

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 884**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2012 E 12767005 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2016 EP 2763977**

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

30 Prioridad:

07.10.2011 EP 11184331

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

29.03.2016

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

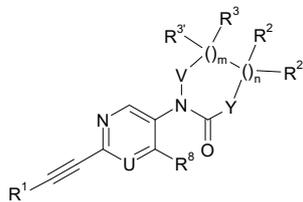
ES 2 564 884 T3

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 de mGluR5

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



en la que:

- 10 U es N o CH,
 R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;
 Y es -N(R⁴)-, -O- o -C(R⁵R⁵)-;
 en las que R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁵/R⁵ son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;
 15 V es -N(R⁶)- o -C(R⁷R⁷),
 en las que R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁷/R⁷ son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH₂-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;
 R¹ es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;
 m es el número 0 ó 1; en el caso de que m sea 1,
 20 R³/R³ son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH₂-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;
 n es el número 0 ó 1; en el caso de que n sea 1,
 R²/R² son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH₂-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;
 25 o si m es el número 1 y n es el número 0, R³ y R⁷ junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₄₋₆;
 o si m es el número 1 y n es el número 1, R² y R³ o R³ y R⁷ junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₄₋₆;
 30 o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, a una mezcla racémica, o a los correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros de los mismos.

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).

35 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.

40 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.

45 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:

50 el mGluR1 y el mGluR5 pertenecen al 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.

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 2011/051201, 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 el 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 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.

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 I 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 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.

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.

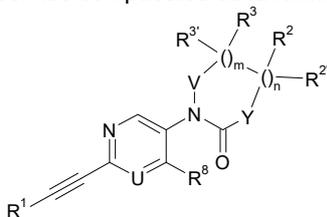
El término “etinilo” significa un grupo -C≡C-.

El término “cicloalquilo” indica un anillo carbonado saturado, que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

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.

5 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-1

10

en la que:

- U es N o CH;
- R⁸ es hidrógeno;
- 15 Y es CH₂, O, -N(CH₃)- o -N(CH₂CH₃)-;
- V es CH₂, -NH- o -N(CH₃)-;
- R¹ es fenilo o piridinilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno;
- m es el número 0 ó 1; en el caso de que m sea 1,
- 20 R³/R^{3'} son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior,
- n es el número 1;
- R²/R^{2'} son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;

20

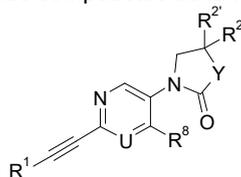
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o los correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros de los mismos, por ejemplo los compuestos siguientes:

25

- 4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona
- 6,6-dimetil-3-(6-feniletinil-piridin-3-il)-[1,3]oxazinan-2-ona
- 3,4,4-trimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona
- 30 1-[6-(4-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona
- 1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona
- 3,4,4-trimetil-1-(6-piridin-3-iletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona
- 1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona
- 5,5-dimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona
- 4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-pirimidin-3-il)-pirrolidin-2-ona
- 35 3,4,4-trimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona
- 3-etil-4,4-dimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona
- 1,5,5-trimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona
- 2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona
- 2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona
- 40 2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona o
- 2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona.

40

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



IA

45 en la que:

- U es N o CH,
- R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;
- 50 Y es -N(R⁴)-, O o -C(R⁵R^{5'})-;
- en las que R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁵/R^{5'} son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;
- R¹ es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

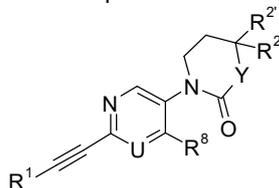
$R^2/R^{2'}$ son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH_2 -alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C_3-C_6 ;

5 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.

Los ejemplos de compuestos de la fórmula IA son los siguientes:

- 10 4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona
 3,4,4-trimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona
 1-[6-(4-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona
 1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona
 3,4,4-trimetil-1-(6-piridin-3-iletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona
 1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona
 15 4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-pirimidin-3-il)-pirrolidin-2-ona
 3,4,4-trimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona o
 3-etil-4,4-dimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona.

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



20 en la que: IB

U es N o CH,

R^8 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

25 Y es $-N(R^4)$, O o $-C(R^5R^5)$;

en las que R^4 es hidrógeno o alquilo inferior y R^5/R^5 son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

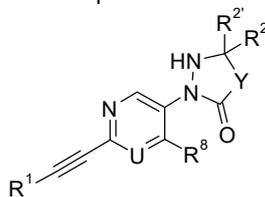
R^1 es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

30 $R^2/R^{2'}$ son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH_2 -alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C_3-C_6 ;

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.

35 Es un ejemplo específico de compuestos de la fórmula IB el siguiente: 6,6-dimetil-3-(6-feniletinil-piridin-3-il)-[1,3]-oxazinan-2-ona.

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



40 en la que: IC

U es N o CH,

R^8 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

45 Y es $-N(R^4)$, O o $-C(R^5R^5)$;

en las que R^4 es hidrógeno o alquilo inferior y R^5/R^5 son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

R^1 es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

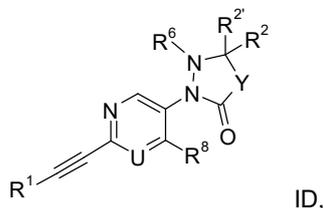
50 $R^2/R^{2'}$ son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH_2 -alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C_3-C_6 ;

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.

Es un ejemplo de los compuestos de la fórmula IC el siguiente: 5,5-dimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona.

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

5



ID,

en la que:

- U es N o CH,
 10 R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;
 Y es -N(R⁴)-, -O- o -C(R⁵R⁵)-;
 en las que R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁵/R⁵ son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;
 R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior;
 15 R¹ es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;
 R²/R²' son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH₂-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

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.

Son ejemplos de compuestos de la fórmula I-D:

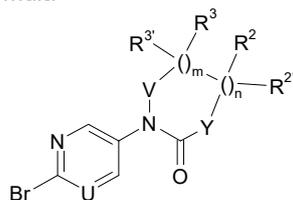
- 1,5,5-trimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona
 25 2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona
 2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona
 2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona o
 2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona.

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 los siguientes esquemas 1 y 2. 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.

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.

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:

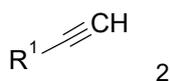
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



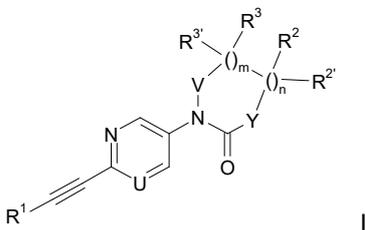
6

con un aril-acetileno adecuado de la fórmula

50



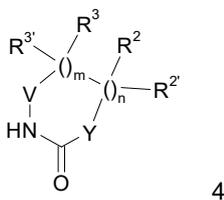
para obtener un compuesto de la fórmula



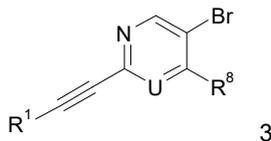
en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

5

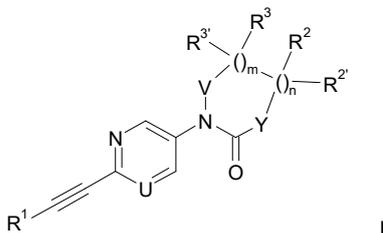
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto apropiado de la fórmula



10 para obtener un compuesto de la fórmula



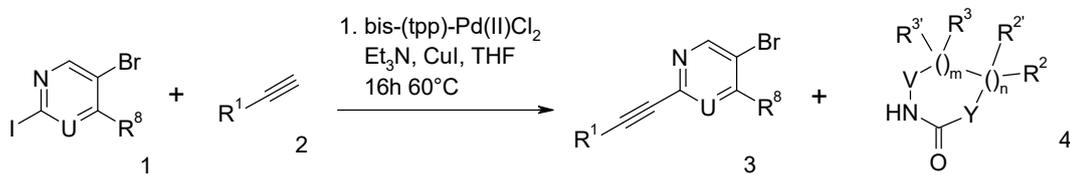
en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, y,

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

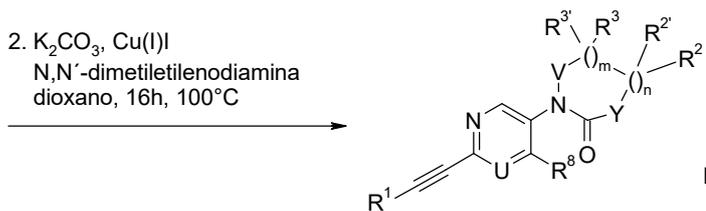
15

La obtención de los compuestos de la fórmula I se describe con mayor detalle en los esquemas 1 y 2 y en los ejemplos 1 – 16.

Esquema 1



2. K_2CO_3 , Cu(I)I
N,N'-dimetiletilenodiamina
dioxano, 16h, 100°C

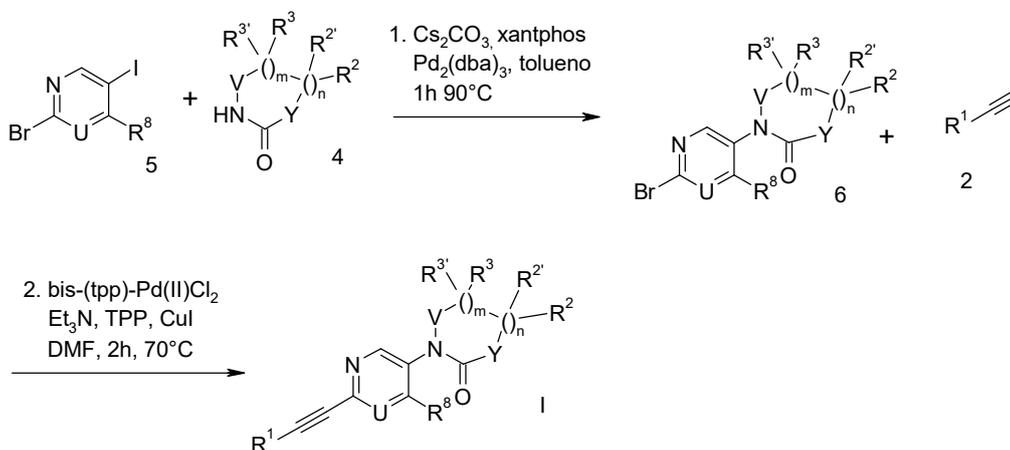


20

Puede obtenerse un compuesto etinil-piridina o etinil-pirimidina de la fórmula I por ejemplo por condensación de Sonogashira de una 5-bromo-2-yodo-piridina o pirimidina 1 apropiada con un arilacetileno sustituido

5 convenientemente 2, formándose los correspondientes derivados 5-bromo-2-etinil-piridina o -pirimidina 3. Por sustitución de los compuestos 3 con derivados lactama, carbamato cíclico, urea cíclica o pirazolidin-3-ona 4 apropiados en presencia de una base, por ejemplo carbonato potásico y empleando el yoduro de cobre (I) y la N,N'-dimetiletlenodiamina, en un disolvente de tipo dioxano se obtienen los compuestos etinil-piridina o etinil-pirimidina deseados de la fórmula I.

Esquema 2

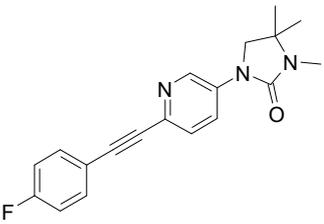
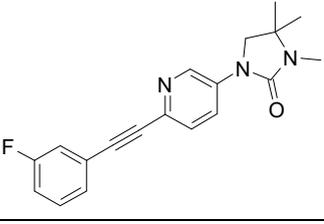
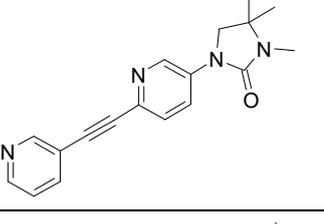
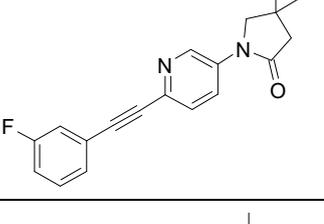
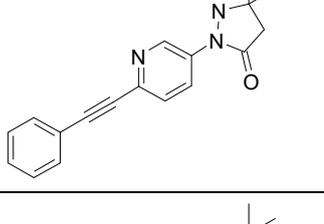
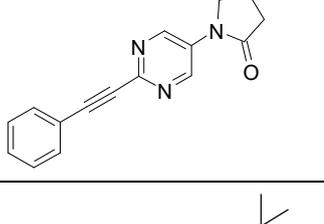
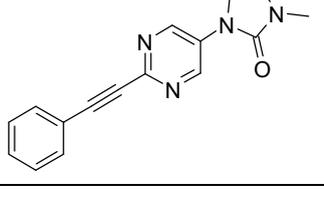


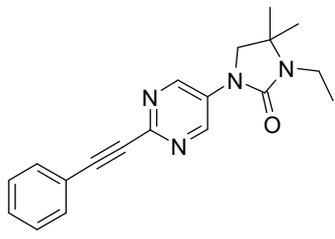
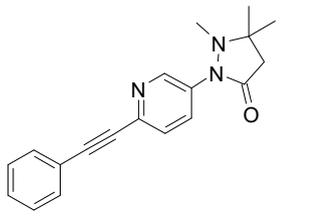
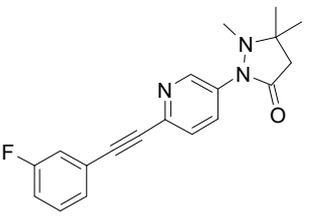
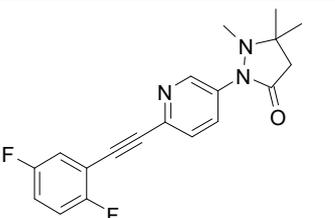
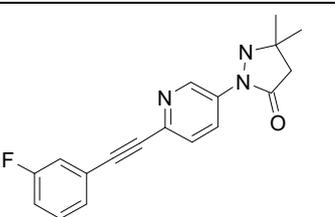
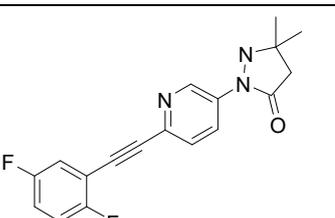
10 Los compuestos etinil-piridina o etinil-pirimidina de la fórmula I pueden obtenerse por ejemplo por sustitución de la 2-bromo-5-yodo-piridina o -pirimidina 5 con un derivado apropiado de tipo lactama, carbamato cíclico, urea cíclica o pirazolidin-3-ona 4, en presencia de una base del tipo carbonato de cesio y empleando xantphos y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ en un disolvente de tipo tolueno, de este modo se obtienen los derivados 2-bromo-piridina o -pirimidina deseados 6. Por condensación de Sonogashira del compuesto 6 con un arilacetileno sustituido convenientemente 2 se obtienen los compuestos etinil-piridina o etinil-pirimidina de la fórmula I.

15

Lista de ejemplos

Ej.	Estructura	Nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5PAM	Ef. (%)
1		4,4-dimetil-1-(6-fenil-etinil-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona	49	75
2		6,6-dimetil-3-(6-fenil-etinil-piridin-3-il)-[1,3]oxazinan-2-ona	96	85
3		3,4,4-trimetil-1-(6-fenil-etinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	15	45

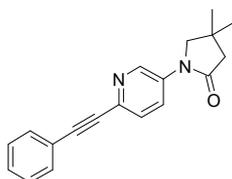
4		1-[6-(4-fluor-phenyletini)-piridin-3-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona	50	44
5		1-[6-(3-fluor-pheniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona	19	42
6		3,4,4-trimetil-1-(6-piridin-3-iletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	241	36
7		1-[6-(3-fluor-pheniletinil)-piridin-3-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona	39	62
8		5,5-dimetil-2-(6-fenil-etinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona	62	56
9		4,4-dimetil-1-(6-fenil-etinil-pirimidin-3-il)-pirrolidin-2-ona	36	39
10		3,4,4-trimetil-1-(2-fenil-etinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona	-	-

11		3-etil-4,4-dimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona	79	52
12		1,5,5-trimetil-2-(6-fenil-etinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona	40	66
13		2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona	38	63
14		2-[6-(2,5-difluor-fenil-etinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona	53	57
15		2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona	68	38
16		2-[6-(2,5-difluor-fenil-etinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona	40	41

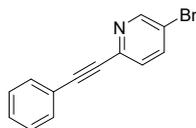
Sección experimentalEjemplo 1

5

4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona

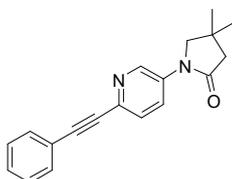


Paso 1: 5-bromo-2-feniletinil-piridina



5 Se disuelve el dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) (62 mg, 0,088 mmoles, 0,05 equiv.) en 5 ml de THF. Se le añaden a temperatura ambiente (500 mg, 1,76 mmoles) de la 5-bromo-2-yodopiridina y fenilacetileno (216 mg, 2,11 mmoles, 1,2 equiv.). Se añaden la trietilamina (0,74 ml, 5,28 mmoles, 3 equiv.) y el yoduro de cobre (I) (10 mg, 0,053 mmoles, 0,03 equiv.) y se agita la mezcla a 60°C durante 16 horas. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad y se introduce directamente en una columna de gel de sílice. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo de 100:0 a 90:10. Se obtiene la 5-bromo-2-feniletinil-piridina deseada (354 mg, rendimiento = 78 %) se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 258,0/259,9 (M+H⁺).

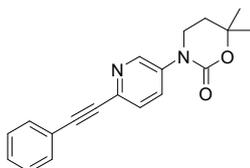
10 Paso 2: 4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona



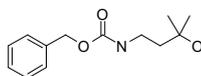
15 En atmósfera de argón, a una suspensión de la 5-bromo-2-feniletinil-piridina (ejemplo 1, paso 1) (40 mg, 0,155 mmoles), 4,4-dimetilpirrolidina-2-ona (21 mg, 0,186 mmoles, 1,2 equiv.), carbonato potásico (64 mg, 0,465 mmoles, 3 equiv.) y N,N'-dimetiletilenodiamina (1,4 mg, 0,015 mmoles, 0,1 equiv.) en 1 ml de dioxano se le añade el yoduro de cobre (I) (3 mg, 0,015 mmoles, 0,1 equiv.). Se agita la mezcla a 100°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante y se extrae con una solución saturada de NaHCO₃ y dos veces con acetato de etilo. Se extraen las fases orgánicas con salmuera, se reúnen, 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 un gradiente de heptano:acetato de etilo de 100:0 a 30:70. Se obtiene la 4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona deseada (30 mg, rendimiento = 67 %) se obtiene en forma de sólido blanco, EM: m/e = 291,1 (M+H⁺).

25 Ejemplo 2

6,6-dimetil-3-(6-feniletinil-piridin-3-il)-[1,3]-oxazinan-2-ona

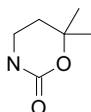


30 Paso 1: (3-hidroxi-3-metil-butil)-carbamato de bencilo



35 Se disuelven (10 g, 42,1 mmoles) del 3-(benciloxi-carbonilamino)propanoato de metilo (CAS 54755-77-0) en THF (150 ml) y se enfrían a 0-5°C. Se añade por goteo una solución 3N de bromuro de metilmagnesio en THF (56,2 ml, 120 mmoles, 4 equiv.) y se agita la mezcla a 0-5°C durante 1 hora. Se extrae la mezcla reaccionante con una solución saturada de NH₄Cl y dos veces con EtOAc. Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentran a sequedad. Se obtiene el (3-hidroxi-3-metil-butil)-carbamato de bencilo deseado (11,6 g, rendimiento cuantitativo) en forma de aceite incoloro, EM: m/e = 238,1 (M+H⁺) y se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

40 Paso 2: 6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona

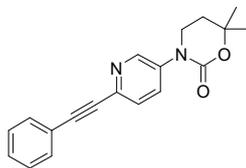


Se disuelven (11,6 g, 48,9 mmoles) del (3-hidroxi-3-metil-butil)-carbamato de bencilo (ejemplo 72, paso 1) en THF (250 ml) y se les añade en porciones el hidruro sódico (del 60%, 5,2 g, 108 mmoles, 2,2 equiv.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añaden cuidadosamente 5 ml de una solución saturada de NaHCO₃ y se

concentra la mezcla con Isolute a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash introduciendo el residuo directamente en una columna de gel de sílice y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:metanol de 100:0 a 90:10. Se obtiene la 6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona deseada (3,2 g, rendimiento = 51 %) se obtiene en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 130,1 (M+H⁺).

5

Paso 3: 6,6-dimetil-3-(6-feniletinil-piridin-3-il)-[1,3]oxazinan-2-ona

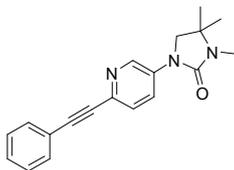


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 307,2 (M+H⁺), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la 5-bromo-2-feniletinil-piridina (ejemplo 1, paso 1) y la 6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona (ejemplo 2, paso 2).

10

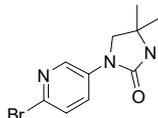
Ejemplo 3

3,4,4-trimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona



15

Paso 1: 1-(6-bromo-piridin-3-il)-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona

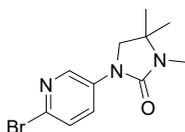


En atmósfera de argón, a una suspensión de la 2-bromo-5-yodopiridina (1,0 g, 3,52 mmoles), 4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (CAS 24572-33-6) (400 mg, 3,52 mmoles, 1,0 equiv.), carbonato de cesio (1,72 g, 5,28 mmoles, 1,5 equiv.) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (xantphos) (82 mg, 0,141 mmoles, 0,04 equiv.) en 10 ml de tolueno se le añade un aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)-cloroformo (Pd₂(dba)₃*CHCl₃) (73 mg, 0,07 mmoles, 0,02 equiv.). Se agita la mezcla a 100°C durante 1 hora. Se introduce directamente la mezcla en la parte superior de una columna de 50 g de gel de sílice y se eluye con un gradiente de heptano:acetato de etilo de 100:0 a 0:100 y un gradiente de acetato de etilo:metanol de 100:0 a 80:20. Se obtiene la 1-(6-bromo-piridin-3-il)-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona deseada (810 mg, rendimiento = 85 %) se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 207,1/272,1 (M+H⁺).

20

25

Paso 2: 1-(6-bromo-piridin-3-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona

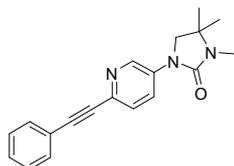


30

Se disuelven (810 mg, 3,0 mmoles) de la 1-(6-bromo-piridin-3-il)-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 3, paso 1) en DMF (8 ml) y se enfrían a 0-5°C. Se añaden el yodometano (640 mg, 280 µl, 4,5 mmoles, 1,5 equiv.) y el NaH (del 60%) (156 mg, 3,9 mmoles, 1,3 equiv.) y se agita la mezcla a 0-5°C durante 2 horas. Se trata la mezcla reaccionante con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae dos veces con EtOAc. Se extraen las fases orgánicas con agua y salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo de 100:0 a 0:100. Se obtiene la 1-(6-bromo-piridin-3-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona deseada (800 mg, rendimiento = 94 %) en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 284,1/286,0 (M+H⁺).

35

Paso 3: 3,4,4-trimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona

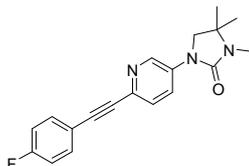


40

Se disuelve el dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) (6 mg, 8,5 μ moles, 0,03 equiv.) en 1 ml de DMF. Se añaden a temperatura ambiente (80 mg, 282 μ moles) de la 1-(6-bromo-piridin-3-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 3, paso 2) y el fenilacetileno (58 mg, 563 μ moles, 2 equiv.). Se añaden la trietilamina (118 μ l, 0,845 mmoles, 3 equiv.), la trifenilfosfina (4,4 mg, 16,9 μ moles, 0,06 equiv.) y el yoduro de cobre (I) (1,6 mg, 8,45 μ moles, 0,03 equiv.) y se agita la mezcla a 90°C durante 4 horas. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad con Isolute[®] y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash introduciendo directamente los sólidos en una columna de gel de sílice y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 100:0. Se obtiene la 3,4,4-trimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona deseada (52 mg, rendimiento = 61 %) en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 306,2 (M+H⁺).

Ejemplo 4

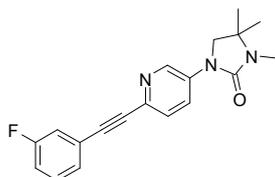
1-[6-(4-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-tri-metil-imidazolidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 324,2 (M+H⁺), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la 1-(6-bromo-piridin-3-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 3, paso 2) y del 4-fluorfenil-acetileno.

Ejemplo 5

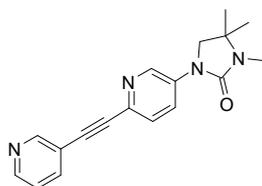
1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-tri-metil-imidazolidin-2-ona



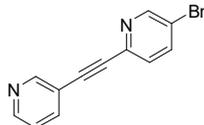
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 324,2 (M+H⁺), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la 1-(6-bromo-piridin-3-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 3, paso 2) y del 3-fluorfenil-acetileno.

Ejemplo 6

3,4,4-trimetil-1-(6-piridin-3-iletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona

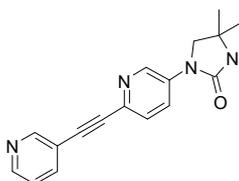


Paso 1: 5-bromo-2-piridin-3-iletinil-piridina



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 259,0/260,9 (M+H⁺), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir de la 5-bromo-2-yodopiridina y 3-etinilpiridina.

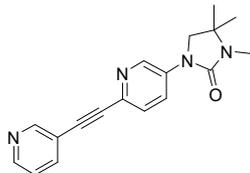
Paso 2: 4,4-dimetil-1-(6-piridin-3-iletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: $m/e = 293,1$ ($M+H^+$), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la 5-bromo-2-piridin-3-iletinil-piridina (ejemplo 6, paso 1) y 4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (CAS 24572-33-6).

5

Paso 3: 3,4,4-trimetil-1-(6-piridin-3-iletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona

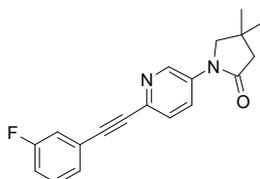


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: $m/e = 307,2$ ($M+H^+$), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 2, a partir de la 4,4-dimetil-1-(6-piridin-3-iletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (ejemplo 6, paso 2) y del yodometano.

10

Ejemplo 7

1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

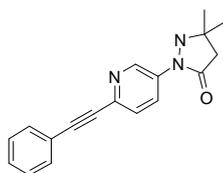


15

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: $m/e = 309,1$ ($M+H^+$), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1 y paso 2, a partir de la 5-bromo-2-yodopiridina, 3-fluorfenil-acetileno y 4,4-dimetilpirrolidina-2-ona.

Ejemplo 8

5,5-dimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona

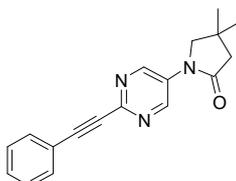


25

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: $m/e = 292,1$ ($M+H^+$), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la 5-bromo-2-feniletinil-piridina (ejemplo 1, paso 1) y 5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (CAS 42953-82-2).

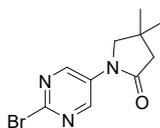
Ejemplo 9

4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-pirimidin-3-il)-pirrolidin-2-ona



30

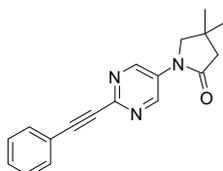
Paso 1: 1-(2-bromo-pirimidin-5-il)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 270,1/272,1$ ($M+H^+$), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 1, a partir de la 2-bromo-5-yodopirimidina y 4,4-dimetilpirrolidina-2-ona.

5

Paso 2: 4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-pirimidin-3-il)-pirrolidin-2-ona

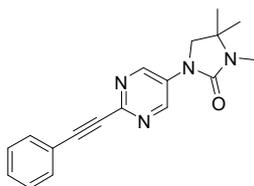


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM: $m/e = 292,3$ ($M+H^+$), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 1-(2-bromo-pirimidin-5-il)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona (ejemplo 9, paso 1) y fenilacetileno.

10

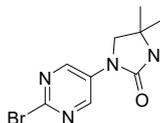
Ejemplo 10

3,4,4-trimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona



15

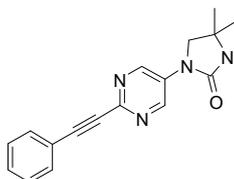
Paso 1: 1-(2-bromo-pirimidin-5-il)-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: $m/e = 271,2/273,1$ ($M+H^+$), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 1, a partir de la 2-bromo-5-yodopirimidina y de la 4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (CAS 24572-33-6).

20

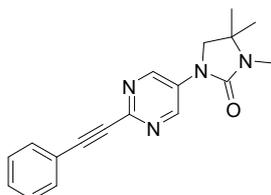
Paso 2: 4,4-dimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: $m/e = 293,0$ ($M+H^+$), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la 1-(2-bromo-pirimidin-5-il)-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 10, paso 1) y fenilacetileno.

25

Paso 2: 3,4,4-trimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona

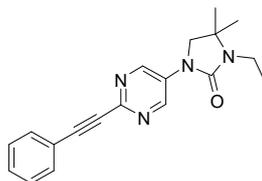


30

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: $m/e = 307,2$ ($M+H^+$), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 2, a partir de la 4,4-dimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona (ejemplo 10, paso 2) y del yodometano.

Ejemplo 11

3-etil-4,4-dimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona

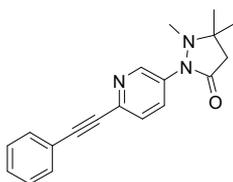


- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 321,4 (M+H^+)$, realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 2, a partir de la 4,4-dimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona (ejemplo 10, paso 2) y del yodoetano.

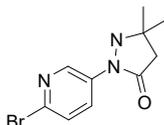
Ejemplo 12

10

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

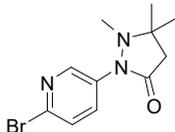


Paso 1: 2-(6-bromo-piridin-3-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona



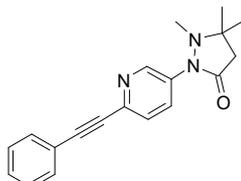
- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM: $m/e = 270,3/272,3 (M+H^+)$, realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 1, a partir de la 2-bromo-5-yodopiridina y de la 5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (CAS 42953-82-2) empleando como disolvente dioxano en lugar de tolueno.

Paso 2: 2-(6-bromo-piridin-3-il)-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona



- 20 Se calienta a 100°C una suspensión de la 2-(6-bromo-piridin-3-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 12, paso 1) (800 mg, 2,96 mmoles) y ácido fórmico (0,57 ml, 14,8 mmoles, 5 equiv.) en agua (8 ml). A esta temperatura se añade por goteo el formaldehído (al 36% en agua) (1,13 ml, 14,8 mmoles, 5 equiv.). Se agita la mezcla a 100°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante y se basicifica cuidadosamente con NaOH 2N y se extrae dos veces con una pequeña cantidad de diclorometano. Se introducen las fases orgánicas directamente en una columna de gel de sílice y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo de 100:0 a 0:100. Se obtiene la 2-(6-bromo-piridin-3-il)-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona deseada (380 mg, rendimiento = 45 %) en forma de aceite incoloro, EM: $m/e = 284,3/286,3 (M+H^+)$.
- 25

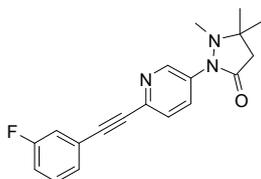
30 Paso 3: 1,5,5-trimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM: $m/e = 306,5 (M+H^+)$, realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la 2-(6-bromo-piridin-3-il)-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 12, paso 2) y del fenilacetileno.

Ejemplo 13

2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-tri-metil-pirazolidin-3-ona

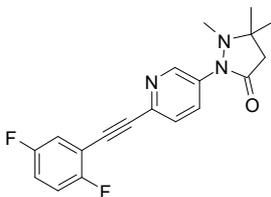


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM: $m/e = 324,4 (M+H^+)$, realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la 2-(6-bromo-piridin-3-il)-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 12, paso 2) y del 3-fluorfenil-acetileno.

5

Ejemplo 14

2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona

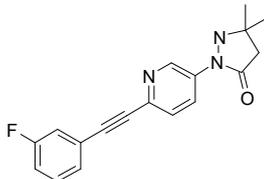


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: $m/e = 342,4 (M+H^+)$, realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la 2-(6-bromo-piridin-3-il)-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 12, paso 2) y del 2,5-difluor-fenilacetileno.

15

Ejemplo 15

2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona

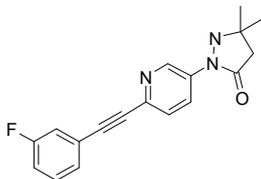


Se obtiene el compuesto epigrafiado as a brown oil, EM: $m/e = 310,4 (M+H^+)$, realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la 2-(6-bromo-piridin-3-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 12, paso 1) y del 3-fluorfenilacetileno.

20

Ejemplo 16

2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-di-metil-pirazolidin-3-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 328,4 (M+H^+)$, realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la 2-(6-bromo-piridin-3-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 12, paso 1) y del 2,5-difluorfenilacetileno.

25

Ensayo biológico y datos

Ensayo de movilización intracelular del Ca^{2+}

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/

35

estreptomycin, 50 µg/ml de higromicina y 15 µg/ml de blasticidina (todos ellos reactivos de cultivo celular y antibióticos de Invitrogen, Basilea, Suiza).

Unas 24 h antes del ensayo, en placas de 96 hoyos negras, de fondo transparente, recubiertas con poli-D-lisina, se siembran 5×10^4 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.

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. 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 anterior lista de ejemplos se recogen los resultados correspondientes a los compuestos, todos ellos tienen una EC₅₀ < 250 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 (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 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 polioles 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.

5 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.

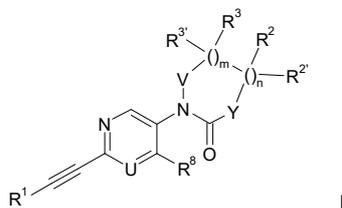
Fabricación de composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención

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

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

REIVINDICACIONES

1. Derivados de etinilo de la fórmula I



5 en la que:

U es N o CH,

R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;

Y es -N(R⁴)-, -O- o -C(R⁵R⁵⁻);

10 en las que R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ y R⁵/R⁵⁻ son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;

V es -N(R⁶)- o -C(R⁷R⁷⁻),

en las que R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ y R⁷/R⁷⁻ son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₄, CH₂-alcoxi C₁-C₄ o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

15 R¹ es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;

m es el número 0 ó 1; en el caso de que m sea 1,

R³/R³⁻ son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₄, CH₂-alcoxi C₁-C₄ o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

20 n es el número 0 ó 1; en el caso de que n sea 1,

R²/R²⁻ son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₄, CH₂-alcoxi C₁-C₄ o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

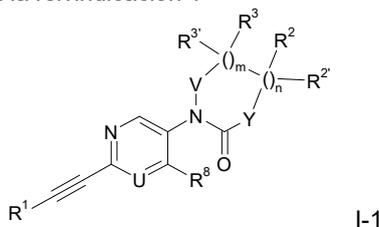
o si m es el número 1 y n es el número 0, R³ y R⁷ junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₄-6;

25 o si m es el número 1 y n es el número 1, R² y R³ o R³ y R⁷ junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₄-6;

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.

30

2. Derivados de etinilo de la fórmula I-1 según la reivindicación 1



en la que:

35 U es N o CH;

R⁸ es hidrógeno;

Y es CH₂, O, -N(CH₃)- o -N(CH₂CH₃)-;

V es CH₂, -NH- o -N(CH₃)-;

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

40 m es el número 0 ó 1; en el caso de que m sea 1,

R³/R³⁻ son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo C₁-C₄,

n es el número 1;

R²/R²⁻ son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

45 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.

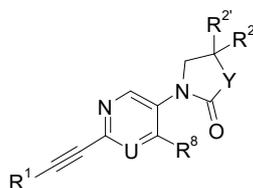
3. Derivados de etinilo de la fórmula I-1 según la reivindicación 1 ó 2, dichos compuestos son:

50 4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona

6,6-dimetil-3-(6-feniletinil-piridin-3-il)-[1,3]oxazinan-2-ona

- 3,4,4-trimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona
 1-[6-(4-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona
 1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona
 5 3,4,4-trimetil-1-(6-piridin-3-iletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona
 1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona
 5,5-dimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona
 4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-pirimidin-3-il)-pirrolidin-2-ona
 3,4,4-trimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona
 3-etil-4,4-dimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona
 10 1,5,5-trimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona
 2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona
 2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona
 2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona o
 2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona.

15 4. Derivados de etinilo de la fórmula IA según la reivindicación 1,



IA

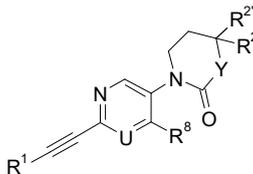
en la que:

- 20 U es N o CH,
 R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;
 Y es -N(R⁴)-, O o -C(R⁵R⁵)-;
 en las que R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ y R⁵/R⁵ son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄ o alcoxi
 25 C₁-C₄;
 R¹ es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;
 R²/R² son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₄, CH₂-alcoxi C₁-C₄ o junto con el átomo de carbono al
 que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;
 30 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.

5. Derivados de etinilo de la fórmula IA según la reivindicación 1 ó 4, dichos compuestos son:

- 35 4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona
 3,4,4-trimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona
 1-[6-(4-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona
 1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona
 3,4,4-trimetil-1-(6-piridin-3-iletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona
 40 1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona
 4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-pirimidin-3-il)-pirrolidin-2-ona
 3,4,4-trimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona o
 3-etil-4,4-dimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona.

45 6. Derivados de etinilo de la fórmula IB según la reivindicación 1,



IB

en la que:

- 50 U es N o CH,
 R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;
 Y es -N(R⁴)-, O o -C(R⁵R⁵)-;
 en las que R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ y R⁵/R⁵ son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄ o alcoxi
 C₁-C₄;

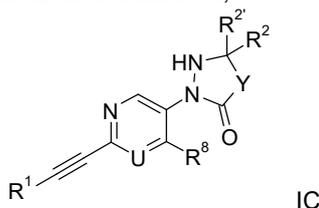
R¹ es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;
R²/R^{2'} son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₄, CH₂-alcoxi C₁-C₄ o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

5 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.

7. Derivados de etinilo de la fórmula IB según las reivindicaciones 1 y 6, dicho compuesto es la 6,6-dimetil-3-(6-feniletinil-piridin-3-il)-[1,3]oxazinan-2-ona.

10

8. Derivados de etinilo de la fórmula IC según la reivindicación 1,



en la que:

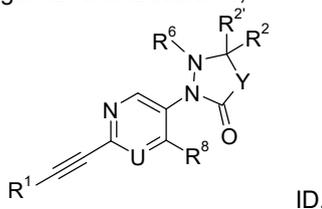
15 U es N o CH,
R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;
Y es -N(R⁴)-, O o -C(R⁵R^{5'})-;
en las que R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ y R⁵/R^{5'} son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;

20 R¹ es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;
R²/R^{2'} son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₄, CH₂-alcoxi C₁-C₄ o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

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.

9. Derivados de etinilo de la fórmula IC según las reivindicaciones 1 y 8, dicho compuesto es la 5,5-dimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona.

30 10. Derivados de etinilo de la fórmula ID según la reivindicación 1,



en la que:

35 U es N o CH,
R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;
Y es -N(R⁴)-, -O- o -C(R⁵R^{5'})-;
en las que R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ y R⁵/R^{5'} son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;

40 R¹ es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;
R²/R^{2'} son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₄, CH₂-alcoxi C₁-C₄ o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

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.

45

11. Derivados de etinilo de la fórmula IC según las reivindicaciones 1 y 10, dichos compuestos son:

- 1,5,5-trimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona
- 2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona
- 2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona
- 2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona o
- 2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona.

50

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1–11, si fuera aplica en forma de mezclas de enantiómeros, diastereómeros o formas enantioméricamente puras; así como sus sales farmacéuticamente aceptables, para el uso de medicamento.
- 5 16. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 o de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o prevención de la esquizofrenia, las enfermedades cognitivas, el síndrome de la X frágil o el autismo.
- 10 17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 para el uso en el tratamiento o la prevención de la esquizofrenia, las enfermedades cognitivas, el síndrome de la X frágil o el autismo.