

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 796**

51 Int. Cl.:

**C07D 237/22** (2006.01)

**C07D 239/42** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61K 31/50** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2012 E 12772100 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2763969**

54 Título: **Derivados de etinilo como moduladores del receptor de glutamato metabotrópico**

30 Prioridad:

**07.10.2011 EP 11184257**

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

**20.01.2016**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)**

**Grenzacherstrasse 124**

**4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**JAESCHKE, GEORG;**

**LINDEMANN, LOTHAR;**

**RICCI, ANTONIO;**

**RUEHER, DANIEL;**

**STADLER, HEINZ y**

**VIEIRA, ERIC**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

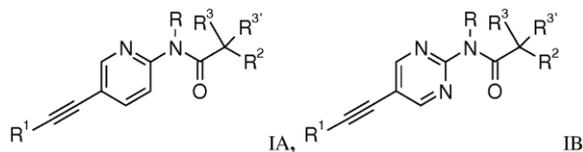
**ES 2 556 796 T3**

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 del receptor de glutamato metabotrópico

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



10

y



15 en la que:

R<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

R es hidrógeno o alquilo inferior;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, CF<sub>3</sub> o S-alquilo inferior;

R<sup>3</sup>/R<sup>3'</sup> son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

20 o R<sup>3</sup> y R<sup>3'</sup> juntos forman un anillo cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, tetrahidrofurano u oxetano;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o los correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros de los mismos, con la excepción de N-(5-((1H-pirrol[2,3b]piridin-2-il)etinil)piridin-2-il)acetamida.

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

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 forman 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.

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:

40 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.

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.

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, la 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.

55

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).

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 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.

En los años más recientes se han producido avances significativos en la comprensión de la patofisiología de diversos trastornos del desarrollo cerebral, lo cual sugiere que esta síntesis proteica en las sinapsas se desencadena con la activación del grupo I de receptores metabotrópicos de glutamato. Estos trastornos incluyen el síndrome de la X frágil, el autismo, el autismo idiopático, el trastorno del complejo de la esclerosis tuberosa, la neurofibromatosis de tipo 1 o síndrome de Rett (Annu. Rev. Med. 62, 31.1-31.19, 2011 y Neuroscience 156, 203-215, 2008).

En la técnica anterior se han descrito 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 escasa.

Sigue habiendo, pues, demanda de compuestos que superen estos inconvenientes y que proporcionen de modo eficaz moduladores alostéricos selectivos del receptor mGluR5.

Los compuestos de la fórmula IA, IB y ID 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.

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

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula IA, IB y IC y a sus sales farmacéuticamente aceptables, en los casos en los se pueda aplicar: también a las mezclas de enantiómeros o diastereómeros o a sus formas enantiomérica o diastereoméricamente puras, a estos compuestos como sustancias farmacéuticamente activas, a los procesos para su obtención así como a su utilización en el tratamiento o la prevención de trastornos relacionados con los moduladores alostéricos del receptor mGluR5, como son la esquizofrenia, el conocimiento, el síndrome de la X frágil o el autismo, y a las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la fórmula IA, IB y ID.

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.

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 recién definido.

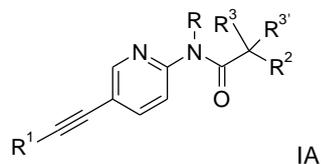
El término "etinilo" significa un grupo -C≡C-.

El término "heteroarilo" indica un anillo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene por lo menos un heteroátomo N, O o S, por ejemplo el piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, piridazinilo, imidazolilo, triazolilo, tienilo o pirazinilo.

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 I-A.

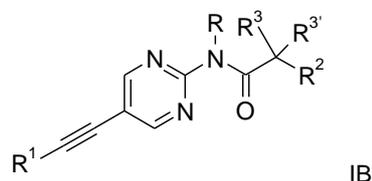
I-1



- 5  $R^1$  es fenilo o heteroarilo, que está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior;  
 $R$  es hidrógeno o alquilo inferior;  
 $R^2$  es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior,  $CF_3$  o S-alquilo inferior;  
 $R^3/R^{3'}$  son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;  
 o  $R^3$  y  $R^{3'}$  forman juntos un anillo cicloalquilo  $C_{3-5}$ , tetrahidrofurano u oxetano;
- 10 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o los correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros de los mismos, con la excepción de N-(5-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)etnil)piridin-2-il)acetamida

- 15 Ejemplos de los compuestos de la fórmula I-A son los siguientes:  
 2,2-dimetil-N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-propionamida  
 N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-butiramida  
 (5-feniletinil-piridin-2-il)amida del ácido pentanoico  
 3-metil-N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-butiramida  
 (5-feniletinil-piridin-2-il)amida del ácido (RS)-2-metil-pentanoico
- 20 2-metilsulfanil-N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-acetamida  
 2-metoxi-N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-acetamida  
 N-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida  
 2-metoxi-2-metil-N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-propionamida  
 N-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-2-metoxi-2-metil-propionamida
- 25 N-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-2-metoxi-2-metil-propionamida o  
 N-[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-3,3,3-trifluor-2,2-dimetil-propionamida

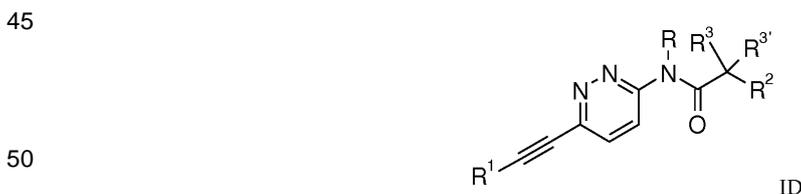
Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula IB



- 30 en la que:  
 $R^1$  es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;  
 $R$  es hidrógeno o alquilo inferior;  
 $R^2$  es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior,  $CF_3$  o S-alquilo inferior;  
 $R^3/R^{3'}$  son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;  
 o  $R^3$  y  $R^{3'}$  juntos forman un anillo cicloalquilo  $C_{3-5}$ , tetrahidrofurano u oxetano;
- 35 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o los correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros de los mismos.

- 40 Son ejemplos específicos de compuestos de la fórmula IB los siguientes:  
 2,2-dimetil-N-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-propionamida o  
 2,2,N-trimetil-N-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-propionamida.

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



- en la que:  
 $R^1$  es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;  
 $R$  es hidrógeno o alquilo inferior;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, CF<sub>3</sub> o S-alquilo inferior;  
 R<sup>3</sup>/R<sup>3'</sup> son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;  
 o R<sup>3</sup> y R<sup>3'</sup> juntos forman un anillo cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, tetrahidrofurano u oxetano;  
 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o los correspondientes  
 5 enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros de los mismos.

Ejemplos de compuestos de la fórmula ID son los siguientes:

2,2-dimetil-N-(6-feniletinil-piridazin-3-il)-propionamida

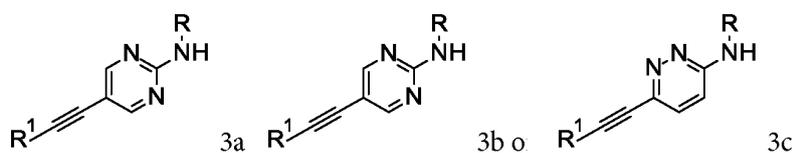
N-[6-(3-cloro-feniletinil)-piridazin-3-il]-2,2-dimetil-propionamida.

La obtención de los compuestos de la fórmula IA, IB e ID de la presente invención puede efectuarse por métodos de  
 síntesis convergentes o sucesivos. Las síntesis de los compuestos de la invención se representan en los siguientes  
 esquemas de 1 a 4. 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  
 15 los procesos tienen los significados definidos anteriormente.

Los compuestos de la fórmula IA, IB e ID 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  
 20 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.

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  
 25 consiste en:

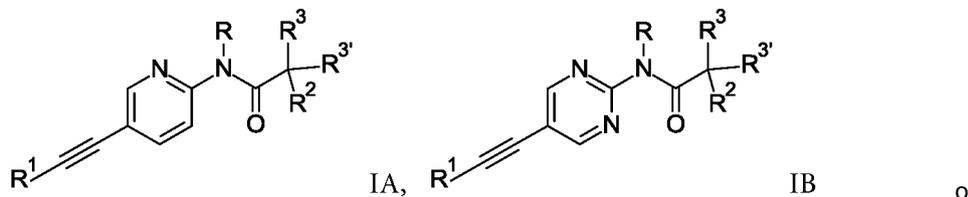
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto apropiado de la fórmula

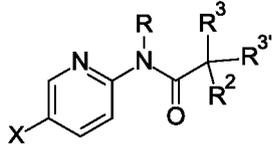


para obtener un compuesto de la fórmula



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

5 b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

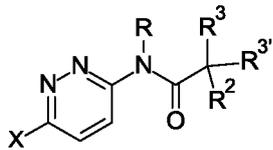


6A



6B

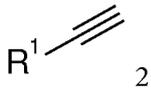
10 o



6D

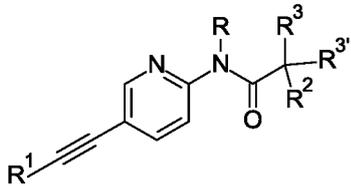
con un compuesto apropiado de la fórmula

15



2

para obtener un compuesto de la fórmula



IA,



IB

20 o

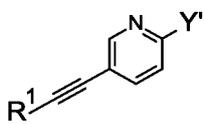


ID

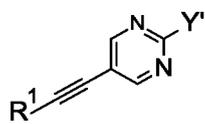
25

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

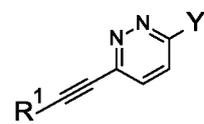
30 c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



13A,



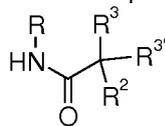
13B o



13D

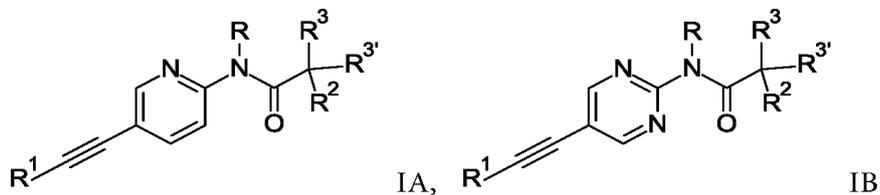
35

con un compuesto apropiado de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula

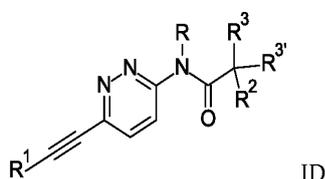
5



10

15

20



en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

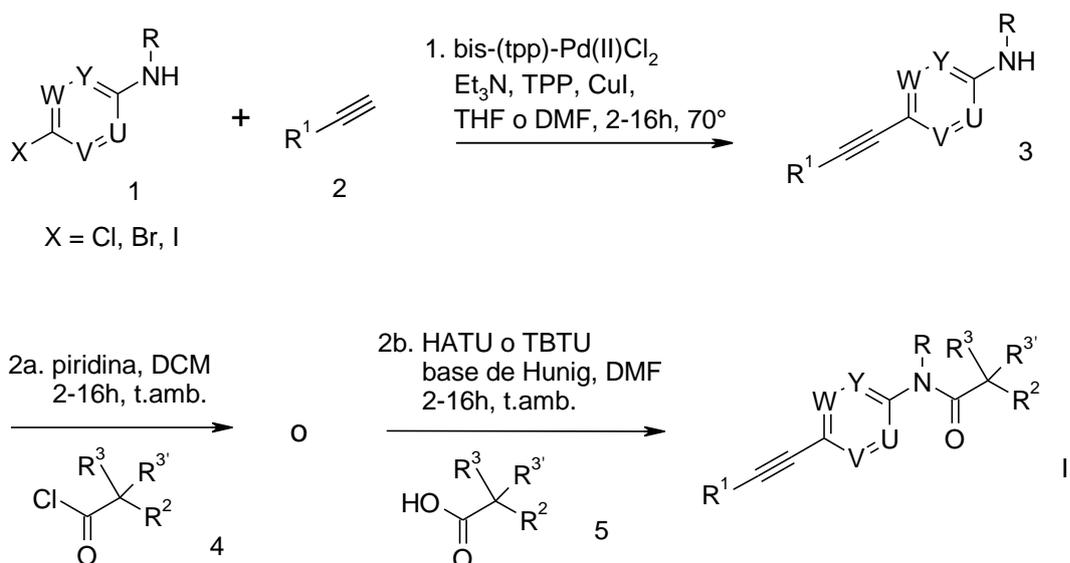
25

La obtención de los compuestos de la fórmula I se describe también con más detalle en los esquemas de 1 a 4 y en los ejemplos 1-16.

30

En los esquemas los compuestos de fórmula IA son aquellos en donde Y es N y W y U son CH. Los compuestos de fórmula IB son aquellos en donde Y e U son N y W es CH. Los compuestos de fórmula ID son aquellos en donde Y e W son N y U es CH.

Esquema 1

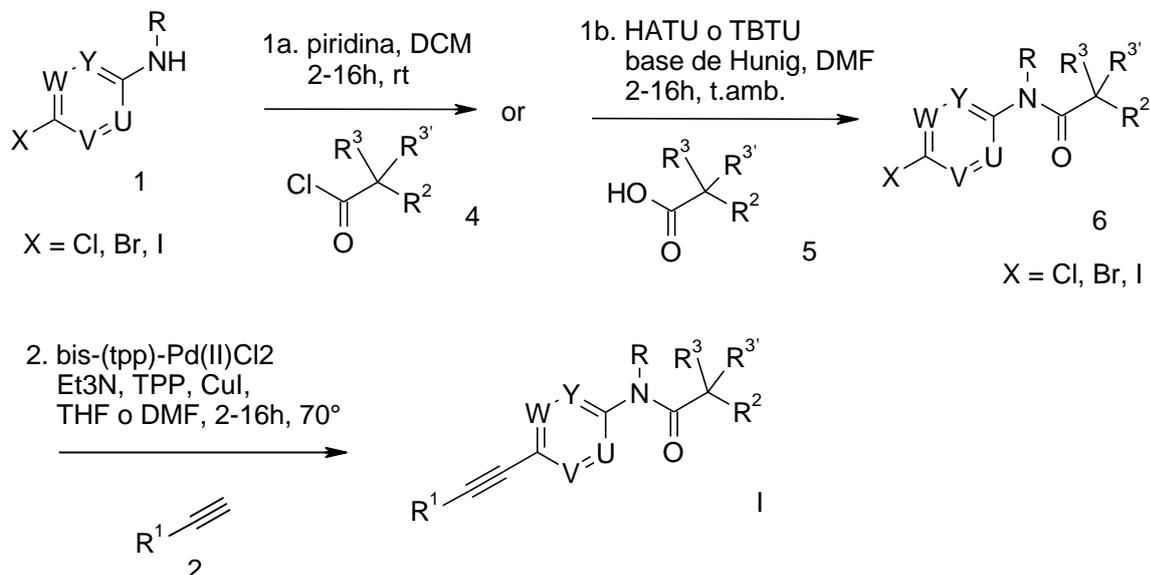


35

Puede obtenerse un compuesto etinilo de la fórmula IA, IB e ID por ejemplo por la condensación de Sonogashira de una amina apropiada 1 con un arilacetileno sustituido convenientemente 2, obteniéndose el correspondiente compuesto etinilo 3. Por condensación del compuesto etinilo 3 con un cloruro de ácido adecuadamente sustituido 4 con una base, por ejemplo piridina, en un disolvente de tipo diclorometano o por condensación de un ácido sustituido convenientemente 5 con una base, por ejemplo la base de Hunig y un reactivo de condensación de péptidos, por ejemplo el HATU o el TBTU, en un disolvente de tipo DMF se obtienen los compuestos etinilo deseados de la fórmula general IA, IB e ID. También es posible introducir el sustituyente R en la última fase por alquilación de los compuestos de la fórmula I, en la que R es H.

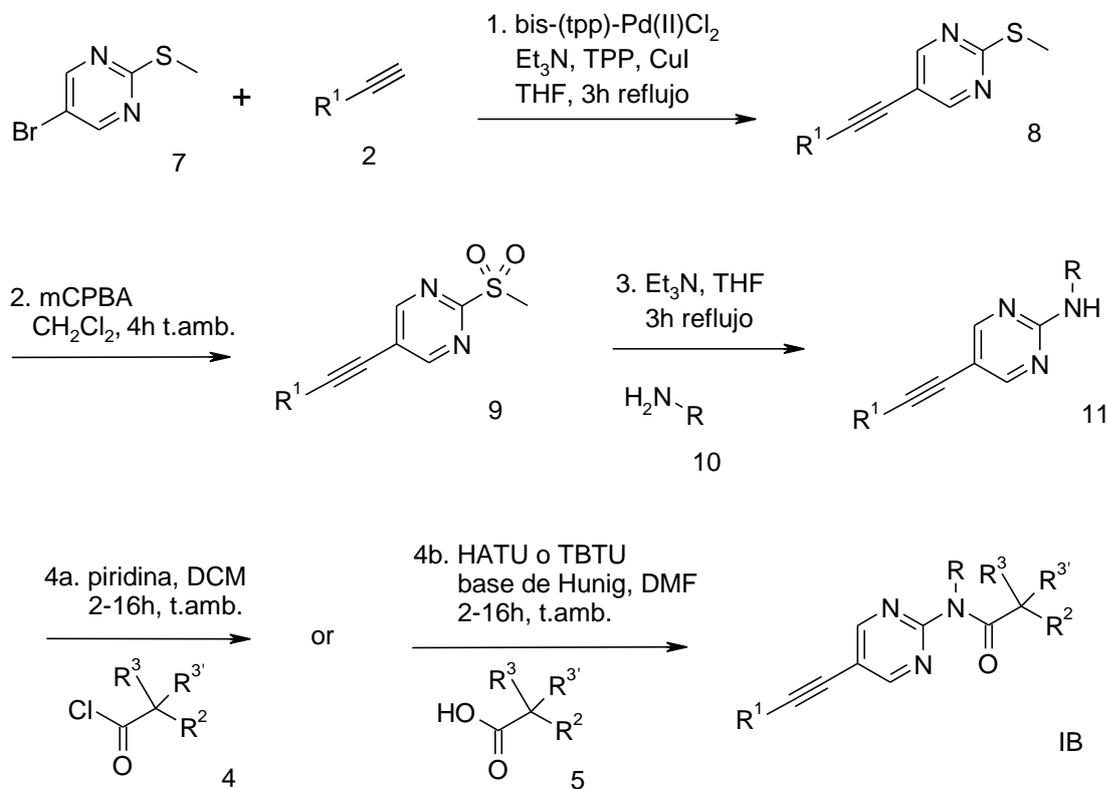
40

Esquema 2



5 En términos generales, el orden de los pasos adoptado para sintetizar los compuestos de la fórmula I puede modificarse en algunos casos, por ejemplo en primer lugar puede realizarse la condensación amidica para obtener el derivado amida oportunamente sustituido 6 y después la condensación de Sonogashira con un arilacetileno sustituido convenientemente 2 aplicando procedimientos similares a los descritos en el esquema 1. La introducción del sustituyente R puede realizarse también en varias fases del orden de reacciones por alquilación del correspondiente compuesto intermedio, en el que R es H.

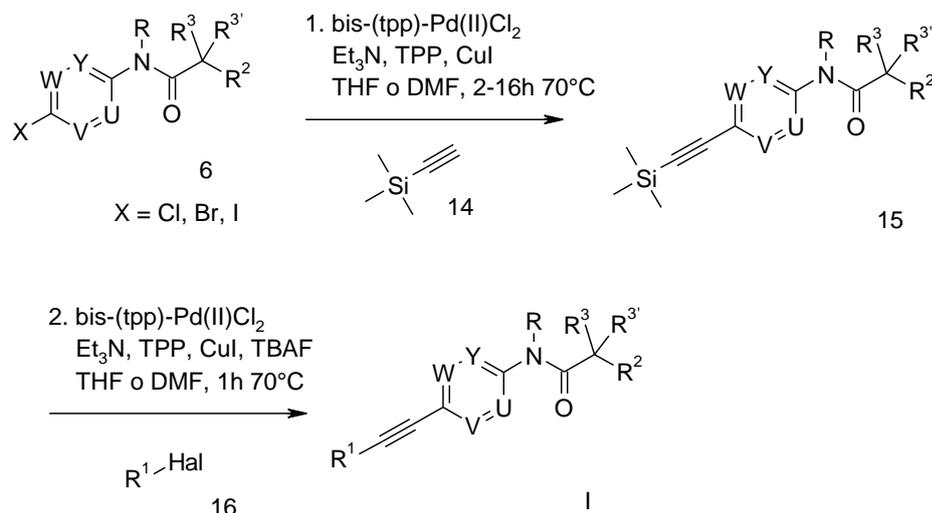
Esquema 3



10 Se puede obtener un compuesto etinil-pirimidina de la fórmula IB por la condensación de Sonogashira de un arilacetileno sustituido convenientemente 2 con la 5-bromo-2-metil-sulfanil-pirimidina 7, formándose los correspondientes derivados de metanosulfanilo 8. Por oxidación del compuesto tioéter con un oxidante del tipo mCPBA, en un disolvente de tipo diclorometano, se obtiene el correspondiente derivado sulfonylo 9. Por reacción del

- 5 derivado sulfonilo con una amina adecuadamente sustituida 10 en presencia de base, por ejemplo la trietilamina, en un disolvente de tipo THF se obtiene la (5-feniletinil-piridin-2-il)-amina deseada 11. Por condensación del compuesto 11 con un cloruro de ácido adecuadamente sustituido 4 con una base, por ejemplo la piridina, en un disolvente de tipo diclorometano o por condensación de un ácido sustituido convenientemente 5 con una base, por ejemplo la base de Hunig y un reactivo de condensación de péptidos, por ejemplo el HATU o el TBTU, en un disolvente de tipo DMF se obtienen los compuestos etinil-pirimidina deseados de la fórmula general IB.

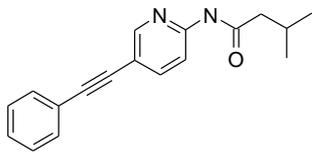
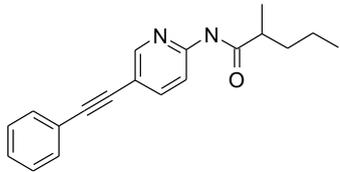
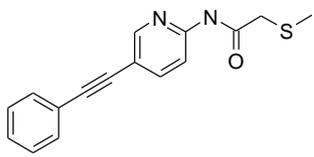
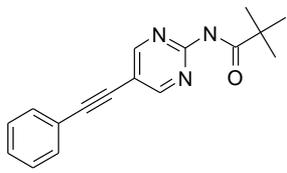
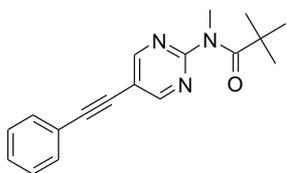
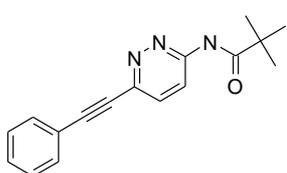
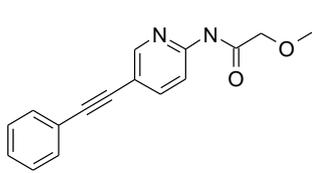
#### Esquema 4

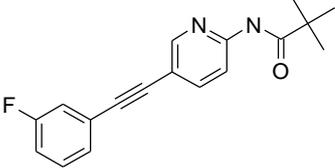
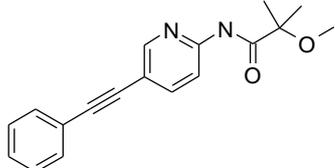
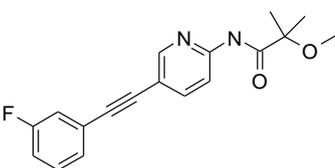
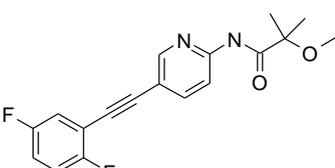
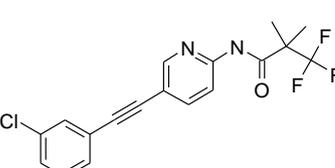
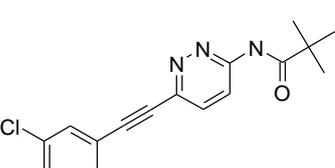


- 10 Los compuestos de la fórmula IA, IB e IC pueden obtenerse por condensación de Sonogashira de un derivado amida oportunamente sustituido 6 con el etiniltrimetilsilano 14, formándose los correspondientes derivados de 5-trimetilsilaniletinilo 15. Por condensación de Sonogashira y desililación "in situ" del compuesto 15 y un halogenuro de arilo adecuadamente sustituido 16 se obtienen los compuestos deseados de la fórmula IA, IB e IC (esquema 5).

#### 15 Lista de ejemplos

Ej	Estructura	Nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	Ef. (%)
1		2,2-dimetil-N-(5-fenil-etinil-piridin-2-il)-propionamida	19	72
2		N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-butiramida	70	52
3		(5-feniletinil-piridin-2-il)amida del ácido pentanoico	48	84

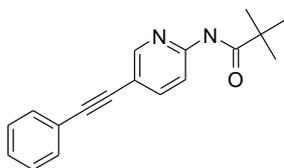
Ej	Estructura	Nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	Ef. (%)
4		3-metil-N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-butiramida	71	83
5		(5-feniletinil-piridin-2-il)amida del ácido (RS)-2-metil-pentanoico	48	75
6		2-metilsulfanil-N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-acetamida	18	47
7		2,2-dimetil-N-(5-fenil-etinil-pirimidin-2-il)-propionamida	56	59
8		2,2,N-trimetil-N-(5-fenil-etinil-pirimidin-2-il)-propionamida	52	74
9		2,2-dimetil-N-(6-fenil-etinil-piridazin-3-il)-propionamida	6	73
10		2-metoxi-N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-acetamida	49	43

Ej	Estructura	Nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	Ef. (%)
11		N-[5-(3-fluor-phenyletínil)-piridin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida	15	44
12		2-metoxi-2-metil-N-(5-feniletínil-piridin-2-il)-propionamida	77	68
13		N-[5-(3-fluor-pheniletínil)-piridin-2-il]-2-metoxi-2-metil-propionamida	85	54
14		N-[5-(2,5-difluor-phenil-etínil)-piridin-2-il]-2-metoxi-2-metil-propionamida	94	47
15		N-[5-(3-cloro-feniletínil)-piridin-2-il]-3,3,3-trifluor-2,2-dimetil-propionamida	19	46
16		N-[6-(3-cloro-feniletínil)-piridazin-3-il]-2,2-dimetil-propionamida	7	45

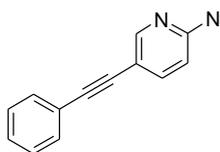
Sección experimental

Ejemplo 1

2,2-dimetil-N-(5-feniletínil-piridin-2-il)-propionamida

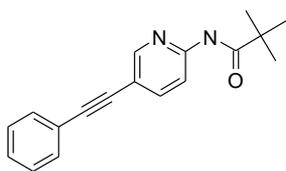


5 Paso 1: 5-feniletínil-piridin-2-ilamina



Se disuelve el dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) (480 mg, 0,68 mmoles, 0,05 equiv.) en 50 ml de THF. Se le añaden a temperatura ambiente (3 g, 13,6 mmoles) de 2-amino-5-yodopiridina y fenilacetileno (2,79 g, 27,3 mmoles, 2,0 equiv.). Se añaden la trietilamina (5,58 ml, 40,9 mmoles, 3 equiv.), la trifenilfosfina (111 mg, 0,41 mmoles, 0,03 equiv.) y el yoduro de cobre (I) (70 mg, 0,41 mmoles, 0,03 equiv.) y se agita la mezcla a 65°C durante 2 horas. Se enfría la mezcla reaccionante y se extrae con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran a sequedad. Se suspende el producto en bruto en diclorometano, se filtra y se concentra el sólido a sequedad. Se obtiene la 5-feniletinil-piridin-2-ilamina deseada (1,6 g, rendimiento = 62 %) en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 195,3 (M+H<sup>+</sup>).

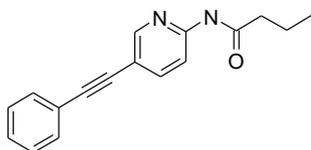
Paso 2: 2,2-dimetil-N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-propionamida



Se disuelven (65 mg, 0,33 mmoles) de 5-feniletinil-piridin-2-ilamina (ejemplo 1, paso 1) en diclorometano (3 ml). Se añaden la piridina (52 mg, 53 µl, 0,67 mmoles, 2 equiv.) y cloruro de pivaloilo (48 mg, 50 µl, 0,40 mmoles, 1,2 equiv.) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se extrae la mezcla reaccionante con una solución 1N de HCl y dos veces con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico y se concentran a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con heptano:diclorometano = 50:50. Se obtiene la 2,2-dimetil-N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-propionamida deseada (40 mg, rendimiento = 43 %) en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 279,3 (M+H<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 2

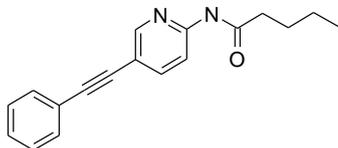
N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-butiramida



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 265,3 (M+H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la 5-feniletinil-piridin-2-ilamina (ejemplo 1, paso 1) y cloruro de butirilo.

#### Ejemplo 3

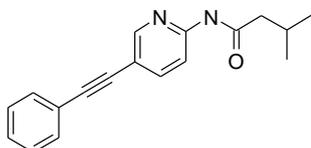
(5-feniletinil-piridin-2-il)amida del ácido pentanoico



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 279,3 (M+H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la 5-feniletinil-piridin-2-ilamina (ejemplo 1, paso 1) y cloruro de valerilo.

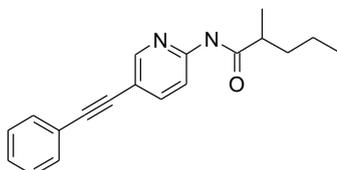
#### Ejemplo 4

3-metil-N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-butiramida



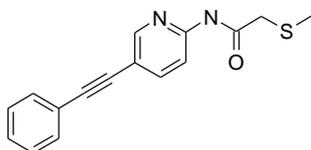
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 279,3 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la 5-feniletinil-piridin-2-ilamina (ejemplo 1, paso 1) y cloruro de isovaleroilo.

5 Ejemplo 5  
(5-feniletinil-piridin-2-il)amida del ácido (RS)-2-metil-pentanoico

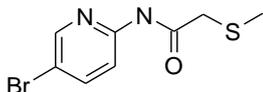


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 293,3 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la 5-feniletinil-piridin-2-ilamina (ejemplo 1, paso 1) y cloruro de (RS)-2-metilvaleroilo.

Ejemplo 6  
2-metilsulfanil-N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-acetamida

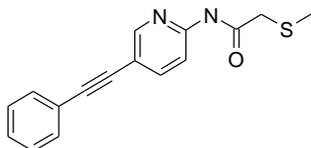


15 Paso 1: N-(5-bromo-piridin-2-il)-2-metilsulfanil-acetamida



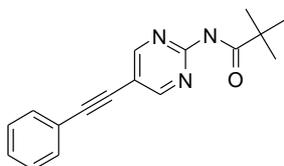
20 Se disuelve (1 g, 5,78 mmoles) de la 5-bromopiridina-2-amina en DMF (40 ml) y se le añade el HATU (2,64 g, 6,94 mmoles, 1,2 equiv.). Después de 15 minutos a temperatura ambiente se añaden la base de Hunig (6,0 ml, 34,7 mmoles, 6 equiv.) y el ácido 2-(metil)acético (736 mg, 6,94 mmoles, 1,2 equiv.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 72 horas. Se concentra la mezcla reaccionante y se extrae tres veces con una solución saturada de  $Na_2CO_3$  y tres veces con acetato de etilo. Se extraen las fases orgánicas tres veces con una solución 1N de HCl y se concentran a sequedad. Se suspende el producto en bruto en pentano, se filtra y se concentra el sólido a sequedad. Se obtiene la N-(5-bromo-piridin-2-il)-2-metilsulfanil-acetamida deseada (312 mg, rendimiento = 21 %) en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 258,9/260,8 (M+H^+)$ .

Paso 2: 2-metilsulfanil-N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-acetamida

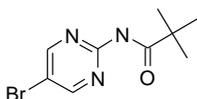


30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 283,1 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir de la N-(5-bromo-piridin-2-il)-2-metilsulfanil-acetamida (ejemplo 6, paso 1) y fenilacetileno.

Ejemplo 7  
2,2-dimetil-N-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-propionamida

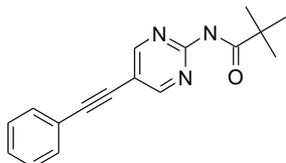


35 Paso 1: N-(5-bromo-pirimidin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 258,0/259,9$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la 2-amino-5-bromopirimidina y cloruro de pivaloilo.

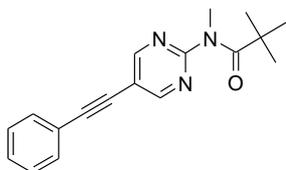
Paso 2: 2,2-dimetil-N-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-propionamida



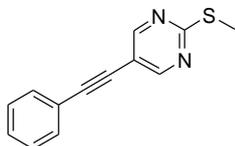
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 280,1$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir de la N-(5-bromo-pirimidin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (ejemplo 7, paso 1) y fenilacetileno.

#### Ejemplo 8

2,2,N-trimetil-N-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-propionamida

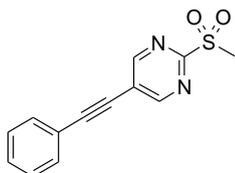


15 Paso 1: 2-metilsulfanil-5-feniletinil-pirimidina



20 Se disuelve el dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) (120 mg, 0,16 mmoles, 0,05 equiv.) en 50 ml de THF y se le añaden a temperatura ambiente la 5-bromo-2-metilsulfanil-pirimidina (840 mg, 4,1 mmoles) y el fenilacetileno (410  $\mu$ l, 4,1 mmoles, 1 equiv.). Se añaden la trietilamina (1,36 ml, 12,3 mmoles, 3 equiv.), la trifenilfosfina (28 mg, 0,12 mmoles, 0,03 equiv.) y el yoduro de cobre (I) (19 mg, 0,08 mmoles, 0,03 equiv.) y se agita la mezcla a 65°C durante 3 horas. Se enfría la mezcla reaccionante y se extrae una vez con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (heptano:acetato de etilo de 100:0 a 50:50). Se obtiene la 2-metilsulfanil-5-feniletinil-pirimidina deseada en forma de sólido ligeramente amarillo (400 mg, 44%), EM:  $m/e = 227,3$  ( $M+H^+$ ).

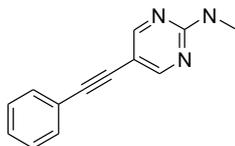
Paso 2: 2-metanosulfonil-5-feniletinil-pirimidina



30 Se disuelven (360 mg, 1,60 mmoles) de 2-metilsulfanil-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 8, paso 1) en 20 ml de diclorometano y se le añade a 0-5°C en varias porciones el ácido 3-cloroperbenzoico (870 mg, 3,50 mmoles, 2,2 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añade una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se secan los extractos orgánicos con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (diclorometano). Se obtiene la 2-metanosulfonil-5-feniletinil-pirimidina deseada en forma de sólido blanco (400 mg, 97%), EM:  $m/e = 259,2$  ( $M+H^+$ ).

35

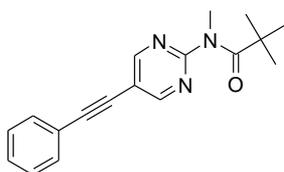
Paso 3: metil-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina



5 Se suspenden (100 mg, 0,38 mmoles) de la 2-metano-sulfonil-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 8, paso 2), el clorhidrato de la metilamina (52 mg, 0,77 mmoles, 2 equiv.) y la Et<sub>3</sub>N (220 µl, 1,55 mmoles, 4 equiv.) en 1 ml de THF y se agitan a 65°C durante 1 hora. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash introduciendo directamente el material en bruto en una columna de gel de sílice y eluyendo con (heptano:acetato de etilo de 100:0 a 0:100). Se obtiene la metil-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina deseada en forma de sólido blanco (38 mg, 47 %), EM: m/e = 210,2 (M+H<sup>+</sup>).

10

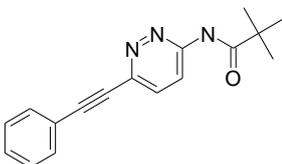
Paso 4: 2,2,N-trimetil-N-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-propionamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 294,0 (M+H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la metil-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina (ejemplo 8, paso 3) y cloruro de pivaloilo.

#### Ejemplo 9

2,2-dimetil-N-(6-feniletinil-piridazin-3-il)-propionamida

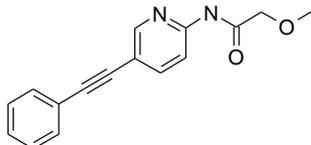


20

25 A una suspensión de la 3-cloro-6-(feniletinil)-piridazina (CAS 77778-15-5) (200 mg, 0,93 mmoles) y la pivalamida (113 mg, 1,12 mmoles, 1,2 equiv.) en 4 ml de tolueno se le añade el carbonato de cesio (364 mg, 1,12 mmoles, 1,2 equiv.). Se calienta la suspensión a 120°C durante 20 horas y se deja enfriar a temperatura ambiente. Se añade acetato de etilo (10 ml) y se filtran las sales insolubles. Después de concentrar con vacío, se purifica el residuo por cromatografía flash eluyendo con heptano y después con un gradiente de heptano a acetato de etilo al 60% en heptano, obteniéndose 19 mg (7%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 280,2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 10

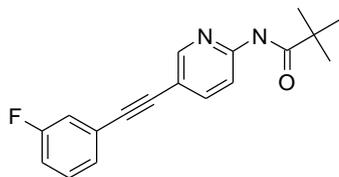
2-metoxi-N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-acetamida



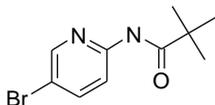
35 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 267,0 (M+H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la 5-feniletinil-piridin-2-ilamina (ejemplo 1, paso 1) y el cloruro de 2-metoxiacetilo.

#### Ejemplo 11

N-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida

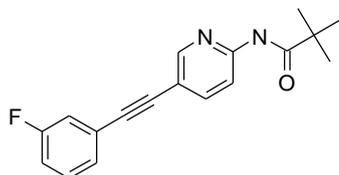


Paso 1: N-(5-bromo-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida



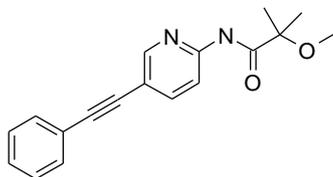
- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro, EM:  $m/e = 257,1/259,0$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la 2-amino-5-bromopiridina y cloruro de pivalóilo.

Paso 2: N-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida



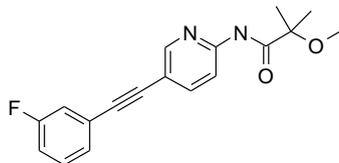
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 297,2$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir de la N-(5-bromo-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (ejemplo 11, paso 1) y 3-fluorfenilacetileno.

- 15 Ejemplo 12  
2-metoxi-2-metil-N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-propionamida

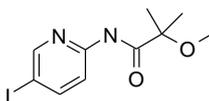


- 20 Se disuelven (100 mg, 0,515 mmoles) de la 5-fenil-etinil-piridin-2-ilamina (ejemplo 1, paso 1) en diclorometano (5 ml) y se les añaden el ácido 2-metoxi-2-metilpropiónico (91 mg, 0,77 mmoles, 1,5 equiv.), el tetrafluorborato de 2-bromo-1-etil-piridinio (CAS 878-23-9) (211 mg, 0,77 mmoles, 1,5 equiv.) y la base de Hunig (0,26 ml, 1,54 mmoles, 3 equiv.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas. Se extrae la mezcla reaccionante con una solución saturada de  $Na_2CO_3$  y diclorometano. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a sequedad. Se purifica el producto en bruto por HPLC prep., obteniéndose la 2-metoxi-2-metil-N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-propionamida deseada (70 mg, rendimiento = 46 %) en forma de aceite amarillo, EM:  $m/e = 295,2$  ( $M+H^+$ ).

- Ejemplo 13  
N-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-2-metoxi-2-metil-propionamida

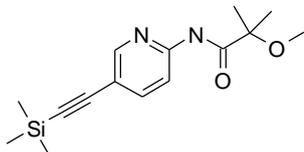


- 30 Paso 1: N-(5-yodo-piridin-2-il)-2-metoxi-2-metil-propionamida



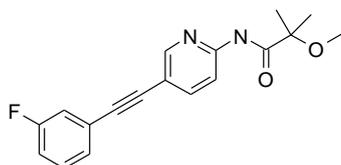
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 12 a partir de la 2-amino-5-yodopiridina y del ácido 2-metoxi-2-metilpropiónico.

Paso 2: 2-metoxi-2-metil-N-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-propionamida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM:  $m/e = 290,8 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir de la N-(5-yodo-piridin-2-il)-2-metoxi-2-metil-propionamida (ejemplo 13, paso 1) y trimetilsililacetileno.

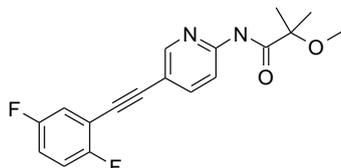
10 Paso 3: N-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-2-metoxi-2-metil-propionamida



15 Se disuelve la 2-metoxi-2-metil-N-(5-trimetilsilanil-etinil-piridin-2-il)-propionamida (ejemplo 13, paso 2) (90 mg, 0,31 mmoles) en THF (8 ml). En atmósfera de nitrógeno se le añaden el 1-fluor-3-yodobenceno (83 mg, 0,37 mmoles, 1,2 equiv.), la  $Et_3N$  (130  $\mu$ l, 0,93 mmoles, 3 equiv.), el dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) (11 mg, 15  $\mu$ moles, 0,05 equiv.) y el yoduro de cobre (I) (1,8 mg, 10  $\mu$ moles, 0,03 equiv.) y se calienta la mezcla a 70°C. Se añade por goteo a 70°C el TBAF 1M en THF (370  $\mu$ l, 0,37 mmoles, 1,2 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 70°C durante 1 hora, se filtra a través de Celite y se concentra el líquido filtrado a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con heptano:acetato de etilo de 100:0 a 90:10. Se obtiene la N-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-2-metoxi-2-metil-propionamida deseada (64 mg, rendimiento = 66%) en forma de aceite amarillo, EM:  $m/e = 313,0 (M+H^+)$ .

#### Ejemplo 14

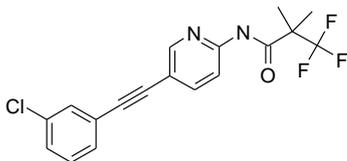
N-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-2-metoxi-2-metil-propionamida



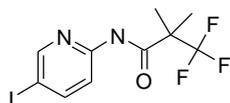
25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 331,0 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 13, paso 3, a partir de la 2-metoxi-2-metil-N-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-propionamida (ejemplo 13, paso 2) y el 1,4-difluor-2-yodobenceno.

#### Ejemplo 15

30 N-[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-3,3,3-trifluor-2,2-dimetil-propionamida



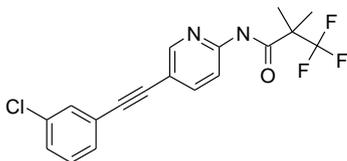
Paso 1: 3,3,3-trifluor-N-(5-yodo-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida



35

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo:  $m/e = 359,4 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 12 a partir de la 2-amino-5-yodopiridina y el ácido 3,3,3-trifluor-2,2-dimetil-propanoico.

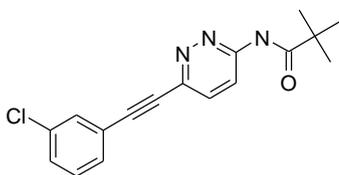
5 Paso 2: N-[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-3,3,3-trifluor-2,2-dimetil-propionamida



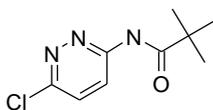
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 365,5/367,5 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir de la 3,3,3-trifluor-N-(5-yodo-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (ejemplo 15, paso 1) y el 3-clorofenilacetileno.

#### Ejemplo 16

N-[6-(3-cloro-feniletinil)-piridazin-3-il]-2,2-dimetil-propionamida

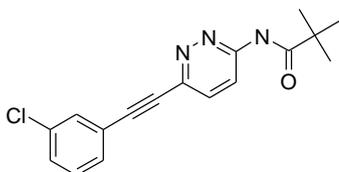


15 Paso 1: N-(6-cloro-piridazin-3-il)-2,2-dimetil-propionamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 214,2/216,2 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la 3-amino-6-cloropiridazina y cloruro de pivaloilo.

20 Paso 2: N-[6-(3-cloro-feniletinil)-piridazin-3-il]-2,2-dimetil-propionamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 314,5/316,5 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir de la N-(6-cloro-piridazin-3-il)-2,2-dimetil-propionamida (ejemplo 16, paso 1) y 3-clorofenil-acetileno.

#### Ensayo biológico y datos

##### Ensayo de movilización intracelular del $Ca^{2+}$

30 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,

35 penicilina/estreptomina, 50  $\mu\text{g/ml}$  de higromicina y 15  $\mu\text{g/ml}$  de blasticidina (todos ellos reactivos de cultivo celular y antibióticos de Invitrogen, Basilea, Suiza).

40 Unas 24 h antes del ensayo, en placas de 96 hoyos negras, de fondo transparente, recubiertas con poli-D-lisina, se siembran  $5 \times 10^4$  células/hoyo. Se introducen las células junto con 2,5  $\mu\text{M}$  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 EC<sub>20</sub> (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 EC<sub>20</sub> del glutamato inmediatamente antes de cada ensayo, registrando la curva completa de dosis-respuesta al glutamato.

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:  $y = A + \frac{(B-A)}{1 + ((x/C)^D)}$ , en la que y es el efecto estimulador máximo en %, A es la mínima, B es la máxima, C es la EC<sub>50</sub>, x es el log<sub>10</sub> 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 EC<sub>50</sub> (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 EC<sub>20</sub> del L-glutamato) indican la actividad agonista, la ausencia de tales señales demuestra la falta de actividad agonista. La depresión de la señal observada después de la adición de la concentración EC<sub>20</sub> del L-glutamato indica la actividad inhibidora del compuesto ensayado.

En la anterior lista de ejemplos se recogen los resultados correspondientes a los compuestos, todos ellos tienen una EC<sub>50</sub> < 100 nM.

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.

Los compuestos de la fórmula IA, IB o ID 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 políoles 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 políoles, la sucrosa, el azúcar invertido, la glucosa y similares. Los adyuvantes, por ejemplo los alcoholes, políoles, glicerina, los aceites vegetales y similares, pueden utilizarse para las 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 políoles semilíquidos o líquidos y similares.

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.

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.

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.

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.

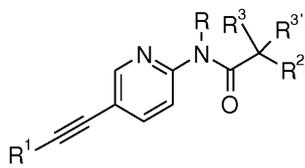
# ES 2 556 796 T3

Fabricación de composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención  
De manera convencional se fabrican tabletas de la composición siguiente:

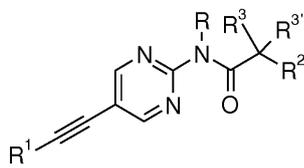
	<u>mg/tableta</u>	
5	ingrediente activo	
	100	
	lactosa pulverizada	95
	almidón de maíz blanco	35
	polivinilpirrolidona	8
	carboximetil-almidón sódico	10
10	estearato magnésico	
	2	
	-----	
	peso de la tableta:	250

REIVINDICACIONES

1. Derivados de etinilo de la fórmula IA, IB e ID



IA



IB y

5



ID

10

en la que:

R<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub> o S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

15 R<sup>3</sup>/R<sup>3'</sup> son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

o R<sup>3</sup> y R<sup>3'</sup> juntos forman un anillo cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, tetrahidrofurano u oxetano;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o los correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros de los mismos,

con la excepción del compuesto N-(5-((1H-pirrolo[2,3b]piridin-2-il)etinil)piridin-2-il)acetamida.

20

2. Derivados de etinilo de la fórmula I-A contemplados en la reivindicación 1 cuyos compuestos son:

2,2-dimetil-N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-propionamida

N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-butiramida

(5-feniletinil-piridin-2-il)amida del ácido pentanoico

25 3-metil-N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-butiramida

(5-feniletinil-piridin-2-il)amida del ácido (RS)-2-metil-pentanoico

2-metilsulfanil-N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-acetamida

2-metoxi-N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-acetamida

30 N-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida

2-metoxi-2-metil-N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-propionamida

N-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-2-metoxi-2-metil-propionamida

N-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-2-metoxi-2-metil-propionamida o

N-[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-3,3,3-trifluor-2,2-dimetil-propionamida.

35 3. Derivados de etinilo de la fórmula IB según según la reivindicación 1, cuyos compuestos son:

2,2-dimetil-N-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-propionamida o

2,2,N-trimetil-N-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-propionamida.

40 4. Derivados de etinilo de la fórmula ID según la reivindicación 1, cuyos compuestos son:

2,2-dimetil-N-(6-feniletinil-piridazin-3-il)-propionamida

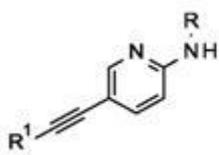
N-[6-(3-cloro-feniletinil)-piridazin-3-il]-2,2-dimetil-propionamida.

o

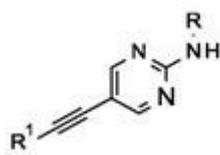
5. Un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula I, descrito en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, que consiste en la variante:

45

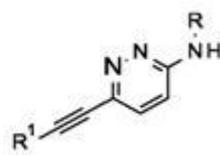
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



3A,



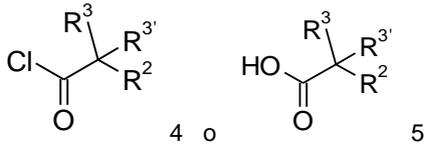
3B o



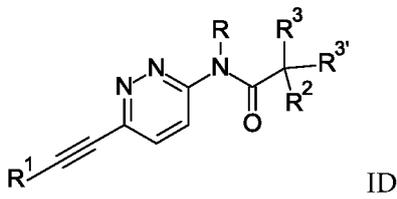
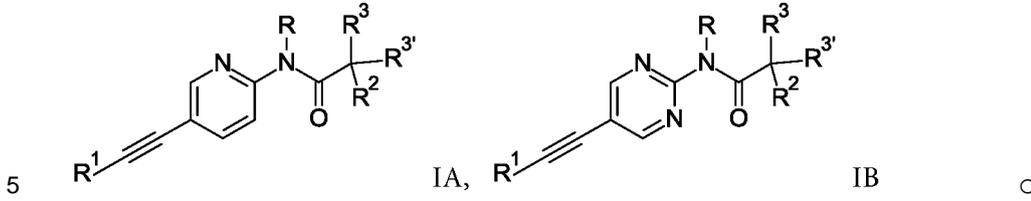
3D

con un compuesto apropiado de la fórmula

50

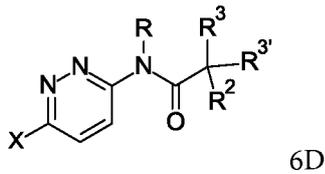
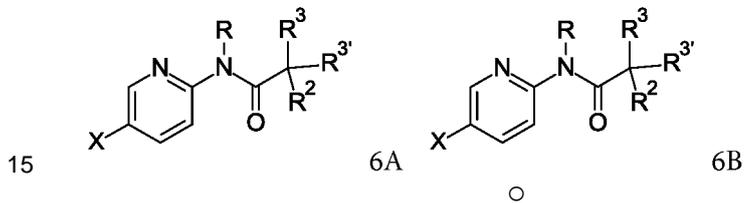


para obtener un compuesto de la fórmula

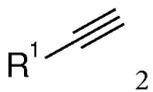


10 en la que los sustituyentes se describen en la reivindicación 1, o, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, o

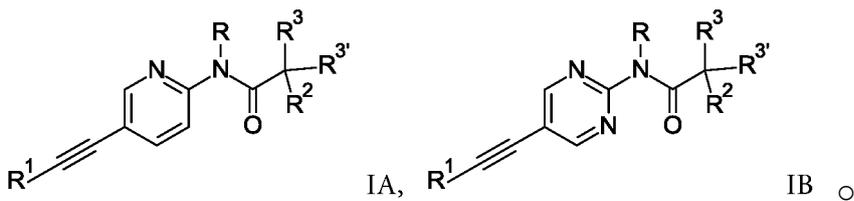
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

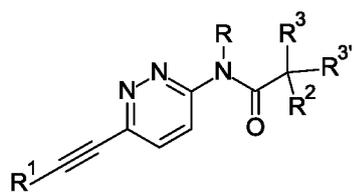


20 con un compuesto apropiado de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula



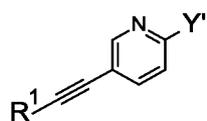


ID

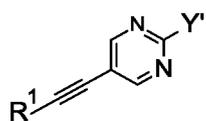
en la que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, o

5

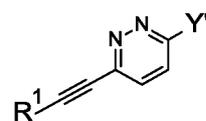
c) hacer reaccionar un compuesto de las fórmulas



13A,



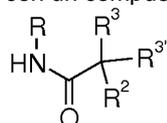
13B o



13D

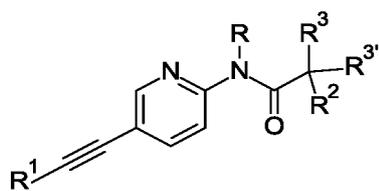
10

con un compuesto apropiado de la fórmula

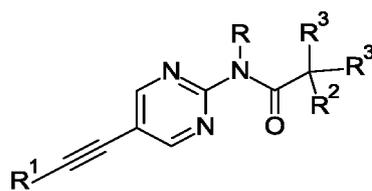


para obtener un compuesto de las fórmulas

15



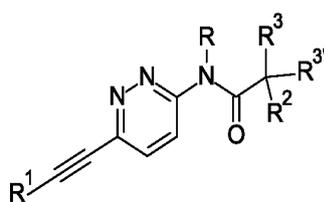
IA,



IB

o

25



ID

30

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.

35

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1–4 para el uso de sustancia terapéuticamente activa.

40

7. Una composición farmacéutica que contiene por lo menos uno de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4 así como su sal farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1–4, si fuera aplicable también las mezclas de enantiómeros, diastereómeros o en forma enantioméricamente pura, así como su sal farmacéuticamente aceptable, para el uso como un medicamento.

45

9. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4 así como su sal farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con los moduladores alostéricos de los receptores mGluR5.

50

10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en el tratamiento o prevención de esquizofrenia, enfermedades cognitivas, síndrome de la X frágil o autismo.