3-(5-((3-fluorfenil)etinil)piridin-2-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona



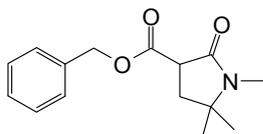
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo viscoso, EM: m/e = 323,3 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (RS)-3-(5-yodopiridin-2-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona (ejemplo 1, paso 1) y 1-etinil-3-fluor-benceno.

15 Ejemplo 5

(RS)-1,5,5-trimetil-2-oxo-3-(5-(feniletinil)pirimidin-2-il)pirrolidina-3-carboxilato de bencilo



Paso 1: (RS)-1,5,5-trimetil-2-oxo-pirrolidina-3-carboxilato de bencilo



20 En un matraz de tres bocas de 50 ml de capacidad, secado a la llama, se disuelven en atmósfera de argón 1,27 g (10,0 mmoles) de 5,5-dimetilpirrolidin-2-ona en 10 ml de THF seco. Se enfría a -75°C, se les añade por goteo una solución 2 M de diisopropilamida de litio en THF (10,5 ml, 10,5 mmoles) manteniendo la temperatura por debajo de -73°C. Se agita la solución a -75°C durante 1 h. Se añade por goteo a -75°C una solución de carbonato de dibencilo (2,72 g, 11,0 mmoles) en 5 ml de THF, se deja calentar a t.amb. y se agita durante 1 h. Se añaden a la mezcla reaccionante 5 ml de una solución saturada de cloruro amónico. Se extrae con acetato de etilo/agua, se seca con sulfato sódico y se concentra; se introduce el residuo en una columna de cromatografía flash prerrellenada de 50 g. Se eluye con un gradiente de acetato de etilo del 10% al 70% en heptano y se recogen las fracciones que contienen el producto deseado, obteniéndose 1,07 g (41%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo, EM: m/e = 262,2 (M+H⁺).

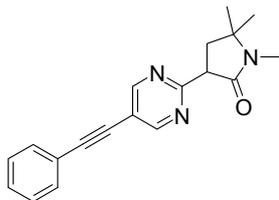
Paso 2: (RS)-1,5,5-trimetil-2-oxo-3-(5-(feniletinil)pirimidin-2-il)pirrolidina-3-carboxilato de bencilo

35 Se purga con argón y se enfría a 0°C una solución de (RS)-1,5,5-trimetil-2-oxopirrolidina-3-carboxilato de bencilo (206 mg, 787 μmoles) en 4 ml de DMF seca. Se le añade una suspensión de hidruro sódico al 60% (31,5 mg, 0,79 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 40 min, formándose una suspensión blanca. Se le

- añade la 2-cloro-5-(feniletinil)pirimidina (CAS: [1051388-40-9]) (130 mg, 606 μ moles), se agita la mezcla a 80°C durante 30 min y se le añade 1 ml de una solución saturada de cloruro amónico. Se extrae con acetato de etilo/agua, se seca con sulfato sódico y se concentra; se recoge el residuo (440 mg, aceite amarillo) en acetato de etilo, se adsorbe en 3 g de gel de sílice y se introduce en una columna de cromatografía flash prerrellenada de 20 g. Se eluye con un gradiente de acetato de etilo del 10% al 60% en heptano y se recogen las fracciones que contienen el producto deseado, obteniéndose 212 mg (80%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ceroso ligeramente amarillo, EM: m/e = 440,3 (M+H⁺).

Ejemplo 6

- 10 (RS)-1,5,5-trimetil-3-(5-(feniletinil)pirimidin-2-il)pirrolidin-2-ona

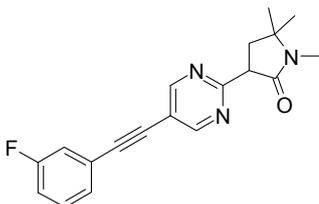


- 15 A una solución del (RS)-1,5,5-trimetil-2-oxo-3-(5-(feniletinil)pirimidin-2-il)pirrolidina-3-carboxilato de bencilo (ejemplo 5, paso 2) (205 mg, 0,47 μ moles) en 3 ml de etanol se le añade una solución 1N de hidróxido sódico (933 μ l, 0,94 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h, se neutraliza el pH por adición de HCl 1N y se evapora el disolvente con vacío. Se introduce el residuo (165 mg, aceite amarillo) en una columna de cromatografía flash prerrellenada de 20 g. Se eluye con un gradiente de acetato de etilo del 15% al 100% en heptano y se recogen las fracciones que contienen el producto deseado, obteniéndose 94 mg (66%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido cristalino ligeramente amarillo, EM: m/e = 306,2 (M+H⁺).

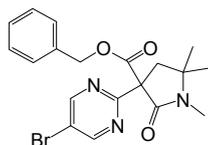
20

Ejemplo 7

- (RS)-3-(5-((3-fluorfenil)etinil)pirimidin-2-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona

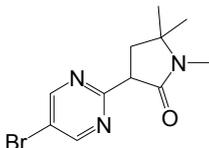


- 25 Paso 1: (RS)-3-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-1,5,5-trimetil-2-oxo-pirrolidina-3-carboxilato de bencilo



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro, EM: m/e = 420,1, 418,2 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 5, paso 2, a partir del (RS)-1,5,5-trimetil-2-oxopirrolidina-3-carboxilato de bencilo (ejemplo 5, paso 1) y 5-bromo-2-cloropirimidina.

- Paso 2: (RS)-3-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-1,5,5-trimetil-pirrolidin-2-ona



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido cristalino blanco, EM: m/e = 284,0, 286,0 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 6 a partir del (RS)-3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-1,5,5-trimetil-2-oxo-pirrolidina-3-carboxilato de bencilo.

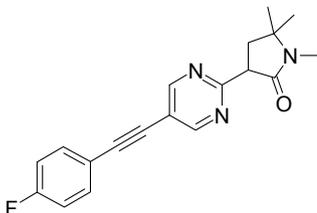
Paso 3: (RS)-3-(5-((3-fluorfenil)etnil)pirimidin-2-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido cristalino blanco, EM: m/e = 324,2 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (RS)-3-(5-yodopiridin-2-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona y 1-etnil-3-fluor-benceno.

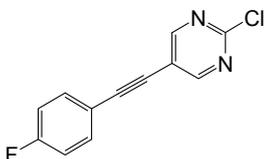
5

Ejemplo 8

(RS)-3-(5-((4-fluorfenil)etnil)pirimidin-2-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona



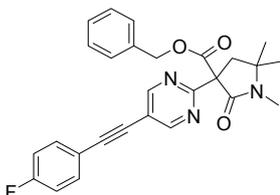
10 Paso 1: 2-cloro-5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidina



15 Se purga con argón una solución de 2-cloro-5-yodopirimidina (600 mg, 2,5 mmoles), 1-etnil-4-fluorbenceno (330 mg, 2,75 mmoles), trietilamina (556 mg, 761 µl, 5,49 mmoles) y cloruro de bis(trifenil-fosfina)paladio (II) (175 mg, 250 µmoles) en 7 ml de THF. Se le añade el yoduro de cobre (I) (23,8 mg, 125 µmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtra la solución oscura y se lavan los sólidos con THF. Se recoge el residuo en acetato de etilo, se adsorbe sobre 3 g de gel de sílice, que se introducen en una columna de cromatografía flash prerrellenada de 50 g. Se eluye con un gradiente de acetato de etilo del 0% al 20% en heptano y se recogen las fracciones que contienen el producto deseado, obteniéndose 505 mg (87%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido cristalino ligeramente amarillo, EM: m/e = 233,1, 235,1 (M+H⁺).

20

Paso 2: 3-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-1,5,5-trimetil-2-oxo-pirrolidina-3-carboxilato de bencilo



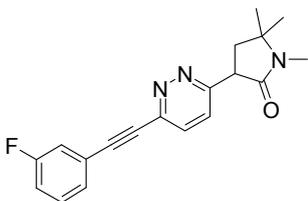
25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo, EM: m/e = 458,3 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 5, paso 2, a partir del (RS)-1,5,5-trimetil-2-oxo-pirrolidina-3-carboxilato de bencilo (ejemplo 5, paso 1) y 2-cloro-5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidina.

Paso 3: (RS)-3-(5-((4-fluorfenil)etnil)pirimidin-2-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona

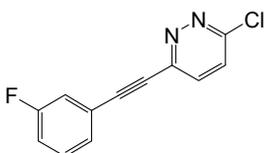
30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ceroso blanco, EM: m/e = 324,2 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 6 a partir del 3-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-1,5,5-tri-metil-2-oxo-pirrolidina-3-carboxilato de bencilo.

Ejemplo 9

35 (RS)-3-(6-((3-fluorfenil)etnil)piridazin-3-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona

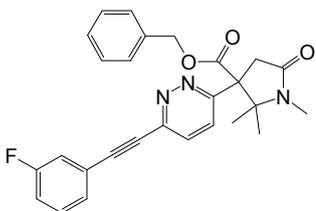


Paso 1: 3-cloro-6-(3-fluor-feniletinil)-piridazina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido cristalino ligeramente amarillo, EM: m/e = 233,1, 235,0 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 8, paso 1, a partir de la 3-cloro-6-yodo-piridazina y 1-etinil-3-fluorbenceno.

10 Paso 2: (RS)-3-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridazin-3-il]-1,5,5-trimetil-2-oxo-pirrolidina-3-carboxilato de bencilo



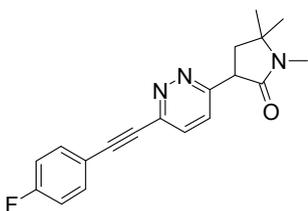
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de goma amarilla, EM: m/e = 458,3 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 5, paso 2, a partir del (RS)-1,5,5-trimetil-2-oxo-pirrolidina-3-carboxilato de bencilo (ejemplo 5, paso 1) y 3-cloro-6-(3-fluor-fenil-etinil)-piridazina.

Paso 3: (RS)-3-(6-((3-fluorfenil)etinil)piridazin-3-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona

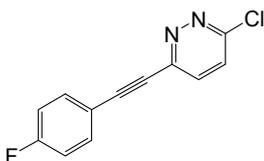
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro, EM: m/e = 324,2 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 6 a partir del (RS)-3-[6-(3-fluor-fenil-etinil)-piridazin-3-il]-1,5,5-trimetil-2-oxo-pirrolidina-3-carboxilato de bencilo.

Ejemplo 10

(RS)-3-(6-((4-fluorfenil)etinil)piridazin-3-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona

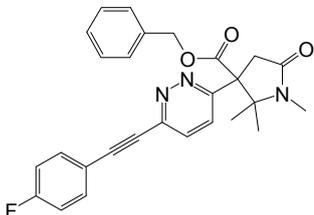


25 Paso 1: 3-cloro-6-(4-fluor-feniletinil)-piridazina



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido cristalino ligeramente amarillo, EM: m/e = 233,1, 235,1 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 8, paso 1, a partir de la 3-cloro-6-yodo-piridazina y 1-etinil-4-fluorbenceno.

5 Paso 2: (RS)-3-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridazin-3-il]-1,5,5-trimetil-2-oxo-pirrolidina-3-carboxilato de bencilo



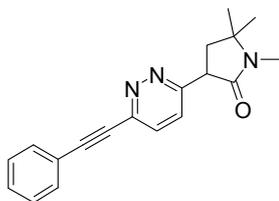
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo viscoso, EM: m/e = 458,3 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 5, paso 2, a partir del (RS)-1,5,5-trimetil-2-oxo-pirrolidina-3-carboxilato de bencilo (ejemplo 5, paso 1) y 3-cloro-6-(4-fluor-feniletinil)-piridazina.

Paso 3: (RS)-3-(6-((3-fluorfenil)etinil)piridazin-3-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona

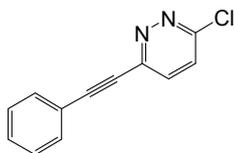
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro, EM: m/e = 324,2 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 6 a partir del (RS)-3-[6-(4-fluor-fenil-etinil)-piridazin-3-il]-1,5,5-trimetil-2-oxo-pirrolidina-3-carboxilato de bencilo.

Ejemplo 11

(RS)-3-(6-(feniletinil)piridazin-3-il)-1,5,5-trimetil-pirrolidin-2-ona

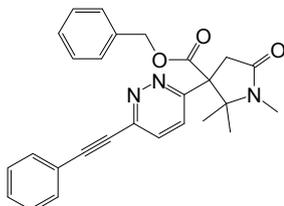


20 Paso 1: 3-cloro-6-(feniletinil)-piridazina



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido cristalino ligeramente amarillo, EM: m/e = 215,2, 217,2 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 8, paso 1, a partir de la 3-cloro-6-yodopiridazina y 1-etinil-benceno.

Paso 2: (RS)-3-[6-(feniletinil)-piridazin-3-il]-1,5,5-trimetil-2-oxo-pirrolidina-3-carboxilato de bencilo

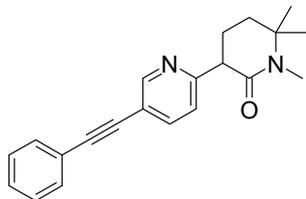


30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo, EM: m/e = 440,2 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 5, paso 2, a partir del (RS)-1,5,5-trimetil-2-oxo-pirrolidina-3-carboxilato de bencilo (ejemplo 5, paso 1) y 3-cloro-6-(feniletinil)-piridazina.

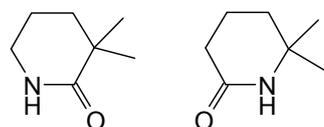
35 Paso 3: (RS)-3-(6-(feniletinil)piridazin-3-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ceroso amarillo, EM: $m/e = 306,3 (M+H^+)$, aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 6 a partir del (RS)-3-[6-(feniletinil)-piridazin-3-il]-1,5,5-trimetil-2-oxo-pirrolidina-3-carboxilato de bencilo.

5 Ejemplo 12
(RS)-1,6,6-trimetil-3-(5-(feniletinil)piridin-2-il)-piperidin-2-ona



Paso 1: mezcla 3:1 de 6,6-dimetil-piperidin-2-ona y 3,3-dimetil-piperidin-2-ona:



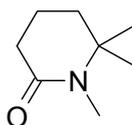
10

A 9,97 g (88,9 mmoles) de la 2,2,-dimetilciclopentanona se le añaden con agitación 70 ml de ácido fórmico del 98%. A esta solución transparente se le añaden en porciones 15,1 g (133 mmoles) del ácido hidroxilamina-O-sulfónico, manteniendo la temperatura entre 15-20°C con un baño de hielo. Se agita durante 5 min, con lo cual la suspensión blanca se convierte en una solución transparente. Se calienta la mezcla a reflujo (100°C) durante 4 h y se deja enfriar durante una noche. Se concentra con vacío la solución amarilla resultante. Se recoge el residuo resinoso de color ligeramente anaranjado en 30 ml de agua, 40 ml de una solución 1N de hidróxido sódico y 100 ml de cloroformo y se agita vigorosamente hasta completar la disolución. Se ajusta el pH de la fase acuosa a 8 por adición de una solución de NaOH al 25%. Se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa cinco veces con 30 ml de cloroformo. Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con 10 ml de agua. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran con vacío, obteniéndose 9,9 g de un semisólido ligeramente anaranjado, que se purifica por cromatografía a través de gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 9:1). Se recogen las fracciones que contienen los dos isómeros, obteniéndose 4,72 g (41,8%) de un sólido blanco, que se emplea directamente en el paso siguiente.

15

20

25 Paso 2: 1,6,6-trimetil-piperidin-2-ona

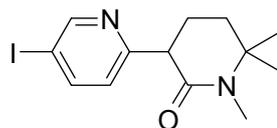


A una solución de una mezcla 3:1 de 3,3-dimetil-piperidin-2-ona y 6,6-dimetilpiperidin-2-ona (4,72 g, 37,1 mmoles) en 60 ml de THF se le añade una suspensión de hidruro sódico al 60 % (1,93 g, 48,2 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante gris a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se le añade el yoduro de metilo (3,02 ml, 48,2 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se añade agua a la mezcla reaccionante y se separa con acetato de etilo/agua. Se cromatografía el aceite anaranjado a través de una columna prerrellenada de 70 g gel de sílice, se eluye con un gradiente de acetato de etilo del 50% al 100% en heptano, se recogen las fracciones que contienen el producto deseado, obteniéndose 2,46 g (47%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo; y 0,91 g (17%) de la 1,3,3-trimetil-piperidin-2-ona isómera en forma de aceite amarillo.

30

35

Paso 2: (RS)-5-yodo-1',6',6'-trimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona

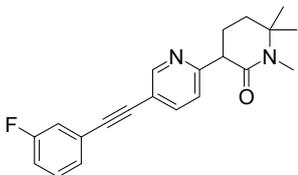


40

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro, EM: m/e = 345,1 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir de la 1,6,6-trimetil-piperidin-2-ona y 2-fluor-5-yodopiridina.

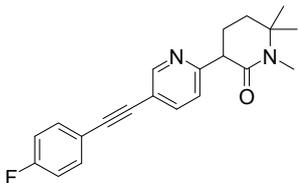
- 5 Paso 3: 5 (RS)-1,6,6-trimetil-3-(5-(feniletinil)-piridin-2-il)piperidin-2-ona
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo, EM: m/e = 319,2 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (RS)-5-yodo-1',6',6'-trimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona y 3-etinil-piridina.

- 10 Ejemplo 13
(RS)-3-(5-((3-fluorfenil)etinil)piridin-2-il)-1,6,6-trimetilpiperidin-2-ona



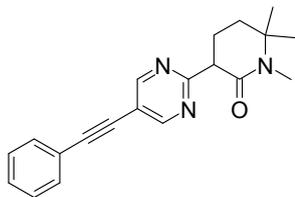
- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo, EM: m/e = 337,2 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (RS)-5-yodo-1',6',6'-trimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona y 1-etinil-3-fluor-benceno.

- Ejemplo 14
(RS)-3-(5-((4-fluorfenil)etinil)piridin-2-il)-1,6,6-trimetilpiperidin-2-ona

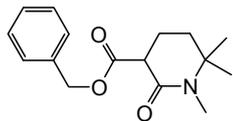


- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ceroso ligeramente amarillo, EM: m/e = 337,2 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (RS)-5-yodo-1',6',6'-trimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,3']bipiridinil-2'-ona y 1-etinil-4-fluor-benceno.

- 25 Ejemplo 15
(RS)-1,6,6-trimetil-3-(5-(feniletinil)pirimidin-2-il)-piperidin-2-ona

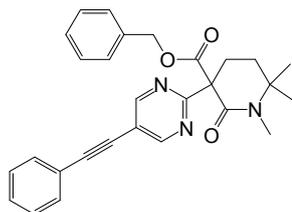


- 30 Paso 1: (RS)-1,6,6-trimetil-2-oxo-piperidina-3-carboxilato de bencilo



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo, aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 5, paso 1, a partir de la 1,6,6-trimetil-piperidin-2-ona y carbonato de dibencilo.

- Paso 2: (RS)-1,6,6-trimetil-2-oxo-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-piperidina-3-carboxilato de bencilo



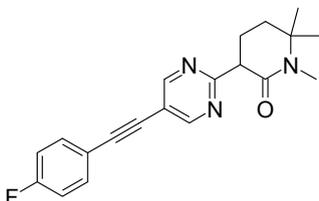
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 5, paso 2, a partir del (RS)-1,6,6-trimetil-2-oxo-piperidina-3-carboxilato de bencilo y 2-cloro-5-(feniletinil)pirimidina (CAS: [1051388-40-9]).

Paso 3: (RS)-1,6,6-trimetil-3-(5-(feniletinil)-pirimidin-2-il)piperidin-2-ona

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 320,2 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 6 a partir del (RS)-1,6,6-trimetil-2-oxo-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-piperidina-3-carboxilato de bencilo.

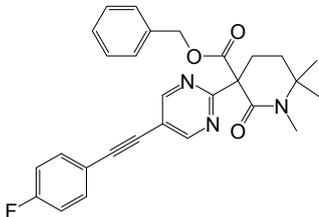
Ejemplo 16

(RS)-3-(5-((4-fluorfenil)etinil)pirimidin-2-il)-1,6,6-trimetilpiperidin-2-ona



15

Paso 1: (RS)-1,6,6-trimetil-2-oxo-3-(5-((4-fluorfenil)etinil)-pirimidin-2-il)-piperidina-3-carboxilato de bencilo



20

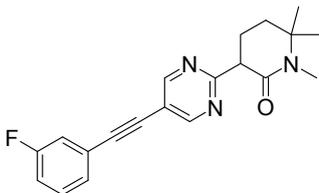
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado, aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 5, paso 2, a partir del (RS)-1,6,6-trimetil-2-oxo-piperidina-3-carboxilato de bencilo y 2-cloro-5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidina (ejemplo 8, paso 1).

Paso 2: (RS)-3-(5-((4-fluorfenil)etinil)pirimidin-2-il)-1,6,6-trimetilpiperidin-2-ona

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate, EM: m/e = 338,2 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 6 a partir del (RS)-1,6,6-trimetil-2-oxo-3-(5-((4-fluorfenil)etinil)-pirimidin-2-il)-piperidina-3-carboxilato de bencilo.

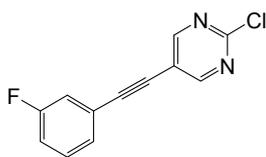
Ejemplo 17

(RS)-3-(5-((3-fluorfenil)etinil)pirimidin-2-il)-1,6,6-trimetilpiperidin-2-ona



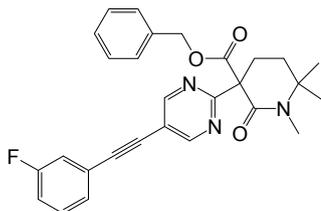
30

Paso 1: 2-cloro-5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 233,0, 234,9 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 8, paso 1, a partir de la 2-cloro-5-yodopirimidina y 1-etinil-3-fluor-benceno.

Paso 2: (RS)-1,6,6-trimetil-2-oxo-3-(5-((3-fluorfenil)-etinil)-pirimidin-2-il)-piperidina-3-carboxilato de bencilo



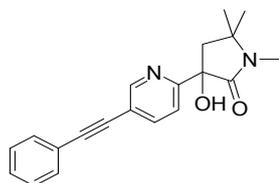
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 5, paso 2, a partir del (RS)-1,6,6-tri-metil-2-oxo-piperidina-3-carboxilato de bencilo y 2-cloro-5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidina (ejemplo 8, paso 1).

Paso 3: (RS)-3-(5-((4-fluorfenil)etinil)pirimidin-2-il)-1,6,6-trimetilpiperidin-2-ona

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM: m/e = 338,2 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 6 a partir del (RS)-1,6,6-trimetil-2-oxo-3-(5-((3-fluorfenil)-etinil)-pirimidin-2-il)-piperidina-3-carboxilato de bencilo.

Ejemplo 18

- 20 (RS)-3-hidroxi-1,5,5-trimetil-3-(5-(feniletinil)-piridin-2-il)pirrolidin-2-ona

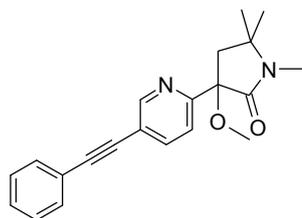


Se obtiene el compuesto epigrafiado como producto secundario de la síntesis del compuesto del ejemplo 1 en forma de aceite ligeramente marrón, EM: m/e = 321,2 (M+H⁺).

25

Ejemplo 19

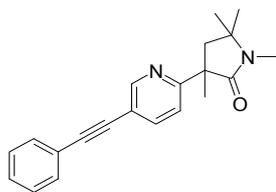
(RS)-3-metoxi-1,5,5-trimetil-3-(5-(feniletinil)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona



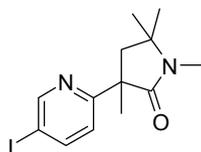
- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo, EM: m/e = 335,2 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 12, paso 2, a partir de la (RS)-3-hidroxi-1,5,5-trimetil-3-(5-(feniletinil)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona (ejemplo 18) y el yodometano.

Ejemplo 20

- 35 (RS)-1,3,5,5-tetrametil-3-(5-(feniletinil)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona

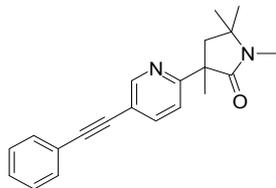


Paso 1: (RS)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-1,3,5,5-tetra-metil-pirrolidin-2-ona



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: $m/e = 345,0 (M+H^+)$, aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 12, paso 2, a partir de la (RS)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-1,5,5-trimetil-pirrolidin-2-ona (ejemplo 1, paso 1) y el yodometano.

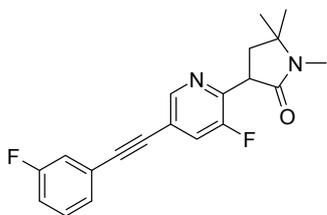
10 Paso 2: (RS)-1,3,5,5-tetrametil-3-(5-(feniletinil)-piridin-2-il)pirrolidin-2-ona



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón, EM: $m/e = 319,1 (M+H^+)$, aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (RS)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-1,3,5,5-tetrametil-pirrolidin-2-ona (ejemplo 20, paso 1) y fenilacetileno.

Ejemplo 21

(RS)-3-(3-fluor-5-((3-fluorfenil)etnil)piridin-2-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona

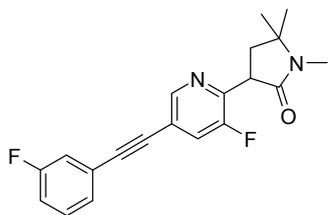


20 Paso 1: (RS)-3-(3-fluor-5-yodo-piridin-2-il)-1,5,5-tri-metil-pirrolidin-2-ona



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM: $m/e = 349,0 (M+H^+)$, aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir de la 2,3-difluor-5-yodopiridina y 1,5,5-trimetil-pirrolidin-2-ona.

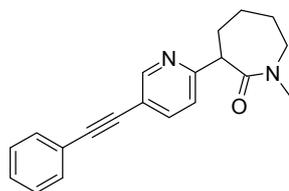
Paso 2: (RS)-3-(3-fluor-5-((3-fluorfenil)etnil)-piridin-2-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón, EM: $m/e = 319,1$ ($M+H^+$), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (RS)-3-(3-fluor-5-yodo-piridin-2-il)-1,5,5-trimetil-pirrolidin-2-ona (ejemplo 21, paso 1) y 1-etinil-3-fluorbenceno.

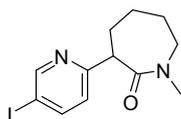
Ejemplo 22

(RS)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-azepan-2-ona



10

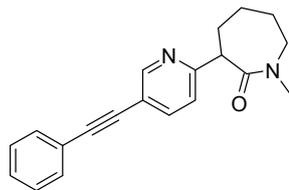
Paso 1: (RS)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-1-metil-azepan-2-ona



15

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 331,0$ ($M+H^+$), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir de la 2-fluor-5-yodopiridina y 1-metil-azepan-2-ona.

Paso 2: (RS)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-azepan-2-ona



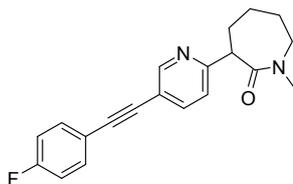
20

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado, EM: $m/e = 305,1$ ($M+H^+$), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (RS)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-1-metil-azepan-2-ona (ejemplo 22, paso 1) y fenilacetileno.

25

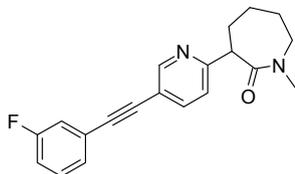
Ejemplo 23

(RS)-3-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-azepan-2-ona



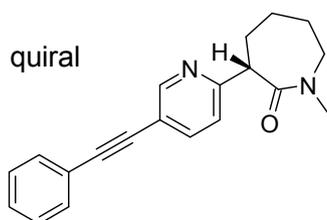
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 323,1 (M+H^+)$, aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (RS)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-1-metil-azepan-2-ona (ejemplo 22, paso 1) y 1-etinil-4-fluor-benceno.

- 5 Ejemplo 24
(RS)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-azepan-2-ona

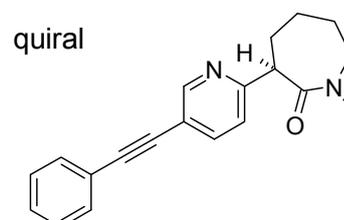


- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM: $m/e = 323,1 (M+H^+)$, aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (RS)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-1-metil-azepan-2-ona (ejemplo 22, paso 1) y 1-etinil-3-fluor-benceno.

- 15 Ejemplo 25
(S o R)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-azepan-2-ona

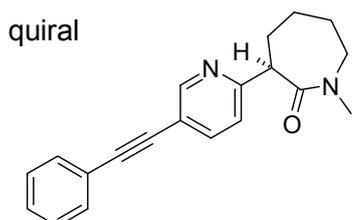


o

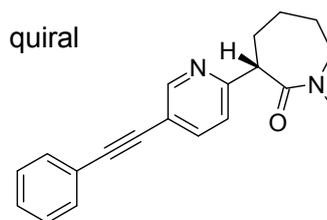


- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, aceite ligeramente amarillo, EM: $m/e = 305,1 (M+H^+)$, por separación de la (RS)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-azepan-2-ona (ejemplo 22) empleando una columna quiral (Reprosil Chiral NR con heptano:etanol = 60:40 como disolvente).

- Ejemplo 26
(R o S)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-azepan-2-ona

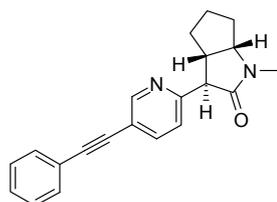


o

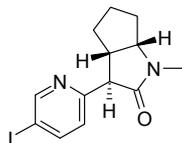


- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, aceite ligeramente amarillo, EM: $m/e = 305,1 (M+H^+)$, por separación de la (RS)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-azepan-2-ona (ejemplo 22) empleando una columna quiral (Reprosil Chiral NR con heptano:etanol = 60:40 como disolvente).

- 30 Ejemplo 27
(3RS,3aSR,6aSR)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona

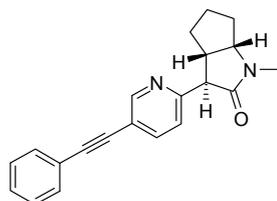


Paso 1: (3RS,3aSR,6aSR)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-1-metil-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona



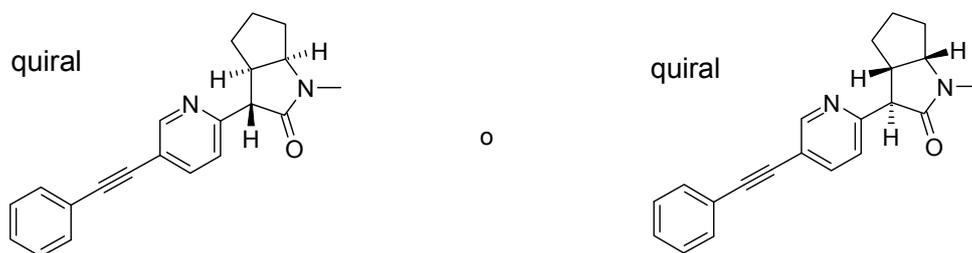
- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM: m/e = 342,9 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir de la 2-fluor-5-yodopiridina y cis-1-metil-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona (CAS 169688-72-6).

Paso 2: (3RS,3aSR,6aSR)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón, EM: m/e = 317,1 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (3RS,3aSR,6aSR)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-1-metil-hexa-hidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona (ejemplo 27, paso 1) y fenil-acetileno.

- 15 Ejemplo 28
(3R,3aS,6aS) o (3S,3aR,6aR)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona



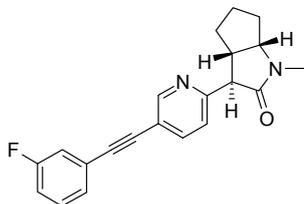
- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, aceite ligeramente amarillo, EM: m/e = 317,1 (M+H⁺), por separación de la (3RS,3aSR,6aSR)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexa-hidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona (ejemplo 27) empleando una columna quiral (Chiralpak AD con heptano:isopropanol = 60:40 como disolvente).

Ejemplo 29
(3RS,3aSR,6aSR)-3-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona

- 25
-
- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón, EM: m/e = 335,1 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (3RS,3aSR,6aSR)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-1-metil-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona (ejemplo 27, paso 1) y 1-etinil-4-fluor-benceno.

Ejemplo 30

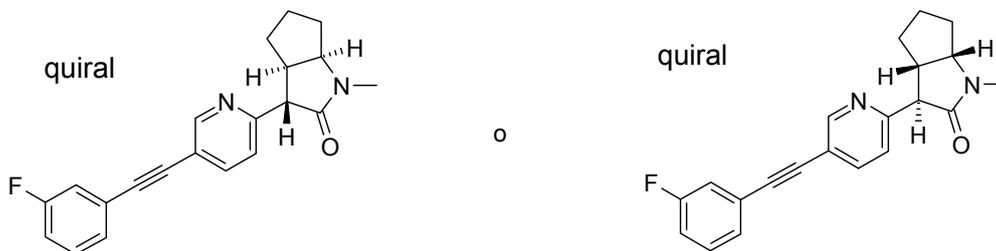
(3RS,3aSR,6aSR)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón, EM: m/e = 335,1 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (3RS,3aSR,6aSR)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-1-metil-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona (ejemplo 27, paso 1) y 1-etinil-3-fluor-benceno.

Ejemplo 31

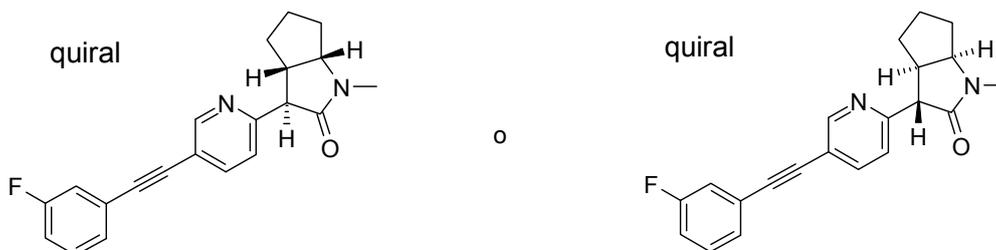
- 10 (3R,3aS,6aS) o (3S,3aR,6aR)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, aceite ligeramente amarillo, EM: m/e = 335,1 (M+H⁺), por separación de la (3RS,3aSR,6aSR)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona (ejemplo 30) empleando una columna quiral (Reprosil Chiral NR con heptano:etanol = 60:40 como disolvente).

Ejemplo 32

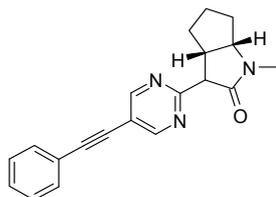
(3S,3aR,6aR) o (3R,3aS,6aS)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, aceite ligeramente amarillo, EM: m/e = 335,1 (M+H⁺), por separación de la (3RS,3aSR,6aSR)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona (ejemplo 30) empleando una columna quiral (Reprosil Chiral NR con heptano:etanol = 60:40 como disolvente).

Ejemplo 33

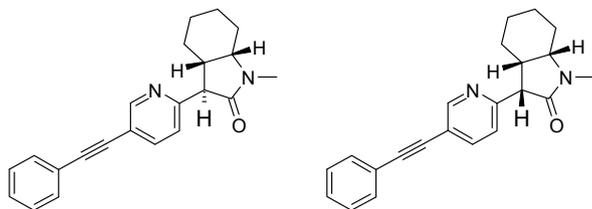
(3RS,3aSR,6aSR)-1-metil-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona



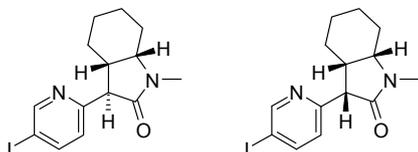
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: $m/e = 318,1 (M+H^+)$, aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 5 y ejemplo 6, a partir de la *cis*-1-metil-hexahidro-ciclopenta[*b*]pirrol-2-ona (CAS 169688-72-6) en lugar de la 5,5-dimetilpirrolidin-2-ona.

5 Ejemplos 34 y 35

(3*RS*,6*SR*,7*SR*)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-indol-2-ona y (3*SR*,6*SR*,7*SR*)-1-metil-3-(5-fenil-etinil-piridin-2-il)-octahidro-indol-2-ona



10 Paso 1: mezcla 7:1 de (3*RS*,5*SR*,6*SR*)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-1-metil-octahidro-indol-2-ona y (3*SR*,5*SR*,6*SR*)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-1-metil-octahidro-indol-2-ona



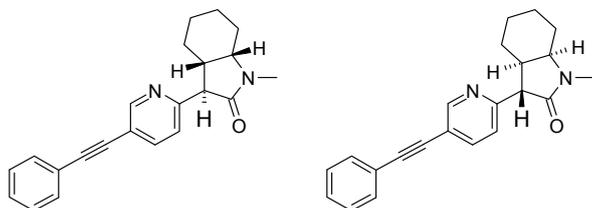
15 Se obtiene la mezcla de compuestos epigrafiados en forma de sólido amarillo, EM: $m/e = 357,1 (M+H^+)$, aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir de la 2-fluor-5-yodopiridina y de la *cis*-octahidro-1-metil-2H-indol-2-ona racémica (CAS 116725-60-1).

Paso 2: (3*RS*,6*SR*,7*SR*)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-indol-2-ona y (3*SR*,6*SR*,7*SR*)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-indol-2-ona

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, la (3*RS*,6*SR*,7*SR*)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-indol-2-ona (147 mg, isómero principal, aducto *exo*) en forma de sólido ligeramente marrón, EM: $m/e = 331,2 (M+H^+)$, y se obtiene el isómero menor, la (3*SR*,6*SR*,7*SR*)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-indol-2-ona (22 mg), en forma de goma marrón, EM: $m/e = 331,2 (M+H^+)$, aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de una mezcla 7:1 de la (3*RS*,6*SR*,7*SR*)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-1-metil-octahidro-indol-2-ona y la (3*SR*,6*SR*,7*SR*)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-1-metil-octahidro-indol-2-ona (ejemplo 34, paso 1) y fenilacetileno.

Ejemplo 36 y 37

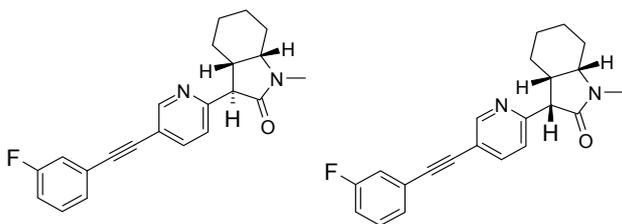
(3*R*,6*S*,7*S*)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-indol-2-ona y (3*S*,6*R*,7*R*)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-indol-2-ona



30 Se obtienen la (3*R*,6*S*,7*S*)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-indol-2-ona (56 mg, goma incolora), EM: $m/e = 331,2 (M+H^+)$, y la (3*S*,6*R*,7*R*)-1-metil-3-(5-fenil-etinil-piridin-2-il)-octahidro-indol-2-ona, (62 mg, goma ligeramente amarilla), EM: $m/e = 331,2 (M+H^+)$, por separación de la (3*RS*,3*aSR*,7*aSR*)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-indol-2-ona racémica (ejemplo 34) empleando una columna quiral (Reprosil Chiral NR con heptano:etanol = 80:20 como disolvente).

Ejemplos 38 y 39

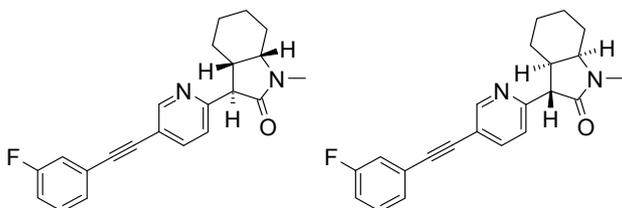
40 (3*RS*,6*SR*,7*SR*)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-octahidro-indol-2-ona y (3*SR*,6*SR*,7*SR*)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-octahidro-indol-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado, la (3RS,6SR,7SR)-3-[5-(3-fluor-phenylethynyl)-pyridin-2-yl]-1-metil-octahidro-indol-2-ona (187 mg, isómero principal, aducto exo) en forma de aceite amarillo, EM: m/e = 349,3 (M+H⁺), y se obtiene el isómero menor, la (3SR,6SR,7SR)-3-[5-(3-fluor-phenylethynyl)-pyridin-2-yl]-1-metil-octahidro-indol-2-ona (25 mg) en forma de goma ligeramente marrón, EM: m/e = 349,3 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 34 y 35, paso 2, a partir de la una mezcla 7:1 de la (3RS,3aSR,7aSR)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-1-metil-octahidro-indol-2-ona y la (3SR,3aSR,7aSR)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-1-metil-octahidro-indol-2-ona (ejemplo 34, paso 1) y el 3-fluorfenilacetileno.

Ejemplo 40 y 41

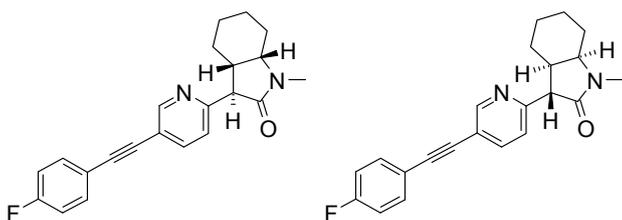
(3R,6S,7S)-3-[5-(3-fluor-phenylethynyl)-pyridin-2-yl]-1-metil-octahidro-indol-2-ona y (3S,6R,7R)-3-[5-(3-fluor-phenylethynyl)-pyridin-2-yl]-1-metil-octahidro-indol-2-ona



Se obtienen la (3R,6S,7S)-3-[5-(3-fluor-phenylethynyl)-pyridin-2-yl]-1-metil-octahidro-indol-2-ona (66 mg, goma incolora), EM: m/e = 349,3 (M+H⁺), y la (3S,6R,7R)-3-[5-(3-fluor-phenylethynyl)-pyridin-2-yl]-1-metil-octahidro-indol-2-ona (63 mg, goma incolora), EM: m/e = 349,3 (M+H⁺), por separación de la (3RS,6SR,7SR)-3-[5-(3-fluor-phenylethynyl)-pyridin-2-yl]-1-metil-octahidro-indol-2-ona racémica (ejemplo 38) empleando una columna quiral (Reprosil Chiral NR con heptano:etanol = 60:40 como disolvente).

Ejemplo 42 y 43

(3R,6S,7S)-3-[5-(4-fluor-phenylethynyl)-pyridin-2-yl]-1-metil-octahidro-indol-2-ona y (3S,6R,7R)-3-[5-(4-fluor-phenylethynyl)-pyridin-2-yl]-1-metil-octahidro-indol-2-ona



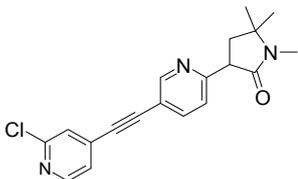
Paso 1: (3RS,6SR,7SR)-3-[5-(4-fluor-phenylethynyl)-pyridin-2-yl]-1-metil-octahidro-indol-2-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado, la (3RS,6SR,7SR)-3-[5-(4-fluor-phenylethynyl)-pyridin-2-yl]-1-metil-octahidro-indol-2-ona racémica (189 mg, isómero principal, aducto exo) en forma de aceite ligeramente marrón, EM: m/e = 349,3 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 34, paso 2, a partir de la una mezcla 7:1 de la (3RS,3aSR,7aSR)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-1-metil-octahidro-indol-2-ona y la (3SR,3aSR,7aSR)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-1-metil-octahidro-indol-2-ona (ejemplo 34, paso 1) y 4-fluorfenilacetileno. No se aísla el isómero menor.

Se obtienen la (3R,6S,7S)-3-[5-(4-fluor-phenylethynyl)-pyridin-2-yl]-1-metil-octahidro-indol-2-ona (78 mg, goma ligeramente amarilla), EM: m/e = 349,3 (M+H⁺), y la (3S,6R,7R)-3-[5-(4-fluor-phenylethynyl)-pyridin-2-yl]-1-metil-octahidro-indol-2-ona (75 mg, goma ligeramente amarilla), EM: m/e = 349,3 (M+H⁺), por separación de la (3RS,6SR,7SR)-3-[5-(4-fluor-phenylethynyl)-pyridin-2-yl]-1-metil-octahidro-indol-2-ona racémica (ejemplo 42) empleando una columna quiral (Reprosil Chiral NR con heptano:etanol = 60:40 como disolvente).

Ejemplo 44

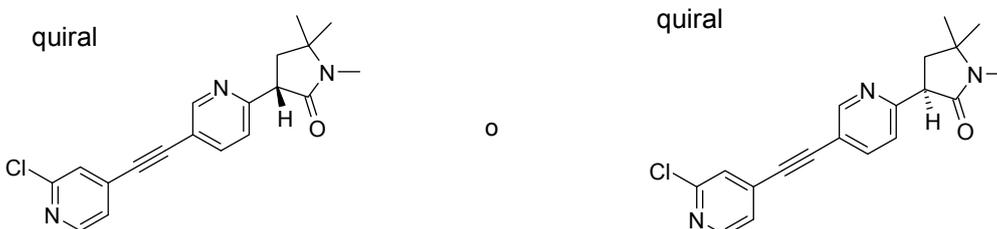
(RS)-3-[5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirrolidin-2-ona



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo, EM: m/e = 340,3/342,4 (M+H⁺), aplicando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (RS)-3-(5-yodopiridin-2-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona (ejemplo 1, paso 1) y 2-cloro-4-etinil-piridina (CAS 945717-09-9).

Ejemplo 45

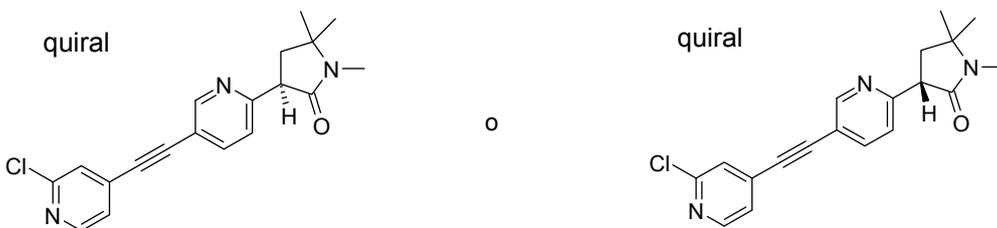
- 10 (S) o (R)-3-[5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirrolidin-2-ona



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido amarillo, EM: m/e = 340,4/342,4 (M+H⁺), por separación de la (RS)-3-[5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirrolidin-2-ona (ejemplo 44) empleando una columna quiral (Chiralpak AD con heptano:isopropanol = 60:40 como disolvente).

Ejemplo 46

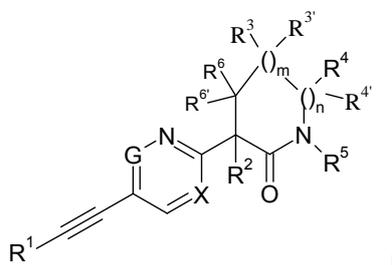
(R) o (S)-3-[5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirrolidin-2-ona



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 340,4/342,4 (M+H⁺), por separación de la (RS)-3-[5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirrolidin-2-ona (ejemplo 44) empleando una columna quiral (Chiralpak AD con heptano:isopropanol = 60:40 como disolvente).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



5 en la que:

X es N o C-R, dicho R es hidrógeno o halógeno;

G es N o CH;

con la condición de que como máximo uno de G o X pueda ser nitrógeno;

R¹ es fenilo o piridinilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno;

10 R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ o C(O)O-bencilo;

R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}, R⁶, R^{6'} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

o R⁶ y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo cicloalquilo C₄₋₆, si m es el número 0 y n es el número 1 ó 2;

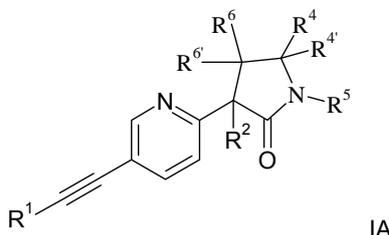
R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

15 n es el número 0, 1 ó 2;

m es el número 0 ó 1; con la condición de que n y m no sean simultáneamente el número 0;

o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, a una mezcla racémica, o a su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo.

20 2. Un compuesto de la fórmula IA según la reivindicación 1,



en la que:

R¹ es fenilo o piridinilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ o C(O)O-bencilo;

25 R⁴, R^{4'}, R⁶, R^{6'} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

o R⁶ y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo cicloalquilo C₄₋₆;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo.

30

3. Un compuesto de la fórmula IA según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, dichos compuestos son:

(RS)-1,5,5-trimetil-3-(5-(feniletinil)piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona

(RS)-1,5,5-trimetil-3-(5-(piridin-3-iletinil)piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona

(RS)-3-(5-((3-clorofenil)etinil)piridin-2-il)-1,5,5-trimetil-pirrolidin-2-ona

35 (RS)-3-(5-((3-fluorfenil)etinil)piridin-2-il)-1,5,5-trimetil-pirrolidin-2-ona

(RS)-3-hidroxi-1,5,5-trimetil-3-(5-(feniletinil)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona

(RS)-3-metoxi-1,5,5-trimetil-3-(5-(feniletinil)piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona

(RS)-1,3,5,5-tetrametil-3-(5-(feniletinil)piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona

(3RS,3aSR,6aSR)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexa-hidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona

40 (3R,3aS,6aS) o (3S,3aR,6aR)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona

(3RS,3aSR,6aSR)-3-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona

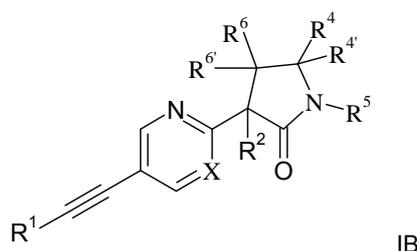
(3RS,3aSR,6aSR)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona

(3R,3aS,6aS) o (3S,3aR,6aR)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona

(3S,3aR,6aR) o (3R,3aS,6aS)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona

(3RS,6SR,7SR)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octa-hidro-indol-2-ona (3SR,6SR,7SR)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-indol-2-ona
 (3R,6S,7S)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-indol-2-ona
 (3S,6R,7R)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-indol-2-ona
 5 (3RS,6SR,7SR)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-octahidro-indol-2-ona
 (3SR,6SR,7SR)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-octahidro-indol-2-ona
 (3R,6S,7S)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-octahidro-indol-2-ona
 (3S,6R,7R)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-octahidro-indol-2-ona
 (3R,6S,7S)-3-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-octahidro-indol-2-ona
 10 (3S,6R,7R)-3-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-octahidro-indol-2-ona
 (RS)-3-[5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirrolidin-2-ona
 (S) o (R)-3-[5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirrolidin-2-ona y
 (R) o (S)-3-[5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirrolidin-2-ona.

15 4. Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 1



en la que:

X es N o C-R, dicho R es halógeno;

R¹ es fenilo o piridinilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno;

20 R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ o C(O)O-bencilo;

R⁴, R^{4'}, R⁶, R^{6'} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

o R⁶ y R^{4'} junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo cicloalquilo C₄₋₆;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

25 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo.

5. Un compuesto de la fórmula IB según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 4, dichos compuestos son:

(RS)-1,5,5-trimetil-2-oxo-3-(5-(feniletinil)pirimidin-2-il)-pirrolidina-3-carboxilato de bencilo

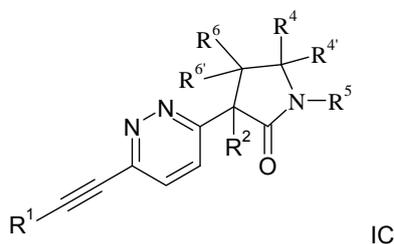
(RS)-1,5,5-trimetil-3-(5-(feniletinil)pirimidin-2-il)-pirrolidin-2-ona

30 (RS)-3-(5-((3-fluorfenil)etinil)pirimidin-2-il)-1,5,5-tri-metilpirrolidin-2-ona

(RS)-3-(5-((4-fluorfenil)etinil)pirimidin-2-il)-1,5,5-tri-metilpirrolidin-2-ona y

(3RS,3aSR,6aSR)-1-metil-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-ona.

6. Un compuesto de la fórmula IC según la reivindicación 1



35

en la que:

R¹ es fenilo o piridinilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ o C(O)O-bencilo;

R⁴, R^{4'}, R⁶, R^{6'} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

40 o R⁶ y R^{4'} junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo cicloalquilo C₄₋₆;

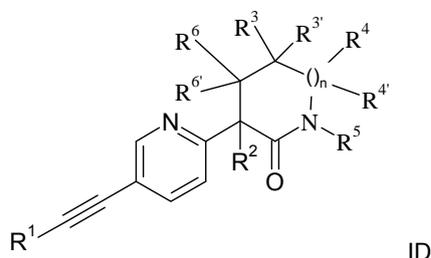
R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo.

45 7. Un compuesto de la fórmula IC según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 6, dichos compuestos son:

(RS)-3-(6-((3-fluorfenil)etnil)piridazin-3-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona
 (RS)-3-(6-((4-fluorfenil)etnil)piridazin-3-il)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona y
 (RS)-3-(6-(feniletinil)piridazin-3-il)-1,5,5-trimetil-pirrolidin-2-ona.

5 8. Un compuesto de la fórmula ID según la reivindicación 1



en la que:

R¹ es fenilo o piridinilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ o C(O)O-bencilo;

10 R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}, R⁶, R^{6'} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

n es el número 1 ó 2;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo.

15

9. Un compuesto de la fórmula ID según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 8, dichos compuestos son:

(RS)-1,6,6-trimetil-3-(5-(feniletinil)piridin-2-il)piperidin-2-ona

(RS)-3-(5-((3-fluorfenil)etnil)piridin-2-il)-1,6,6-trimetil-piperidin-2-ona

(RS)-3-(5-((4-fluorfenil)etnil)piridin-2-il)-1,6,6-trimetil-piperidin-2-ona

20

(RS)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-azepan-2-ona

(RS)-3-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-azepan-2-ona

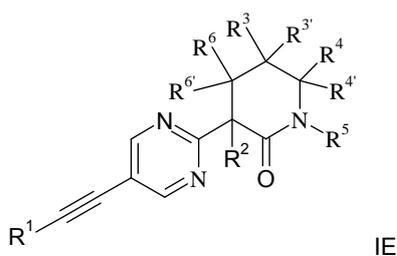
(RS)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1-metil-azepan-2-ona

(S o R)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-azepan-2-ona y

(R o S)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-azepan-2-ona.

25

10. Un compuesto de la fórmula IE según la reivindicación 1



en la que:

R¹ es fenilo o piridinilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno;

30 R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ o C(O)O-bencilo;

R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}, R⁶, R^{6'} con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero de los mismos.

35

11. Un compuesto de la fórmula IE según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 10, dichos compuestos son:

(RS)-1,6,6-trimetil-3-(5-(feniletinil)pirimidin-2-il)-piperidin-2-ona

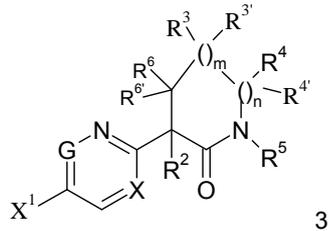
(RS)-3-(5-((4-fluorfenil)etnil)pirimidin-2-il)-1,6,6-tri-metilpiperidin-2-ona y

(RS)-3-(5-((3-fluorfenil)etnil)pirimidin-2-il)-1,6,6-tri-metilpiperidin-2-ona.

40

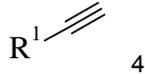
12. Un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula I descrita en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11, que consta de las variantes siguientes:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



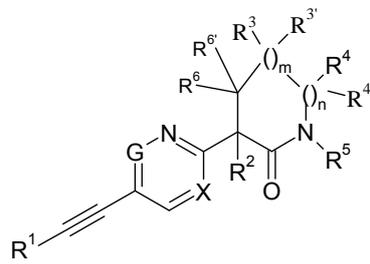
3

en la que X¹ es halógeno,
con un compuesto de la fórmula



4

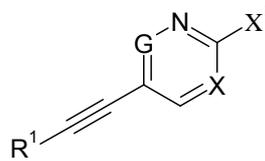
5 para formar un compuesto de la fórmula



I

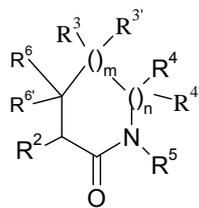
en la que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1 o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



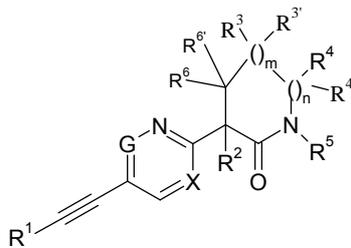
5

10 en la que X¹ es halógeno,
con un compuesto de la fórmula



2

para formar un compuesto de la fórmula



I

15 en la que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1–11 para el uso de sustancia terapéuticamente activa.
14. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1–11 y un vehículo terapéuticamente activo.
15. El uso de un compuesto reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la esquizofrenia o de enfermedades cognitivas.
16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1–11 para el tratamiento de la esquizofrenia o de enfermedades cognitivas.