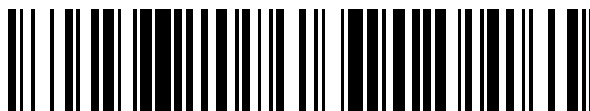


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 761**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01)  
**C07D 413/04** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 498/04** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61P 25/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2011 E 11713288 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 2558457**

54 Título: **Derivados de ariletinilo**

30 Prioridad:

**13.04.2010 EP 10159754**

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

**06.04.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GREEN, LUKE;**  
**GUBA, WOLFGANG;**  
**JAESCHKE, GEORG;**  
**JOLIDON, SYNESE;**  
**LINDEMANN, LOTHAR;**  
**RICCI, ANTONIO;**  
**RUEHER, DANIEL;**  
**STADLER, HEINZ y**  
**VIEIRA, ERIC**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

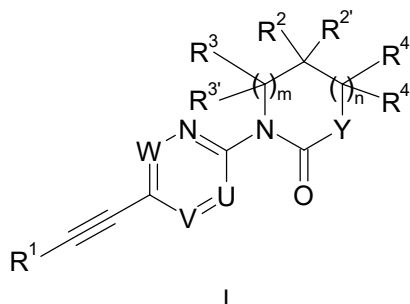
**ES 2 565 761 T3**

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 ariletinilo

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



en la que:

- 10 U es =N- o =C(R<sup>5</sup>)-;  
 V es -CH= o -N=;  
 W es =CH- o =N-;
- 15 con la condición de que solamente uno de U, V o W pueda ser nitrógeno,  
 R<sup>5</sup> es hidrógeno, metilo o halógeno;  
 Y es -N(R<sup>6</sup>)-, -O-, -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>7</sup>)-, -CH<sub>2</sub>O- o -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>-;  
 dicho R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo inferior y R<sup>7</sup>/R<sup>7</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;
- 20 R<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior;
- R<sup>2</sup>/R<sup>2</sup>' con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o un anillo que contiene -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-;
- 25 m es el número 0, 1 ó 2;  
 en el caso de que m sea 1,  
 R<sup>3</sup>/R<sup>3</sup>' con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, CH<sub>2</sub>-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;  
 o R<sup>3</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un anillo que contiene -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-;
- 30 n es el número 0 ó 1;  
 en el caso de que n sea 1,  
 R<sup>4</sup>/R<sup>4</sup>' con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, CH<sub>2</sub>-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sup>4</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;
- 35 o si n es 0 e Y es -N(R<sup>6</sup>)-, entonces R<sup>6</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;  
 o si n y m son 0, entonces R<sup>2</sup> y R<sup>7</sup> junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;
- 40 o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, a una mezcla racémica o a sus enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros correspondientes.

Ahora se 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).

45 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.

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

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

El mGluR1 y el mGluR5 pertenecen 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.

5 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.

10 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.

20 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).

25 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.

30 En años recientes se han realizado progresos significativos en el estudio de la fisiopatología de diversos trastornos del desarrollo del cerebro, que sugieren que la síntesis proteica en la sinapsis se desencadena por activación del grupo I de receptores de glutamato metabotrópicos. 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 y el síndrome de Rett (Annu. Rev. Med. 62, 31.1-31.19, 2011 y Neuroscience 156, 203-215, 2008).

40 Los moduladores alostéricos positivos se han descrito en la técnica anterior. 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 es, pues, un mecanismo atractivo para intensificar la activación del receptor fisiológico apropiado. Hay escasez de moduladores alostéricos selectivos del receptor mGluR5. Los moduladores convencionales del receptor mGluR5 carecen normalmente de una solubilidad acuosa satisfactoria y presentan una biodisponibilidad oral pobre.

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

50 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.

55 La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I y a sus sales farmacéuticamente aceptables, si procede a las mezclas de enantiómeros o diastereómeros o sus formas enantiomérica o diastereoméricamente puras; a estos compuestos en su condición de sustancias farmacéuticamente activas, a los procesos para su obtención así como a su utilización para el tratamiento o la prevención de trastornos, en relación con los moduladores alostéricos 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.

60 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.

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

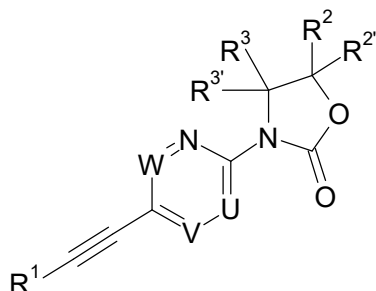
El término “etinilo” indica un grupo  $-C\equiv C-$ .

10 El término “cicloalquilo” indica un anillo carbonado saturado, que contiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo, 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 del tipo N, O o S, por ejemplo el piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, piridazinilo, imidazolilo, triazolilo, tienilo o pirazinilo.

15 El término “sal farmacéuticamente aceptable” o “sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” abarca a las sales de ácido inorgánicos u orgánicos, por ejemplo 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



en la que

U es =N- o =C(R<sup>5</sup>);

V es -CH= o -N=;

W es =CH- o =N-;

con la condición de que solamente uno de U, V o W pueda ser nitrógeno;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, metilo o halógeno;

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

R<sup>2</sup>/R<sup>2'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o un anillo que contiene -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-;

R<sup>3</sup>/R<sup>3'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, CH<sub>2</sub>-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

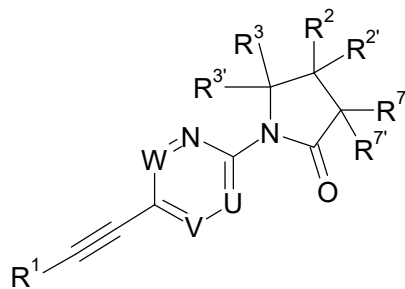
o R<sup>3</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un anillo que contiene -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-;

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

Son ejemplos de compuestos de la fórmula I-A1 los siguientes:

3-(3-fluor-5-feniletinil-piridin-2-il)-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona  
 (5RS)-5-metoximetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona  
 (5R o 5S)-5-metoximetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona  
 (5S o 5R)-5-metoximetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona  
 5,5-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona  
 3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona  
 5,5-dimetil-3-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona  
 (5RS)-5-tert-butil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona  
 6-(5-feniletinil-piridin-2-il)-4-oxa-6-aza-espiro[2.4]heptan-5-ona  
 7-(5-feniletinil-piridin-2-il)-5-oxa-7-aza-espiro[3.4]octan-6-ona  
 3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-1-oxa-3-aza-espiro[4.4]nonan-2-ona  
 3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona  
 (5RS)-5-tert-butil-5-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona  
 (3aRS,6aSR)-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclo-pentaoxazol-2-ona  
 (3aRS,6aSR)-3-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopentaoxazol-2-ona  
 (3aRS,6aSR)-3-[5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-hexahidro-ciclopentaoxazol-2-ona  
 (RS)-4,5,5-trimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona  
 4,4,5,5-tetrametil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona  
 3-[5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona  
 5,5-dimetil-3-(5-pirimidin-5-iletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona  
 5,5-dimetil-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-iletinil)-piridin-2-il]-oxazolidin-2-ona  
 3-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona  
 3-[5-(3,4-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona  
 3-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona  
 3-[5-(6-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona  
 6-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-4-oxa-6-aza-espiro-[2.4]heptan-5-ona  
 (6SR,7RS)-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-benzo-oxazol-2-ona  
 (3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexa-hidro-pirano[4,3-d]oxazol-2-ona o  
 5,5-dimetil-3-(6-(feniletinil)piridazin-3-il)oxazolidin-2-ona.

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



I-B1

en la que

- 5 U es =N- o =C(R<sup>5</sup>);  
 V es -CH= o -N=;  
 W es =CH- o =N-;  
 con la condición de que solamente uno de U, V o W pueda ser nitrógeno;  
 10 R<sup>5</sup> es hidrógeno, metilo o halógeno;  
 R<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;  
 R<sup>2</sup>/R<sup>2'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o un anillo  
 15 que contiene -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-;  
 R<sup>3</sup>/R<sup>3'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, CH<sub>2</sub>-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;  
 o R<sup>3</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un anillo que  
 20 contiene -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-;  
 R<sup>7</sup>/R<sup>7'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

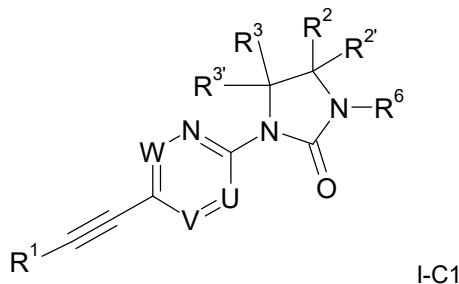
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

25 Son ejemplos específicos de los compuestos de la fórmula I-B1 los siguientes:

- 4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona  
 (3RS)-3-hidroxi-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona  
 1-(3-fluor-5-feniletinil-piridin-2-il)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona  
 30 1-[5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona  
 4,4-dimetil-1-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona  
 1-[5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona  
 1-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona  
 4,4-dimetil-1-(3-metil-5-feniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona  
 35 2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-2-aza-espiro[4.4]nonan-3-ona  
 (RS)-3-metoxi-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona  
 (5R o 5S)-5-metoximetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona  
 (5S o 5R)-5-metoximetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona  
 (RS)-1-[5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona  
 40 (RS)-3-metoxi-4,4-dimetil-1-(5-m-toliletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona  
 (RS)-1-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona  
 (RS)-1-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona  
 6-(5-feniletinil-piridin-2-il)-2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-7-ona  
 4,4-dimetil-5'-feniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bi-piridinil-2-ona  
 45 5'-(3-fluor-feniletinil)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona  
 5'-(3-cloro-feniletinil)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona  
 5'-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona  
 5'-(4-fluor-feniletinil)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona  
 5'-(2,5-difluor-feniletinil)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona  
 50 4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirrolidin-2-ona  
 2-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-2-aza-espiro[4.4]nonan-3-ona  
 1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona  
 1-[5-(3-cloro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona  
 1-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona  
 55 1-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

(RS)-3-metoxi-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirrolidin-2-ona  
 (5R o 5S)-5-metoximetil-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-oxazolidin-2-ona  
 (5S o 5R)-5-metoximetil-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-oxazolidin-2-ona  
 (RS)-1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona  
 (R o S)-1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona  
 (S o R)-1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona  
 (R o S)-1-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona  
 4,4-dimetil-1-(6-(feniletinil)piridazin-3-il)pirrolidin-2-ona  
 4,4-dimetil-1-(5-(piridin-3-iletinil)pirazin-2-il)pirrolidin-2-ona.

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



en la que

U es =N- o =C(R<sup>5</sup>)-;

V es -CH= o -N=;

W es =CH- o =N-;

con la condición de que solamente uno de U, V o W pueda ser nitrógeno;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, metilo o halógeno;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo inferior;

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

R<sup>2</sup>/R<sup>2'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o un anillo que contiene -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-;

R<sup>3</sup>/R<sup>3'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, CH<sub>2</sub>-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

o R<sup>3</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un anillo que contiene -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-;

o R<sup>6</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

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

Son ejemplos de los compuestos de la fórmula I-C1 los siguientes:

4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona

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

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

3-isopropil-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona

1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-1,3-diaza-espiro-[4.4]nonan-2-ona

(RS)-4-ciclopentil-3-metil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona

3,4,4-trimetil-1-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona

1-[5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-tri-metil-imidazolidin-2-ona

3,4,4-trimetil-1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-iletinil)-piridin-2-il]-imidazolidin-2-ona

1-[5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-tri-metil-imidazolidin-2-ona

3,4,4-trimetil-1-(5-piridazin-4-iletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona

1-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona

1-[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona

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

3,4,4-trimetil-1-(5-m-toliletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona

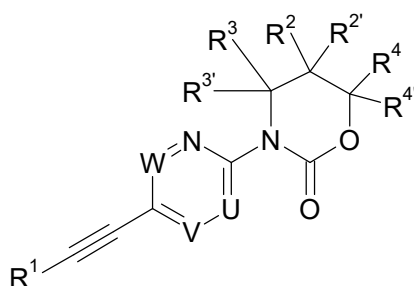
1-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona

(RS)-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-imidazo[1,5-a]-piridin-3-ona

- (RS)-2-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-hexahidro-imidazo-[1,5-a]piridin-3-ona  
 (RS)-2-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona  
 (RS)-4-ciclopropil-3-metil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona  
 5 (3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-benzoimidazol-2-ona  
 (3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-metil-3-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-octahidro-benzoimidazol-2-ona  
 (3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-[5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-3-metil-octahidro-benzoimidazol-2-ona  
 4-metil-6-(5-feniletinil-piridin-2-il)-4,6-diaza-espiro-[2.4]heptan-5-ona  
 (3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-etil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-benzoimidazol-2-ona  
 (3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-etil-3-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-octahidro-benzoimidazol-2-ona  
 10 (3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-isopropil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-benzoimidazol-2-ona  
 (3aRS,6aSR)-1-metil-3-(5-(feniletinil)piridin-2-il)hexa-hidrociclopenta[d]imidazol-2(1H)-ona  
 (RS)-4-tert-butil-3-metil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona  
 1-[5-(3-fluor-feniletinil)-3-metil-piridin-2-il]-3,4,4-tri-metil-imidazolidin-2-ona  
 (3aSR,6aRS)-1-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3-metil-hexahidro-ciclopenta-imidazol-2-ona  
 15 1-[3-fluor-5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-tri-metil-imidazolidin-2-ona  
 1-[3-fluor-5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-tri-metil-imidazolidin-2-ona  
 6-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-4-metil-4,6-diaza-espiro[2.4]heptan-5-ona  
 6-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-4-metil-4,6-diaza-espiro[2.4]heptan-5-ona  
 3,4,4-trimetil-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-imidazolidin-2-ona  
 20 1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona  
 1-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3,4,4-tri-metil-imidazolidin-2-ona  
 1-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona  
 1-[5-(3,4-di-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3,4,4-tri-metil-imidazolidin-2-ona  
 3-isopropil-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-imidazolidin-2-ona  
 25 1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-isopropil-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona  
 1-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-isopropil-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona  
 1-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-etil-4,4-di-metil-imidazolidin-2-ona  
 1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-etil-4,4-di-metil-imidazolidin-2-ona  
 4-metil-6-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-4,6-diaza-espiro-[2.4]heptan-5-ona  
 30 3,4,4-trimetil-1-(6-(m-toliletinil)piridazin-3-il)-imidazolidin-2-ona  
 1-(6-((3-clorofenil)etnil)piridazin-3-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona  
 3,4,4-trimetil-1-(5-(feniletinil)pirazin-2-il)imidazolidin-2-ona  
 3,4,4-trimetil-1-(5-(piridin-3-iletinil)pirazin-2-il)-imidazolidin-2-ona  
 1-(5-((3-fluorfenil)etnil)pirazin-2-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona  
 35 1-(5-((4-fluorfenil)etnil)pirazin-2-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona  
 (3aRS,6aSR)-1-metil-3-(6-feniletinil-piridazin-3-il)-hexa-hidro-ciclopentaimidazol-2-ona o  
 (3aSR,6aRS)-1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridazin-3-il]-3-metil-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona.

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

40



I-D1

en la que

45 U es =N- o =C(R<sup>5</sup>);

V es -CH= o -N=;

W es =CH- o =N-;

con la condición de que solamente uno de U, V o W pueda ser nitrógeno;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, metilo o halógeno;

50 R<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

R<sup>2</sup>/R<sup>2'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, hidroxil, alcoxi inferior, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o un anillo que contiene -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-;

55 R<sup>3</sup>/R<sup>3'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, CH<sub>2</sub>-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;



o  $R^3$  y  $R^2$  junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo  $C_{3-6}$  o un anillo que contiene  $-(CH_2)_2OCH_2-$ ;

$R^4/R^4'$  con independencia entre sí son 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  $R^4$  y  $R^2$  junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo  $C_{3-6}$ ;

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

10 Son ejemplos de compuestos de la fórmula I-D1 los siguientes:

5,5-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona

6,6-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona

6,6-dimetil-3-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona

15 3-[5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona

3-[5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona

3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona

3-[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona

6,6-dimetil-3-(5-m-toliletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona

20 3-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona

3-[5-(3,4-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona

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

7,7-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazepan-2-ona

(RS)-5-hidroxi-6,6-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona

25 (4aRS,7aSR)-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclo-penta[e][1,3]oxazin-2-ona

(4aRS,7aRS)-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclo-penta[e][1,3]oxazin-2-ona

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

(RS)-6-metoximetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona

(RS)-5-metoxi-6,6-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona

30 (RS)-5,6,6-trimetil-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona

(RS)-3-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,6,6-trimetil-[1,3]oxazinan-2-ona

(RS)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,6,6-tri-metil-[1,3]oxazinan-2-ona

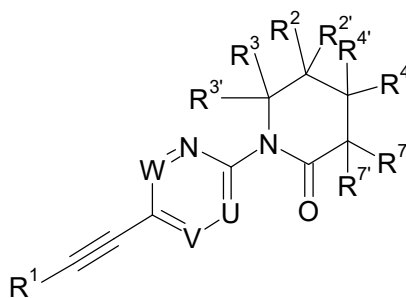
(RS)-3-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,6,6-tri-metil-[1,3]oxazinan-2-ona

6,6-dimetil-3-(6-(feniletinil)piridazin-3-il)-1,3-oxazinan-2-ona

35 6,6-dimetil-3-(5-(feniletinil)pirazin-2-il)-1,3-oxazinan-2-ona

(RS)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5-metoxi-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona.

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



I-E1

40 en la que

U es =N- o =C( $R^5$ );

V es  $-CH=$  o  $-N=$ ;

45 W es =CH- o =N-;

con la condición de que solamente uno de U, V o W pueda ser nitrógeno;

$R^5$  es hidrógeno, metilo o halógeno;

$R^7/R^7$  con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

50  $R^1$  es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

$R^2/R^2$  con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,  $CH_2$ -alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo  $C_3-C_6$  o un anillo que contiene  $-CH_2OCH_2-$ ;

55  $R^3/R^3$  con independencia entre sí son 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 R<sup>3</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un anillo que contiene -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-;

R<sup>4</sup>/R<sup>4'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, CH<sub>2</sub>-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

5 R<sup>4</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

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

10 Son ejemplos específicos de compuestos de la fórmula I-E1 los siguientes:

5,5-dimetil-5'-feniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bi-piridinil-2-ona

5'-((3-fluor-feniletinil)-5,5-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona

5,5-dimetil-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-piperidin-2-ona

15 4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-piperidin-2-ona

1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-4,4-dimetil-piperidin-2-ona

1-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-4,4-dimetil-piperidin-2-ona

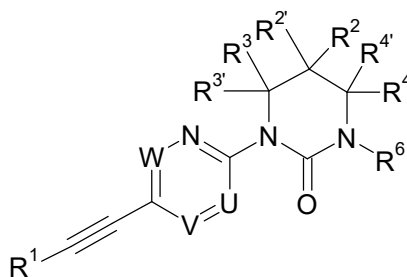
4,4-dimetil-1-(6-(feniletinil)piridazin-3-il)piperidin-2-ona

1-(5-((3-fluorfenil)etnil)pirazin-2-il)-4,4-dimetil-piperidin-2-ona

20 4,4-dimetil-1-(5-(piridin-3-iletinil)pirazin-2-il)piperidin-2-ona o

4,4-dimetil-1-(5-(feniletinil)pirazin-2-il)piperidin-2-ona.

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



25

I-F1

en la que

U es =N- o =C(R<sup>5</sup>)-;

V es -CH= o -N=;

30 W es =CH- o =N-;

con la condición de que solamente uno de U, V o W pueda ser nitrógeno;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, metilo o halógeno;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo inferior;

35 R<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

R<sup>2</sup>/R<sup>2'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, hidroxil, alcoxi inferior, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, CH<sub>2</sub>-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un anillo que contiene -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-;

R<sup>3</sup>/R<sup>3'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, CH<sub>2</sub>-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

40 o R<sup>3</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un anillo que contiene -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-;

R<sup>4</sup>/R<sup>4'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, CH<sub>2</sub>-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

45 R<sup>4</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

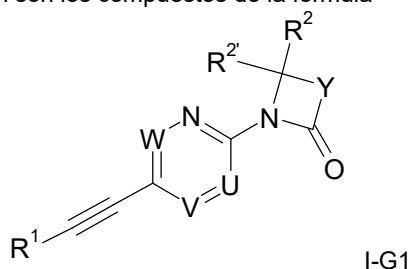
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

Son ejemplos de los compuestos de la fórmula I-F1 los siguientes:

- 5,5-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-tetrahidro-pirimidin-2-ona  
 1,5,5-trimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-tetrahidro-pirimidin-2-ona  
 5 3,4,4-trimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-tetrahidro-pirimidin-2-ona  
 1-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona  
 1-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona  
 3,4,4-trimetil-5'-feniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bi-pirimidinil-2-ona  
 5'-(3-fluor-feniletinil)-3,4,4-trimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirimidinil-2-ona  
 10 5'-(2,5-difluor-feniletinil)-3,4,4-trimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-[1,2']bipirimidinil-2-ona  
 4,4-dimetil-1-(5-(feniletinil)pirazin-2-il)tetrahidro-pirimidin-2(1H)-ona  
 3,4,4-trimetil-1-(5-(feniletinil)pirazin-2-il)tetrahidro-pirimidin-2(1H)-ona  
 1-(5-((3-fluorfenil)etnil)pirazin-2-il)-4,4-dimetiltetra-hidropirimidin-2(1H)-ona o  
 1-(5-((3-fluorfenil)etnil)pirazin-2-il)-3,4,4-trimetil-tetrahidropirimidin-2(1H)-ona.

15

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



en la que

- 20 U es =N- o =C(R<sup>5</sup>);  
 V es -CH= o -N=;  
 W es =CH- o =N-;  
 con la condición de que solamente uno de U, V o W pueda ser nitrógeno;  
 R<sup>5</sup> es hidrógeno, metilo o halógeno;  
 25 Y es -N(R<sup>6</sup>)-, -O-, -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>7</sup>)-, -CH<sub>2</sub>O- o -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>-;  
 dicho R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo inferior y R<sup>7</sup>/R<sup>7</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxil, alquilo inferior o alcoxi inferior;  
 R<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;  
 30 R<sup>2</sup>/R<sup>2</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, hidroxil, alcoxi inferior, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o un anillo que contiene -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-;  
 o R<sup>6</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;  
 35 o R<sup>2</sup> y R<sup>7</sup> junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

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

- 40 Son ejemplos de compuestos de la fórmula I-G1 los siguientes:

(1R,5SR)-6-(5-feniletinil-piridin-2-il)-6-aza-biciclo-[3.2.0]heptan-7-ona  
 3,3-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-azetidín-2-ona o  
 (1R,5SR)-6-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-6-aza-bi-ciclo[3.2.0]heptan-7-ona.

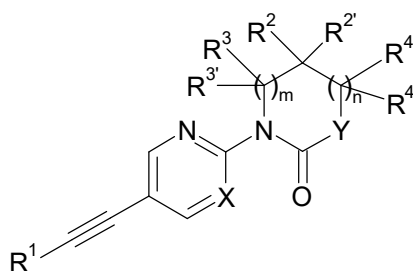
45

Otro objeto de la invención son los compuestos de la fórmula I, en la que Y es -CH<sub>2</sub>O-, por ejemplo la (RS)-6-metil-4-(5-feniletinil-piridin-2-il)-morfolín-3-ona o la 6,6-dimetil-4-(5-feniletinil-piridin-2-il)-morfolín-3-ona.

- 50 Otro objeto de la invención son los compuestos de la fórmula I, en la que Y es -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>-, por ejemplo la 1,1-di-oxo-4-(5-feniletinil-piridin-2-il)-tiomorfolín-3-ona.

Otro objeto de la invención son los compuestos de la fórmula I, en la que m es el número 2, por ejemplo la 7,7-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazepan-2-ona.

- 55 Un objeto de la invención son los derivados de etinilo de la fórmula I



la

en la que

X es N o C-R<sup>5</sup>,

5 dicho R<sup>5</sup> es hidrógeno o halógeno;

Y es N-R<sup>6</sup>, O o CHR<sup>7</sup>,

dicho R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo inferior y R<sup>7</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

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

10 R<sup>2</sup>/R<sup>2'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, CH<sub>2</sub>-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono

al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

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

R<sup>3</sup>/R<sup>3'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, CH<sub>2</sub>-alcoxi inferior o junto con el átomo de

carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

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

15 R<sup>4</sup>/R<sup>4'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, CH<sub>2</sub>-alcoxi inferior o junto con el átomo de

carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

o si m es 1 y n es 0, R<sup>3</sup> y R<sup>2</sup> junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo

C<sub>3-6</sub>;

20 o si m es 0 y n es 1, R<sup>4</sup> y R<sup>2</sup> junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo

C<sub>3-6</sub>;

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

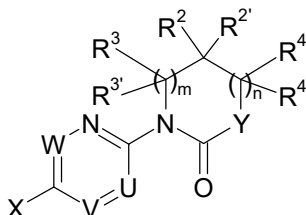
25 La obtención de los compuestos de la fórmula I de la presente invención puede efectuarse por métodos de síntesis convergentes o sucesivos. Las síntesis de los compuestos de la invención se representan en los siguientes esquemas de 1 a 3. Los expertos en química orgánica ya conocen los requisitos para 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.

30 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

35 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.

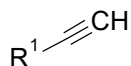
40 Los compuestos presentes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de química orgánica, por ejemplo por las variantes de proceso descritas a continuación, dicho proceso consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

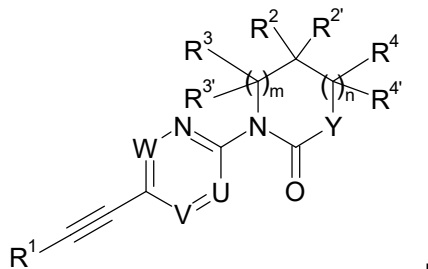


45 en la que X es un grupo saliente apropiado, que puede sustituirse por un resto acetileno, por ejemplo un átomo de bromo o de yodo, un grupo trialkilestanilo, un grupo ácido borónico o un grupo éster de ácido borónico,

con un aril-acetileno apropiado de la fórmula

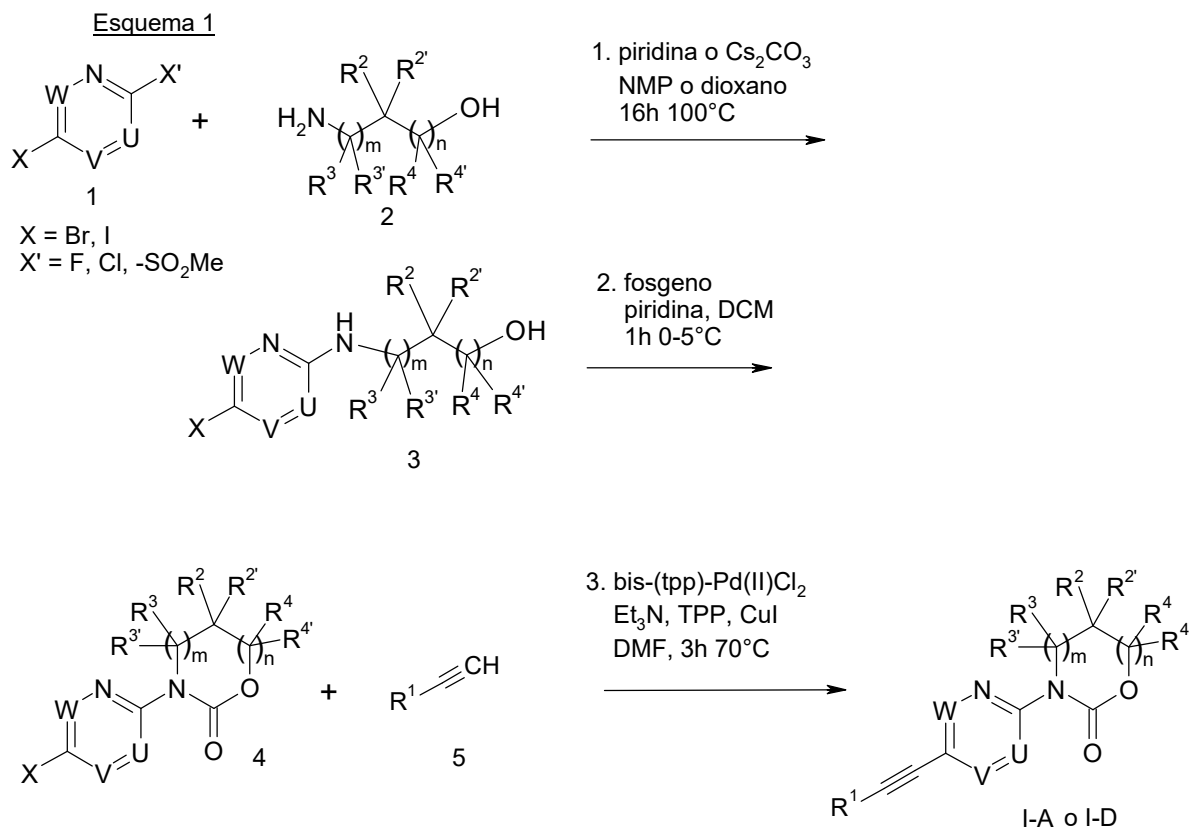


para obtener un compuesto de la fórmula



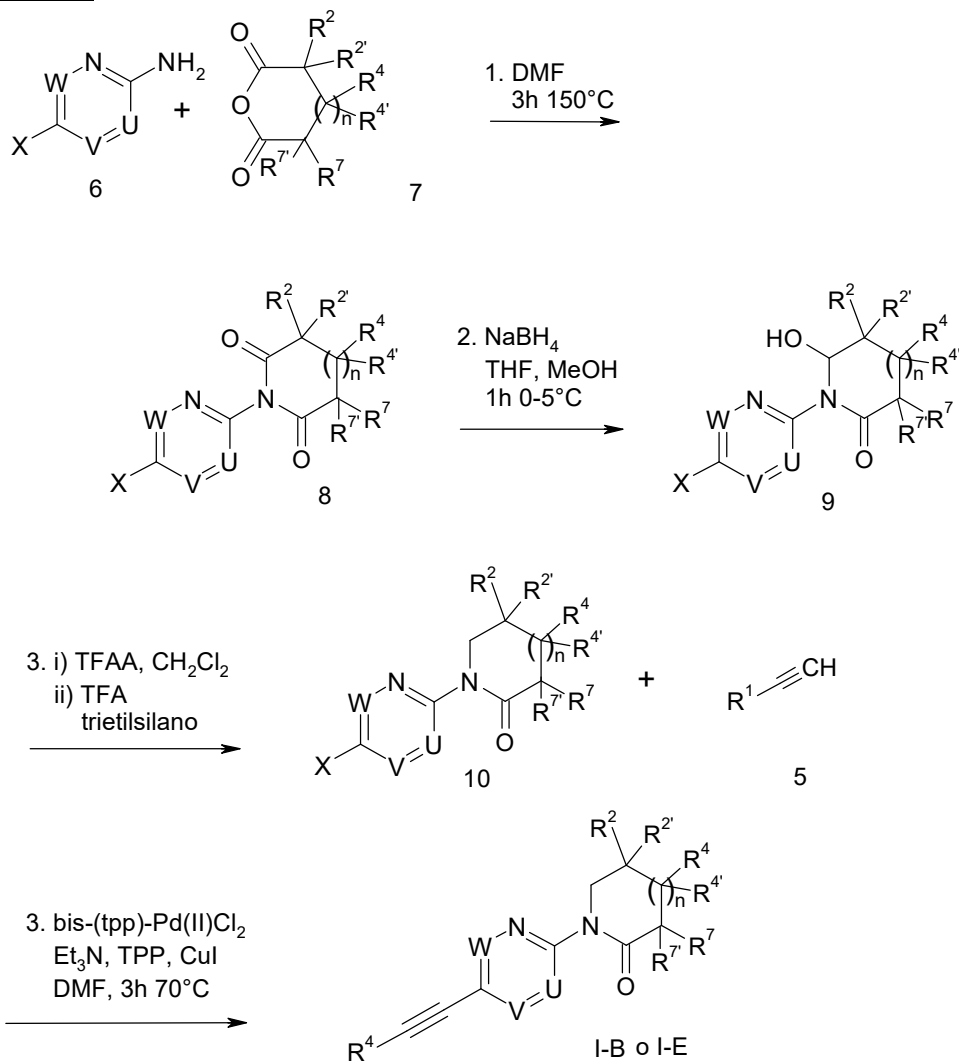
- 5 en la que los sustituyentes tienen los significados definidos previamente, o si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

10 La obtención de los compuestos de la fórmula I se describe a continuación con mayor detalle en los esquemas de 1 a 6 y en los ejemplos 1–174.

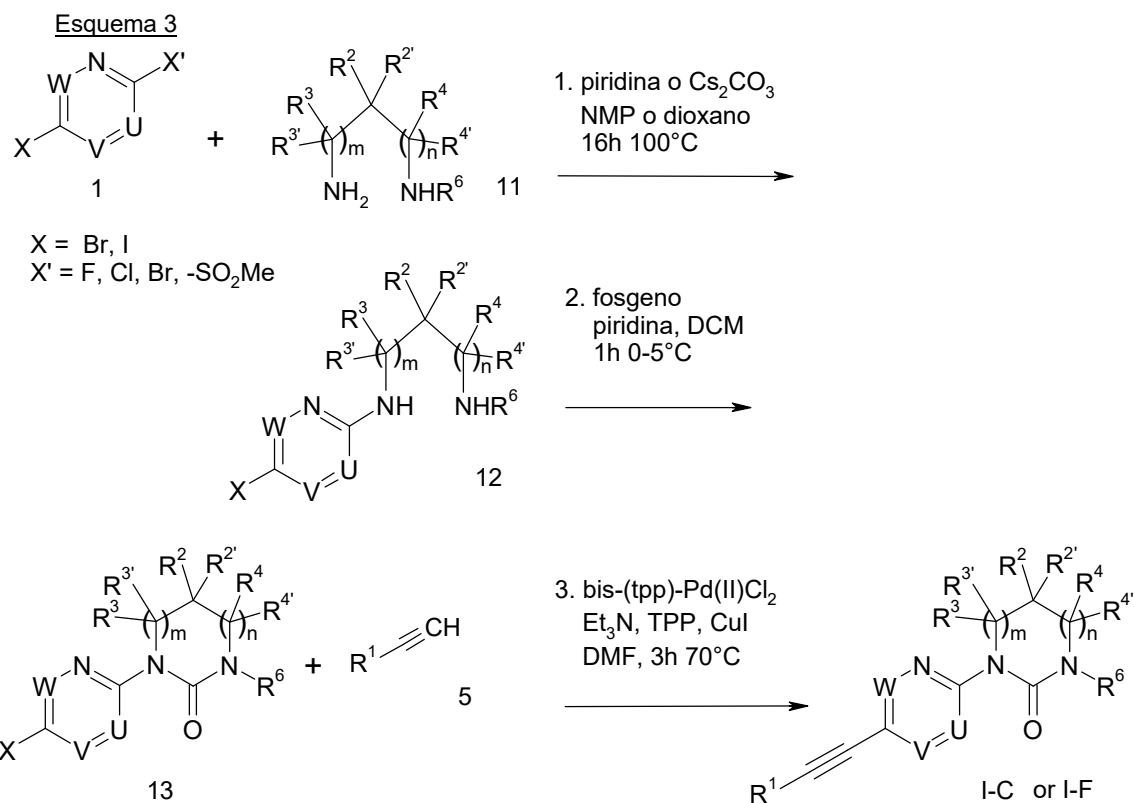


- 15 Puede obtenerse un compuesto de etinil-piridina, etinil-pirimidina, etinil-pirazina o etinil-piridazina de la fórmula I-A por sustitución de una 5-yodo-2-fluor-piridina, 5-yodo-2-fluor-pirimidina, 2-cloro-5-yodopiridazina o 2-bromo-5-yodopirazina 1 apropiadas o similares y un aminoalcohol 2 apropiado con una base del tipo piridina, trietilamina o carbonato de cesio, en un disolvente del tipo NMP, piridina o dioxano, para formar los correspondientes aductos 5-yodo-2-aminoalcoxi de la fórmula 3, que se tratan con fosgeno o un equivalente de fosgeno, por ejemplo el trifosgeno, en presencia de base, por ejemplo piridina, en un disolvente del tipo diclorometano, para formar los correspondientes derivados uretano o urea ciclados 4. Por condensación de Sonogashira de los derivados yodo-heteroarilo 4 con arilacetileno adecuadamente sustituido 5 se obtienen los derivados etinilo deseados de la fórmula general I-A o I-D (esquema 1).
- 20

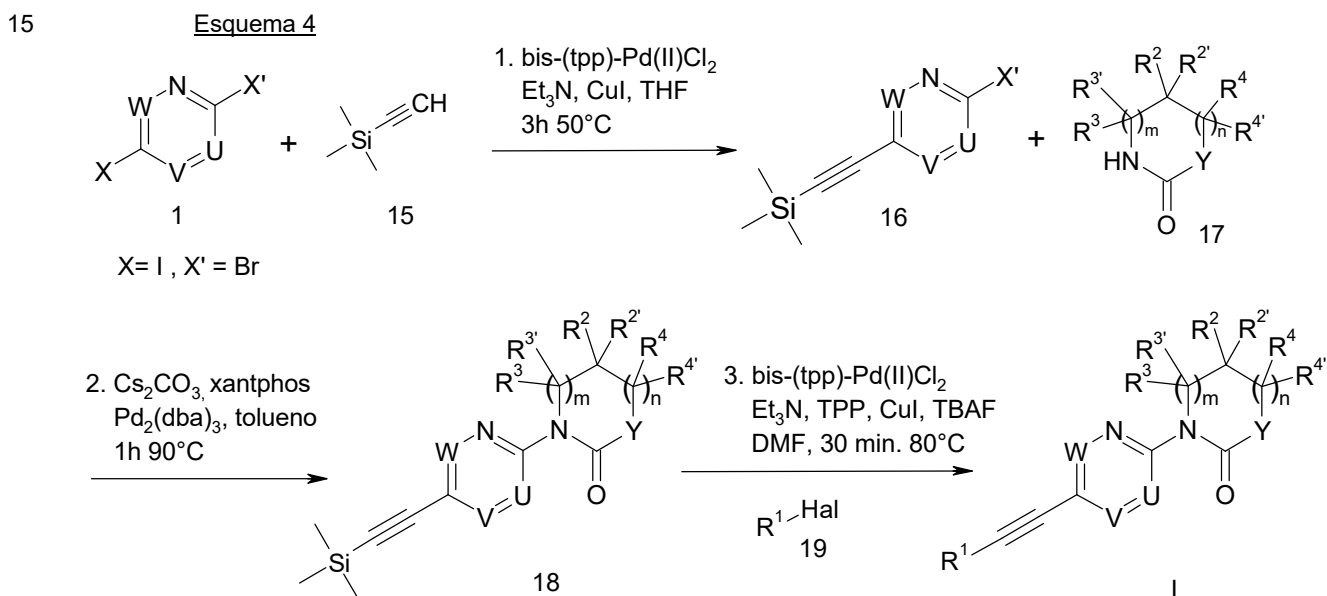
Esquema 2



Se puede obtener un compuesto de etinil-piridina, etinil-pirimidina, etinil-pirazina o etinil-piridazina de la fórmula I-B haciendo reaccionar un derivado apropiado de 5-yodo-2-amino-piridina o 5-yodo-2-amino-pirimidina, 5-yodo-2-amino-pirazina o 5-yodo-2-amino-piridazina 6 o similar con un anhídrido adecuadamente sustituido 7, en un disolvente del tipo DMF para obtener el correspondiente derivado imida 8, que se reduce con un agente reductor, por ejemplo el borhidruro sódico, en un disolvente del tipo THF y/o MeOH, para formar el correspondiente derivado alcohol 9. Por reacción del compuesto 9 con anhídrido trifluoracético en un disolvente del tipo diclorometano y posterior reducción con trietilsilano en un disolvente del tipo TFA se obtiene la amida deseada 10. Por condensación de Sonogashira de la amida 10 con un aril-acetileno adecuadamente sustituido 5 se obtienen los compuestos etinilo deseados de la fórmula I-B o I-E (esquema 2).

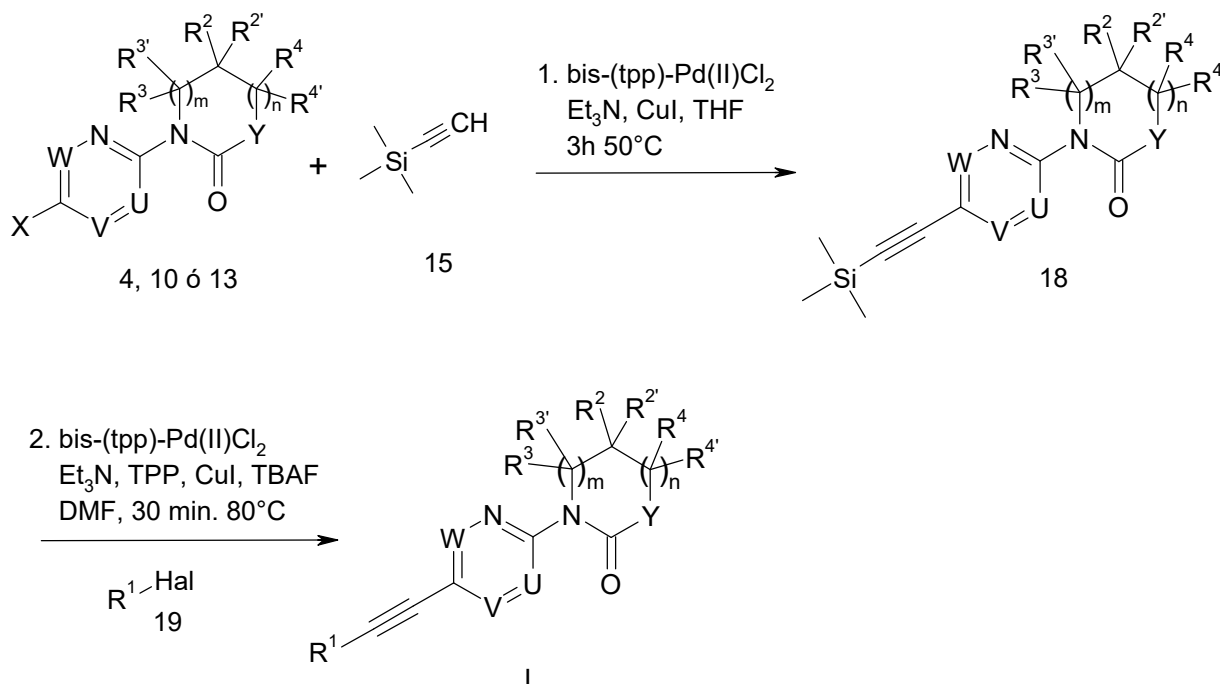


5 Puede obtenerse un compuesto de etnil-piridina, etnil-pirimidina, etnil-pirazina o etnil-piridazina de la fórmula I-C por sustitución de una 5-yodo-2-fluor-piridina, 5-yodo-2-fluor-pirimidina, 2-cloro-5-yodopiridazina o 2-bromo-5-yodopirazina 1 adecuadas o similares (1), en las que Y es un grupo saliente apropiado que puede desplazarse mediante una sustitución nucleófila con una amina, por ejemplo un átomo de flúor, cloro o bromo o un grupo alquilsulfonilo por un derivado diaminoalquilo apropiado 11, en presencia de una base del tipo piridina o carbonato de cesio, en un disolvente del tipo NMP, piridina o dioxano, formándose el correspondiente derivado N-heteroarilo 12, que se cicla con fosgeno o un equivalente de fosgeno en presencia de una base del tipo piridina o trietilamina, en un disolvente del tipo diclorometano o THF, formándose el correspondiente derivado urea 13 que después se condensa con un aril-acetileno adecuadamente sustituido 5 para generar el compuesto de etnil deseado de la fórmula I-C o I-F (esquema 3).



Puede obtenerse un compuesto etinil-piridina o etinil-pirimidina de la fórmula I por ejemplo por condensación de Sonogashira de una 2-bromo-5-yodo-piridina, 2-bromo-5-yodo-pirimidina, 2-bromo-5-yodopiridazina o 2-bromo-5-yodopirazina 1 o similares con etiniltrimetilsilano 15, formándose los derivados heteroarilo sustituidos por 2-bromo-5-trimetil-silaniletinilo 16. Por sustitución del compuesto 16 con un derivado lactama apropiada, carbamato cíclico o urea cíclica 17 en presencia de una base del tipo carbonato de cesio o empleando xantphos y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> en un disolvente del tipo tolueno se forman los correspondientes derivados 5-trimetil-silaniletinilo 18. Por condensación de Sonogashira y desililación "in-situ" del compuesto 18 en presencia de fluoruro y un halogenuro de arilo adecuadamente sustituido 19 se obtienen los compuestos ariletinilo deseados de la fórmula I (esquema 4).

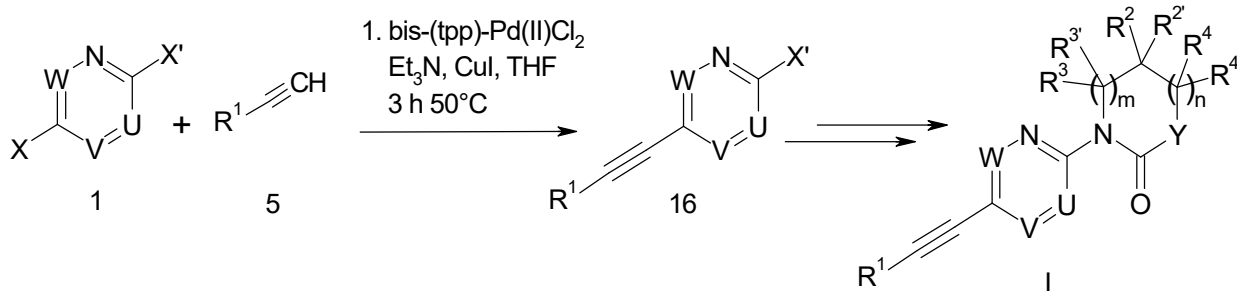
10 Esquema 5



Se puede obtener un compuesto ariletinilo de la fórmula I por condensación de Sonogashira de un derivado 5-bromo- o 5-yodo-heteroarilo 4, 10 ó 13 (en los que Y = Br, I) con etiniltrimetilsilano 15, formándose los correspondientes derivados 5-trimetilsilaniletinilo 18. Por condensación de Sonogashira y desililación "in-situ" del compuesto 18 y un halogenuro de arilo adecuadamente sustituidos 19 se obtienen los compuestos etinil-piridina o etinil-pirimidina deseados de la fórmula I (esquema 5).

En términos generales, el orden de los pasos aplicada para sintetizar los compuestos de la fórmula I puede alterarse en algunos casos, por ejemplo realizando en primer lugar una condensación de Sonogashira con un derivado aril- o heteroaril-etinilo adecuadamente sustituido y después introduciendo una lactama, carbamato cíclico o urea cíclica, aplicando procedimientos similares a los descritos en los esquemas de 1 a 4 (esquema 6).

20 Esquema 6



El compuesto de la fórmula I aquí descrito así como su sal farmacéuticamente aceptable se emplea para el tratamiento o la prevención de la psicosis, la epilepsia, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cognitivos y los déficits de memoria, el dolor agudo y crónico, 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, 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, los espasmos musculares, las convulsiones, la migraña, la incontinencia urinaria, el trastorno del reflujo gastrointestinal, la lesión o el fallo hepáticos causados por fármacos o por enfermedades, el síndrome de la X frágil, el síndrome de

5 Down, el autismo, la adicción a la nicotina, la adicción a los opiáceos, la ansiedad, los vómitos, la discinesia, los trastornos de ingestión de comida, en particular la bulimia o la anorexia nerviosa, y las depresiones, en especial para el tratamiento y la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, la ansiedad, el tratamiento del dolor agudo y crónico, la incontinencia urinaria y la obesidad.

10 Las indicaciones preferidas son la esquizofrenia y los trastornos cognitivos.

La presente invención se refiere además al uso de un compuesto de la fórmula I aquí descrita, así como de su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento destinado con preferencia al tratamiento y la prevención de los trastornos recién mencionados.

15 Ensayo biológico y datos obtenidos

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

20 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,

25 suplementado con 1 mM glutamina, 10% (vol./vol.) de suero bovino inactivado térmicamente, penicilina/estreptomicina, 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).

30 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

35 agonista L-glutamato en una concentración correspondiente a la  $\text{EC}_{20}$  (por ejemplo unos 80  $\mu\text{M}$ ) 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  $\text{EC}_{20}$  del glutamato inmediatamente antes de cada ensayo, registrando la curva completa de dosis-respuesta al glutamato.

40 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

45 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  $\text{EC}_{50}$ , x es el  $\log_{10}$  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  $\text{EC}_{50}$  (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.

50 Las señales positivas obtenidas durante la preincubación con los compuestos PAM ensayados (es decir, antes de la aplicación de la concentración  $\text{EC}_{20}$  del L-glutamato) indican la actividad agonista, la ausencia de tales señales demuestra la falta de actividad agonista. A la depresión de la señal observada después de la adición de la concentración  $\text{EC}_{20}$  del L-glutamato indica la actividad inhibidora del compuesto ensayado.

55 En la siguiente lista de compuestos de los ejemplos se recogen los resultados correspondientes de los compuestos, todos ellos tienen una  $\text{EC}_{50} < 300 \text{ nM}$ .

60 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 adicionales.

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.

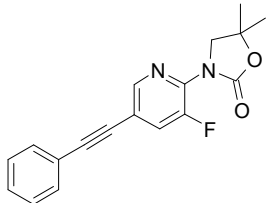
Fabricación de composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención

De manera convencional se fabrican tabletas de la composición siguiente:

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

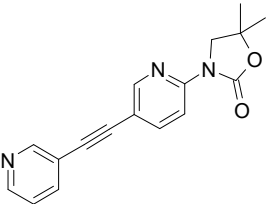
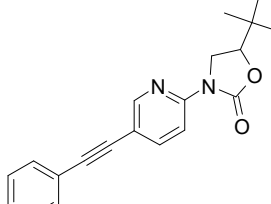
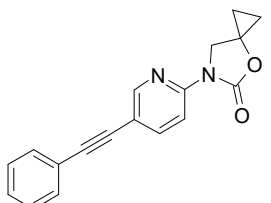
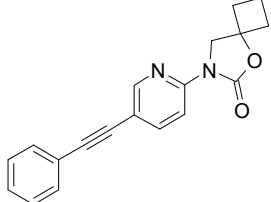
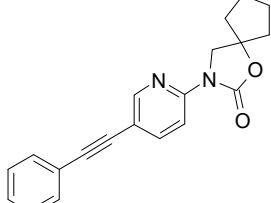
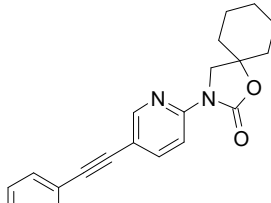
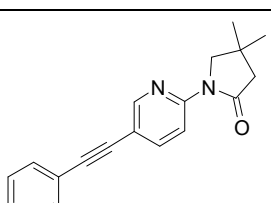
Lista de ejemplos

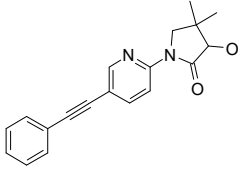
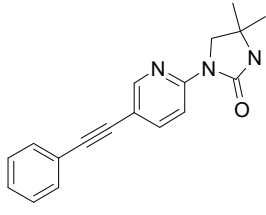
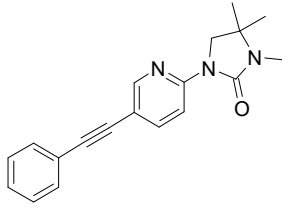
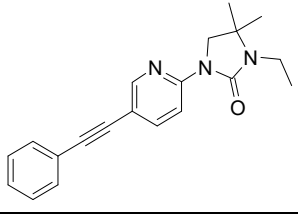
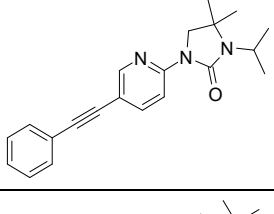
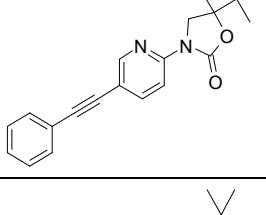
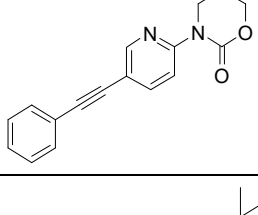
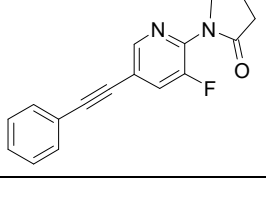
50

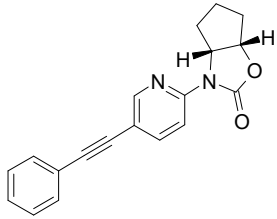
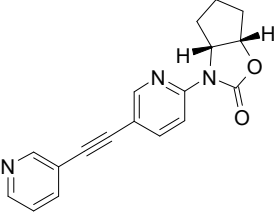
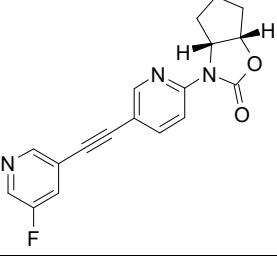
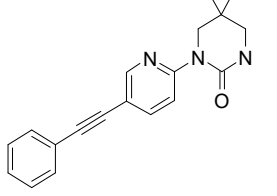
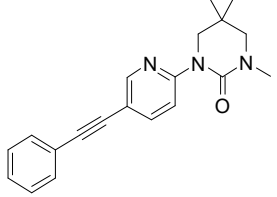
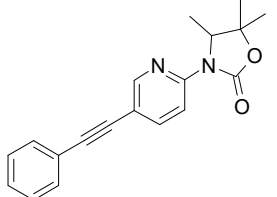
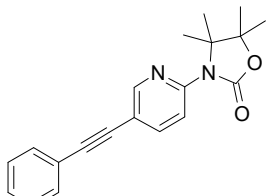
ej.	estructura	nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
1		3-(3-fluor-5-feniletinil-piridin-2-il)-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona	30	68

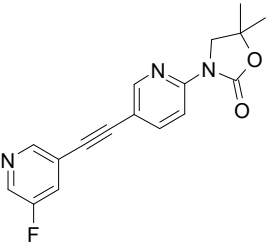
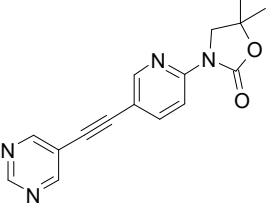
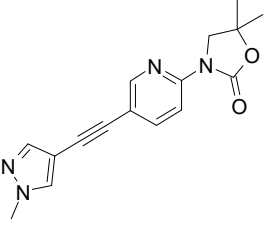
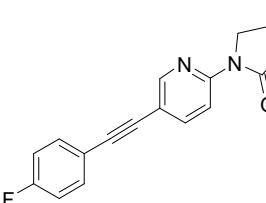
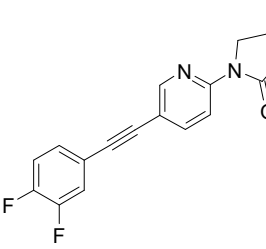
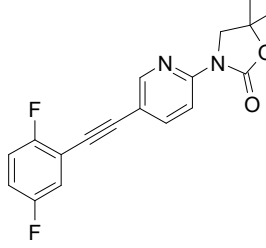
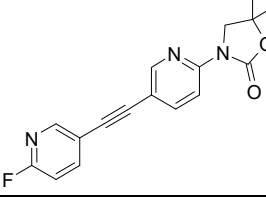
ES 2 565 761 T3

ej.	estructura	nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
2		(5RS)-5-metoximetil-3-(5-fenil-etinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona	47	34
3	<p>quiral</p> <p>o</p> <p>quiral</p>	(5R o 5S)-5-metoximetil-3-(5-fenil-etinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona	18	46
4	<p>quiral</p> <p>o</p> <p>quiral</p>	(5S o 5R)-5-metoximetil-3-(5-fenil-etinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona	278	98
5		5,5-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona	7	77
6		3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona	9	46

ej.	estructura	nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
7		5,5-dimetil-3-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona	33	39
8		(5RS)-5-tert-butil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona	17	62
9		6-(5-feniletinil-piridin-2-il)-4-oxa-6-aza-espiro[2.4]heptan-5-ona	15	83
10		7-(5-feniletinil-piridin-2-il)-5-oxa-7-aza-espiro[3.4]octan-6-ona	25	109
11		3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-1-oxa-3-aza-espiro[4.4]nonan-2-ona	39	52
12		3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona	67	80
13		4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona	37	129

ej.	estructura	nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
14		(3RS)-3-hidroxi-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona	388	114
15		4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona	130	101
16		3,4,4-trimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona	35	103
17		3-etil-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona	66	103
18		3-isopropil-4,4-dimetil-1-(5-fenil-etinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona	39	133
19		(5RS)-5-tert-butil-5-metil-3-(5-fenil-etinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona	27	85
20		5,5-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona	27	135
21		1-(3-fluor-5-feniletinil-piridin-2-il)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona	30	128

ej.	estructura	nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
22		(3aRS,6aSR)-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopentaoxazol-2-ona	14	74
23		(3aRS,6aSR)-3-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopentaoxazol-2-ona	12	92
24		(3aRS,6aSR)-3-[5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-hexahidro-ciclopentaoxazol-2-ona	35	73
25		5,5-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-tetrahidro-pirimidin-2-ona	69	148
26		1,5,5-trimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-tetrahidro-pirimidin-2-ona	33	131
27		(RS)-4,5,5-trimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona	15	61
28		4,4,5,5-tetrametil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona	48	31

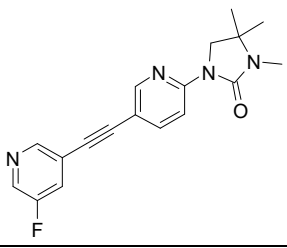
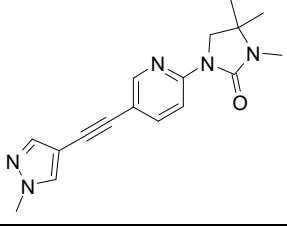
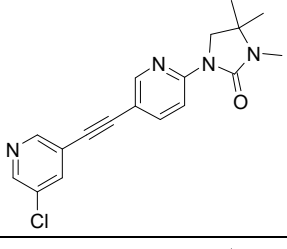
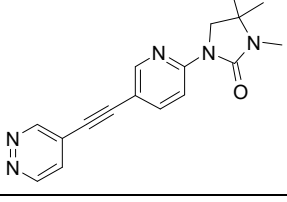
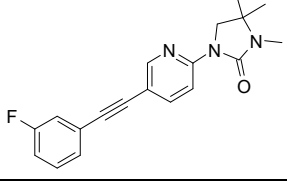
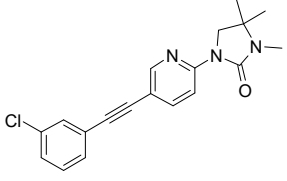
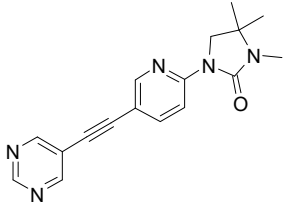
ej.	estructura	nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
29		3-[5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona	15	45
30		5,5-dimetil-3-(5-pirimidin-5-iletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona	80	43
31		5,5-dimetil-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-iletinil)-piridin-2-il]-oxazolidin-2-ona	26	55
32		3-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona	19	60
33		3-[5-(3,4-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona	32	44
34		3-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona	11	38
35		3-[5-(6-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona	54	52

ej.	estructura	nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
36		6-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-4-oxa-6-aza-espiro[2.4]heptan-5-ona	58	80
37		1-[5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona	22	96
38		4,4-dimetil-1-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona	33	147
39		1-[5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona	48	98
40		1-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona	15	100
41		4,4-dimetil-1-(3-metil-5-feniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona	58	89

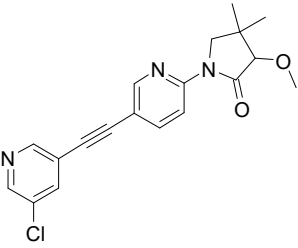
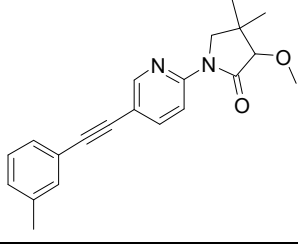
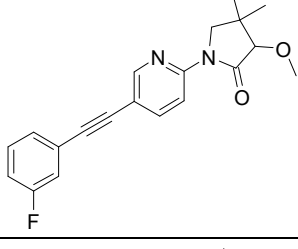
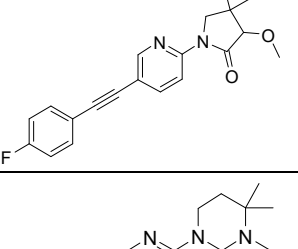
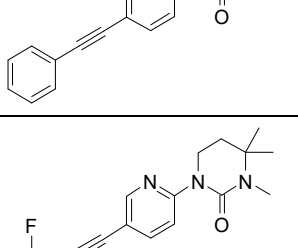
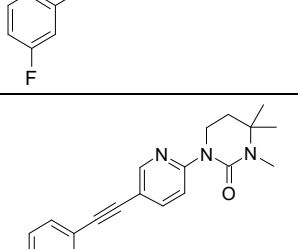
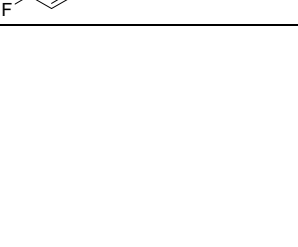


ej.	estructura	nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
42		5,5-dimetil-5'-feniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona	16	139
43		5'-(3-fluor-feniletinil)-5,5-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona	12	100
44		1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-1,3-diaza-espiro[4.4]nonan-2-ona	29	92
45		(RS)-4-ciclopentil-3-metil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona	57	97
46		(1RS,5SR)-6-(5-feniletinil-piridin-2-il)-6-aza-biciclo[3.2.0]heptan-7-ona	26	27
47		(6SR,7RS)-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-benzooxazol-2-ona	36	109
48		3,4,4-trimetil-1-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona	14	89

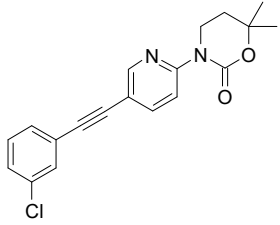
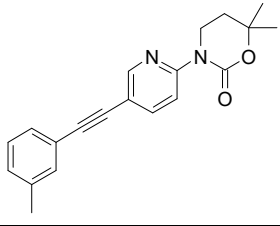
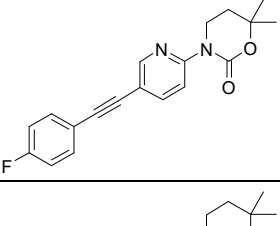
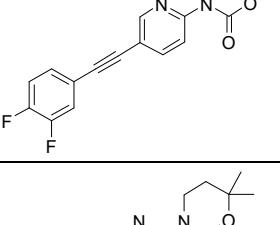
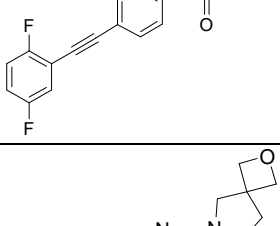
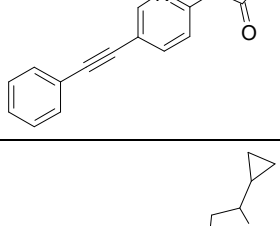
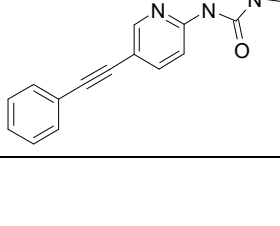
ES 2 565 761 T3

ej.	estructura	nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
49		1-[5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona	37	91
50		3,4,4-trimetil-1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-iletinil)-piridin-2-il]-imidazolidin-2-ona	27	41
51		1-[5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona	29	45
52		3,4,4-trimetil-1-(5-piridazin-4-il-etinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona	34	32
53		1-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona	29	103
54		1-[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona	32	47
55		3,4,4-trimetil-1-(5-pirimidin-5-il-etinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona	54	110

ej.	estructura	nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
56		3,4,4-trimetil-1-(5-m-toliletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona	87	56
57		1-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona	35	78
58		(RS)-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona	33	43
59		2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-2-aza-espiro[4.4]nonan-3-ona	16	81
60		(RS)-3-metoxi-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona	35	89
61	quiral  o quiral 	(R o S)-3-metoxi-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona	75	70
62	quiral  o quiral 	(S o R)-3-metoxi-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona	12	86

ej.	estructura	nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
63		(RS)-1-[5-(5-cloro-piridin-3-il-etinil)-piridin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona	70	99
64		(RS)-3-metoxi-4,4-dimetil-1-(5-m-toliletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona	87	56
65		(RS)-1-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona	43	91
66		(RS)-1-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona	75	87
67		3,4,4-trimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-tetrahidro-pirimidin-2-ona	15	81
68		1-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona	41	79
69		1-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona	49	107

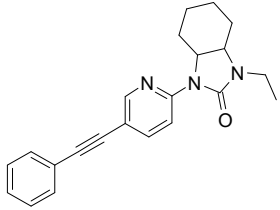
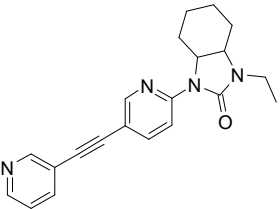
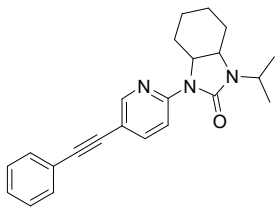
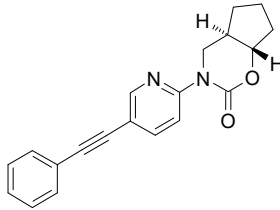
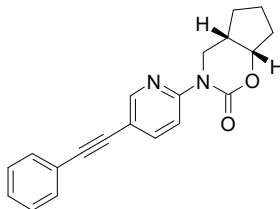
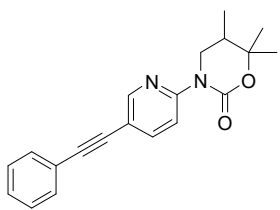
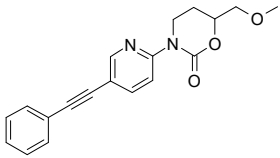
ej.	estructura	nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
70		(RS)-2-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona	74	51
71		(RS)-2-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-hexahidro-imidazo-[1,5-a]piridin-3-ona	17	41
72		6,6-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona	10	86
73		6,6-dimetil-3-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona	59	98
74		3-[5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-6,6-dimetil-[1,3]-oxazinan-2-ona	59	108
75		3-[5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-6,6-dimetil-[1,3]-oxazinan-2-ona	27	87
76		3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona	13	124

ej.	estructura	nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
77		3-[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona	12	72
78		6,6-dimetil-3-(5-m-toliletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona	24	72
79		3-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona	22	85
80		3-[5-(3,4-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona	37	69
81		3-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona	12	95
82		6-(5-feniletinil-piridin-2-il)-2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-7-ona	57	72
83		(RS)-4-ciclopropil-3-metil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona	53	86

ej.	estructura	nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
84		(3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-benzoimidazol-2-ona	11	64
85		(3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-metil-3-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-octahidro-benzoimidazol-2-ona	27	49
86		(3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-[5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-3-metil-octahidro-benzoimidazol-2-ona	32	52
87		4,4-dimetil-5'-feniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona	12	89
88		5'-(3-fluor-feniletinil)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona	19	110
89		5'-(3-cloro-feniletinil)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona	25	78
90		5'-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona	66	90

ej.	estructura	nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
91		5'-(4-fluor-feniletinil)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona	67	89
92		5'-(2,5-difluor-feniletinil)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona	32	84
93		7,7-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazepan-2-ona	36	104
94		(3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidropirano[4,3-d]oxazol-2-ona	60	84
95		(RS)-5-hidroxi-6,6-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona	47	118
96		4-metil-6-(5-feniletinil-piridin-2-il)-4,6-diaza-espiro[2.4]heptan-5-ona	35	98
97		3,3-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-azetidín-2-ona	36	71
98		(1RS,5SR)-6-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-6-aza-biciclo[3.2.0]-heptan-7-ona	39	73

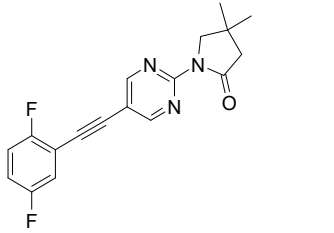
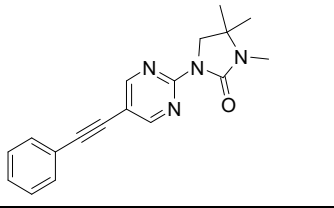
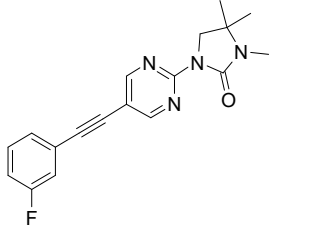
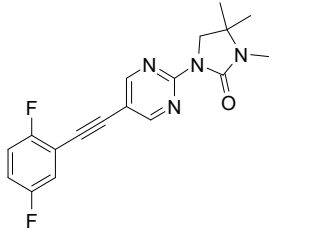
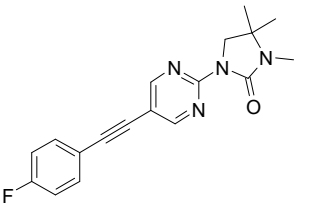
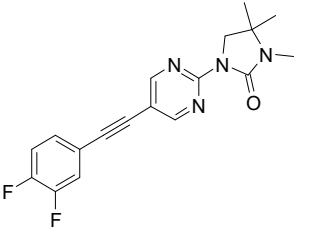
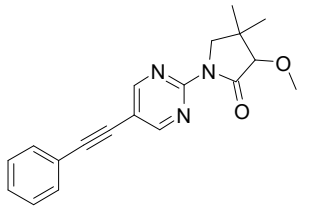


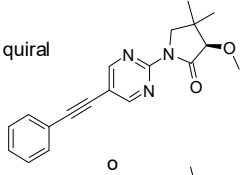
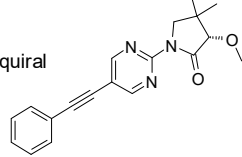
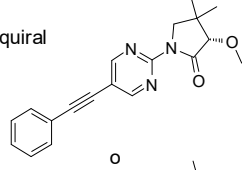
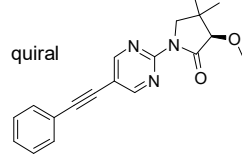
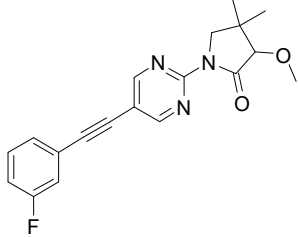
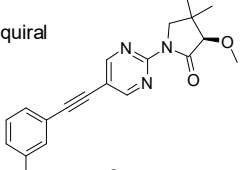
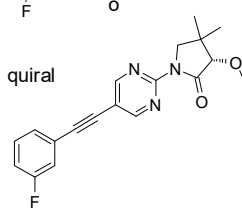
ej.	estructura	nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
99		(3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-etil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-benzoimidazol-2-ona	18	90
100		(3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-etil-3-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-octahidro-benzoimidazol-2-ona	69	64
101		(3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-iso-propil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-benzoimidazol-2-ona	39	77
102		(4aRS,7aSR)-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopenta[e][1,3]-oxazin-2-ona	43	115
103		(4aRS,7aRS)-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopenta[e][1,3]-oxazin-2-ona	27	123
104		(RS)-5,6,6-trimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona	42	109
105		(RS)-6-metoximetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona	68	51

ej.	estructura	nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
106		(3aRS,6aSR)-1-metil-3-(5-(fenil-etinil)piridin-2-il)hexa-hidro-ciclo-penta[d]imidazol-2(1H)-ona	30	42
107		(RS)-4-tert-butil-3-metil-1-(5-(fenil-etinil)piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona	59	106
108		1-[5-(3-fluor-feniletinil)-3-metil-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona	102	115
109		(3aRS, 6aSR)-1-[5-(3-fluor-fenil-etinil)-piridin-2-il]-3-metil-hexa-hidro-ciclo-penta-imidazol-2-ona	18	37
110		1-[3-fluor-5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona	96	117
111		1-[3-fluor-5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona	32	107
112		6-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-4-metil-4,6-diaza-espiro[2.4]-heptan-5-ona	80	89
113		6-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-4-metil-4,6-diaza-espiro[2.4]-heptan-5-ona	51	75

ES 2 565 761 T3

ej.	estructura	nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
114		(RS)-5-metoxi-6,6-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]-oxazinan-2-ona	22	57
115		4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirrolidin-2-ona	13	109
116		5,5-dimetil-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-piperidin-2-ona	41	101
117		2-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-2-aza-espiro[4.4]nonan-3-ona	44	84
118		1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona	13	78
119		1-[5-(3-cloro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona	11	26
120		1-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona	92	81

ej.	estructura	nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
121		1-[5-(2,5-difluor-phenyletínil)-pirimidin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona	41	70
122		3,4,4-trimetil-1-(5-feniletínil-pirimidin-2-il)-imidazolidin-2-ona	11	36
123		1-[5-(3-fluor-feniletínil)-pirimidin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona	18	30
124		1-[5-(2,5-difluor-feniletínil)-pirimidin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona	7	43
125		1-[5-(4-fluor-feniletínil)-pirimidin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona	13	44
126		1-[5-(3,4-difluor-feniletínil)-pirimidin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona	23	36
127		(RS)-3-metoxi-4,4-dimetil-1-(5-feniletínil-pirimidin-2-il)-pirrolidin-2-ona	29	94

ej.	estructura	nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
128	<p>quiral</p>  <p>o</p> <p>quiral</p> 	(R o S)-3-metoxi-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirrolidin-2-ona	46	54
129	<p>quiral</p>  <p>o</p> <p>quiral</p> 	(S o R)-3-metoxi-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirrolidin-2-ona	18	90
130		(RS)-1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona	41	74
131	<p>quiral</p>  <p>o</p> <p>quiral</p> 	(R o S)-1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona	35	48

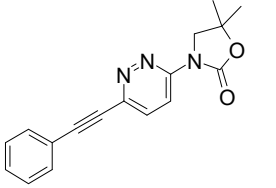
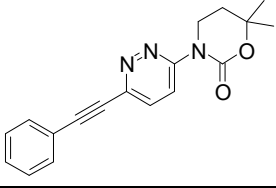
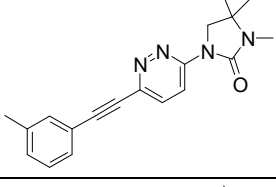
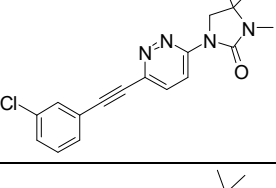
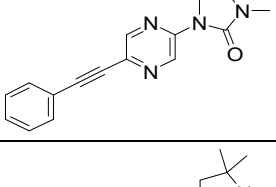
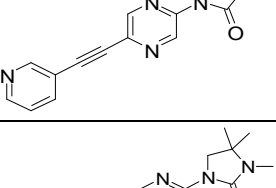
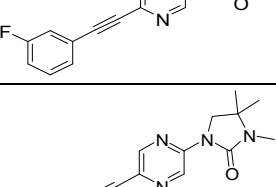
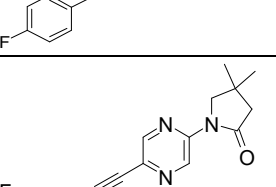
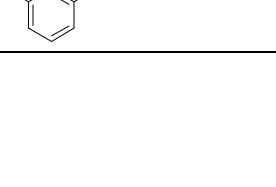
ej.	estructura	nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
132	<p>quiral</p> <p>o</p> <p>quiral</p>	(S o R)-1-[5-(3-fluor-pheniletinil)-pirimidin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona	21	69
133	<p>quiral</p> <p>o</p> <p>quiral</p>	(R o S)-1-[5-(2,5-difluor-pheniletinil)-pirimidin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona	57	49
134		4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-piperidin-2-ona	42	90
135		1-[5-(3-fluor-pheniletinil)-pirimidin-2-il]-4,4-dimetil-piperidin-2-ona	35	47
136		1-[5-(2,5-difluor-pheniletinil)-pirimidin-2-il]-4,4-dimetil-piperidin-2-ona	31	49
137		3,4,4-trimetil-5'-feniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirimidinil-2-ona	66	74

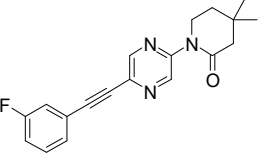
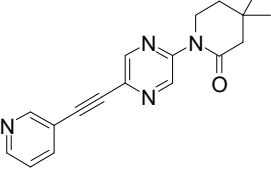
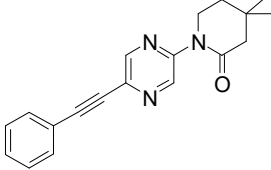
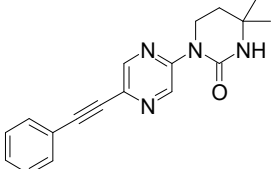
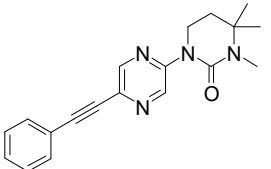
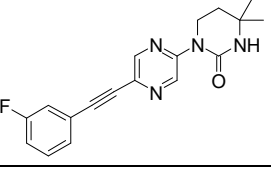
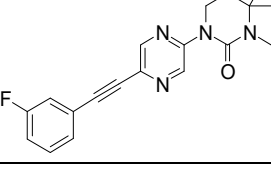
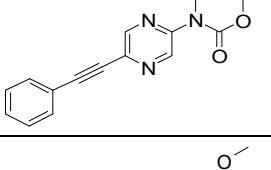
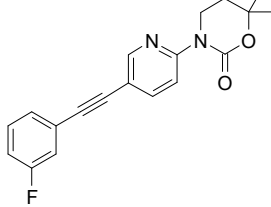
ej.	estructura	nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
138		5'-(3-fluor-feniletinil)-3,4,4-trimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bi-pirimidinil-2-ona	60	67
139		5'-(2,5-difluor-feniletinil)-3,4,4-trimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirimidinil-2-ona	57	54
140		3-isopropil-4,4-dimetil-1-(5-fenil-etinil-pirimidin-2-il)-imidazolidin-2-ona	28	58
141		1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-isopropil-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona	28	39
142		1-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-isopropil-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona	78	74
143		1-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-etil-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona	47	68
144		1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-etil-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona	31	58

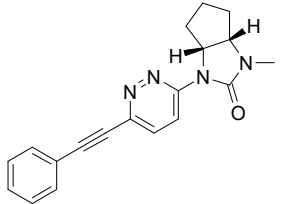
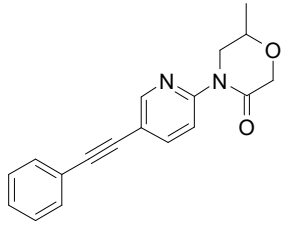
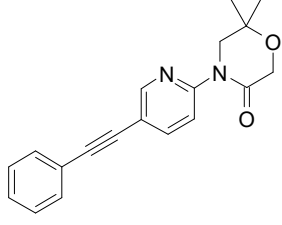
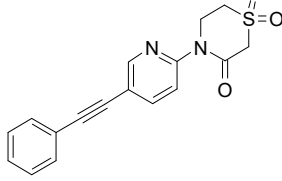
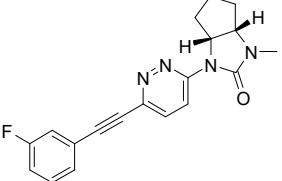
ej.	estructura	nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
145		(RS)-5,6,6-trimetil-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona	38	93
146		(RS)-3-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,6,6-trimetil-[1,3]-oxazinan-2-ona	69	64
147		4-metil-6-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-4,6-diaza-espiro[2.4]heptan-5-ona	25	36
148		(RS)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,6,6-trimetil-[1,3]-oxazinan-2-ona	39	75
149		(RS)-3-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,6,6-trimetil-[1,3]-oxazinan-2-ona	114	78
150		4,4-dimetil-1-(6-(feniletinil) piridazin-3-il)pirrolidin-2-ona	21	113
151		4,4-dimetil-1-(6-(feniletinil)-piridazin-3-il)piperidin-2-ona	19	130



ES 2 565 761 T3

ej.	estructura	nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
152		5,5-dimetil-3-(6-(feniletinil)-piridazin-3-il)oxazolidin-2-ona	15	112
153		6,6-dimetil-3-(6-(feniletinil)-piridazin-3-il)-1,3-oxazinan-2-ona	14	86
154		3,4,4-trimetil-1-(6-(m-toliletinil)-piridazin-3-il)imidazolidin-2-ona	61	108
155		1-(6-((3-clorofenil)etinil)piridazin-3-il)-3,4,4-trimetilimidazolidin-2-ona	73	95
156		3,4,4-trimetil-1-(5-(feniletinil)-pirazin-2-il)imidazolidin-2-ona	24	58
157		3,4,4-trimetil-1-(5-(piridin-3-il-etinil)pirazin-2-il)imidazolidin-2-ona	206	34
158		1-(5-((3-fluorfenil)etinil)pirazin-2-il)-3,4,4-trimetilimidazolidin-2-ona	46	36
159		1-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirazin-2-il]-3,4,4-trimetilimidazolidin-2-ona	49	49
160		1-(5-((3-fluorfenil)etinil)pirazin-2-il)-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona	29	39

ej.	estructura	nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
161		1-(5-((3-fluorfenil)etnil)pirazin-2-il)-4,4-dimetilpiperidin-2-ona	29	68
162		4,4-dimetil-1-(5-(piridin-3-iletinil)-pirazin-2-il)piperidin-2-ona	681	76
163		4,4-dimetil-1-(5-(feniletinil)pirazin-2-il)piperidin-2-ona	69	74
164		4,4-dimetil-1-(5-(feniletinil)pirazin-2-il)tetrahidro-pirimidin-2(1H)-ona	329	89
165		3,4,4-trimetil-1-(5-(feniletinil)-pirazin-2-il)tetrahidro-pirimidin-2(1H)-ona	36	55
166		1-(5-((3-fluorfenil)etnil)pirazin-2-il)-4,4-dimetiltetrahidro-pirimidin-2(1H)-ona	140	56
167		1-(5-((3-fluorfenil)etnil)pirazin-2-il)-3,4,4-trimetiltetrahidro-pirimidin-2(1H)-ona	26	54
168		6,6-dimetil-3-(5-(feniletinil)pirazin-2-il)-1,3-oxazinan-2-ona	15	41
169		(RS)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5-metoxi-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona	13	52

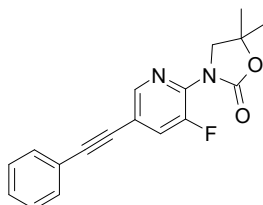
ej.	estructura	nombre	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
170		(3aRS,6aSR)-1-metil-3-(6-fenil-etinil-piridazin-3-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona	13	105
171		(RS)-6-metil-4-(5-feniletinil-piridin-2-il)-morfolin-3-ona	88	73
172		6,6-dimetil-4-(5-feniletinil-piridin-2-il)-morfolin-3-ona	29	82
173		1,1-dioxo-4-(5-feniletinil-piridin-2-il)-tiomorfolin-3-ona	29	82
174		(3aRS,6aSR)-1-[6-(3-fluor-fenil-etinil)-piridazin-3-il]-3-metil-hexa-hidro-ciclopentaimidazol-2-ona	12	56

### Sección experimental

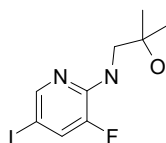
#### Ejemplo 1

5

3-(3-fluor-5-feniletinil-piridin-2-il)-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona



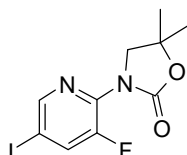
Paso 1: 1-(3-fluor-5-yodo-piridin-2-ilamino)-2-metil-propan-2-ol



Se disuelve la 2,3-difluor-5-yodopiridina (500 mg, 2,07 mmoles) en NMP (500  $\mu$ l) y se le añaden a temperatura ambiente la piridina (201  $\mu$ l, 2,49 mmoles, 1,2 equiv.) y el 1-amino-2-metilpropan-2-ol (555 mg, 6,22 mmoles, 3 equiv.). Se agita la mezcla a 100°C durante 16 horas. Se enfría la mezcla reaccionante y se extrae con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y dos veces con un pequeño volumen de diclorometano. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash introduciendo directamente las fases del diclorometano en la parte superior de la columna de gel de sílice y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 100:0. Se obtiene el 1-(3-fluor-5-yodopiridin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol (590 mg, 1,9 mmoles, rendimiento = 91,7 %) deseado en forma de aceite incoloro, EM: m/e = 311,0 (M+H<sup>+</sup>).

5

10 Paso 2: 3-(3-fluor-5-yodopiridin-2-il)-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona

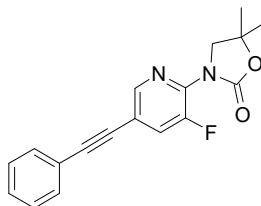


Se disuelven (580 mg, 1,87 mmoles) del 1-(3-fluor-5-yodopiridin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol (ejemplo 1, paso 1) en diclorometano (10 ml) y se les añade a temperatura ambiente la piridina (300  $\mu$ l, 3,74 mmoles, 2 equiv.). Se enfría la mezcla a 0-5°C y se le añade por goteo a 0-5°C el fosgeno (al 20% en tolueno) (1,19 ml, 2,24 mmoles, 1,2 equiv.) durante un periodo de 15 min. Se agita la mezcla a 0-5°C durante 1 hora. Se extrae la mezcla reaccionante con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y dos veces con un pequeño volumen de diclorometano. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash introduciendo directamente las fases del diclorometano en la parte superior de la columna de gel de sílice y eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo de 100:0 a 50:50. Se obtiene la 3-(3-fluor-5-yodopiridin-2-il)-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona deseada (500 mg, 1,49 mmoles, rendimiento = 79,5 %) en forma de sólido blanco, EM: m/e = 337,0 (M+H<sup>+</sup>).

15

20

Paso 3: 3-(3-fluor-5-feniletinil-piridin-2-il)-5,5-di-metil-oxazolidin-2-ona



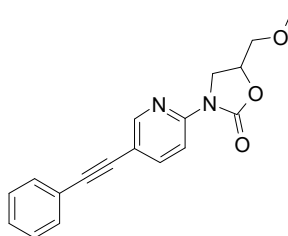
Se disuelve el dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) (12,5 mg, 17,9  $\mu$ moles, 0,05 equiv.) en 1 ml DMF. Se le añaden a temperatura ambiente (120 mg, 357  $\mu$ moles) de la 3-(3-fluor-5-yodopiridin-2-il)-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona (ejemplo 1, paso 2) y el fenilacetileno (72,9 mg, 78,4  $\mu$ l, 714  $\mu$ moles, 2 equiv.). Se le añaden la trietilamina (108 mg, 149  $\mu$ l, 1,07 mmoles, 3 equiv.), la trifenilfosfina (2,81 mg, 10,7  $\mu$ moles, 0,03 equiv.) y el yoduro de cobre (I) (2,04 mg, 10,7  $\mu$ moles, 0,03 equiv.) y se agita la mezcla a 70°C durante 3 horas. Se enfría la mezcla reaccionante y se extrae con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y dos veces con un pequeño volumen de diclorometano. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash introduciendo directamente las fases del diclorometano en la parte superior de la columna de gel de sílice y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 40:60. Se obtiene la 3-(3-fluor-5-(feniletinil)piridin-2-il)-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona deseada (96 mg, 309  $\mu$ moles, rendimiento = 86,6 %) en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 311,2 (M+H<sup>+</sup>).

25

30

### 35 Ejemplo 2

(5RS)-5-metoximetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona

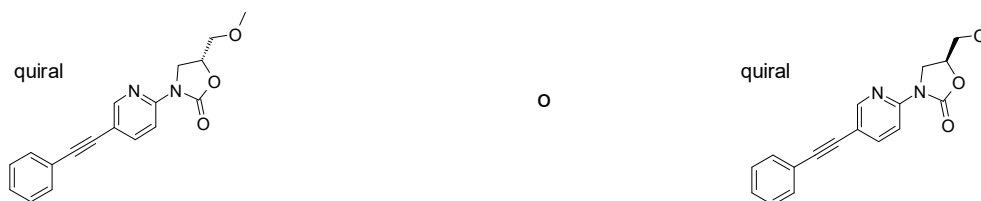


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente marrón, EM: m/e = 309,1 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 3-(5-bromo-piridin-2-il)-5-metoximetil-oxazolidin-2-ona (CAS 170011-45-7) y del fenilacetileno.

40

### Ejemplo 3

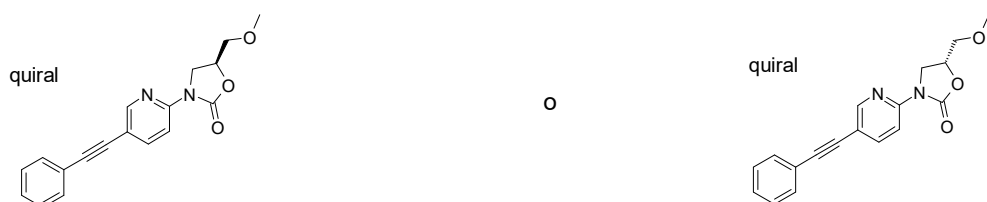
(5R o 5S)-5-metoximetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: m/e = 309,1 (M+H<sup>+</sup>), por separación de la (5RS)-5-metoximetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona (ejemplo 2) empleando una columna quiral (Chiralpak AD con heptano:iso-propanol = 80:20 como disolvente).

Ejemplo 4

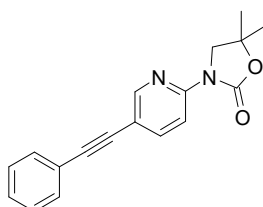
10 (5S o 5R)-5-metoximetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona



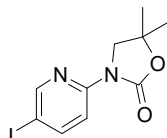
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: m/e = 309,1 (M+H<sup>+</sup>), por separación de la (5RS)-5-metoximetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona (ejemplo 2) empleando una columna quiral (Chiralpak AD con heptano:isopropanol = 80:20 como disolvente).

Ejemplo 5

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

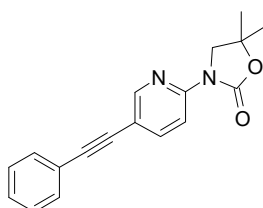


20 Paso 1: 3-(5-yodo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 292,9 (M+H<sup>+</sup>), aplicando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1, paso 1 y paso 2, a partir del 2-fluor-5-yodopiridina y 1-amino-2-metilpropan-2-ol.

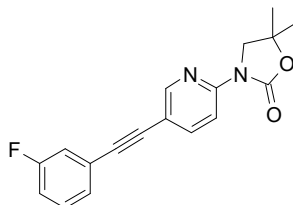
Paso 2: 5,5-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 293,0$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 3-(5-yodo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona (ejemplo 5, paso 1) y fenilacetileno.

5 Ejemplo 6

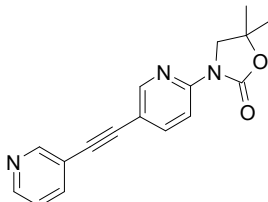
3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 311,2$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 3-(5-yodo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona (ejemplo 5, paso 1) y 3-fluorfenilacetileno.

Ejemplo 7

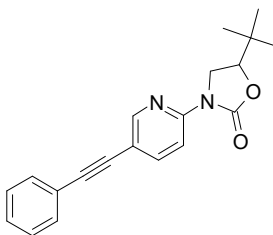
15 5,5-dimetil-3-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona



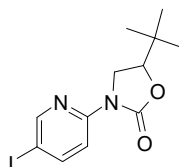
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 294,1$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 3-(5-yodo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona (ejemplo 5, paso 1) y 3-etinil-piridina.

Ejemplo 8

(5RS)-5-tert-butil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona

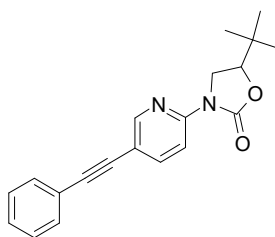


25 Paso 1: (5RS)-5-tert-butil-3-(5-yodo-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 346,9$  ( $M+H^+$ ), aplicando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1, paso 1 y paso 2, a partir de la 2-fluor-5-yodopiridina y del clorhidrato del (rac)-1-amino-3,3-dimetilbutan-2-ol.

Paso 2: (5RS)-5-tert-butil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona

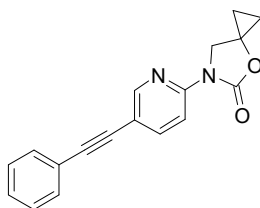


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 321,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la (5RS)-5-tert-butil-3-(5-yodo-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona (ejemplo 8, paso 1) y fenilacetileno.

5

Ejemplo 9

6-(5-feniletinil-piridin-2-il)-4-oxa-6-aza-espiro[2.4]-heptan-5-ona

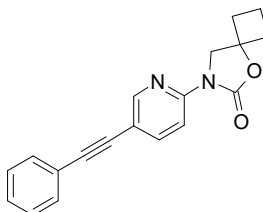


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro, EM:  $m/e = 291,2 (M+H^+)$ , aplicando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1, a partir de la 2-fluor-5-bromopiridina, 1-aminometil-ciclopropanol (Russian J. Org. Chem. 37, 1238, 2001) y fenilacetileno.

Ejemplo 10

15

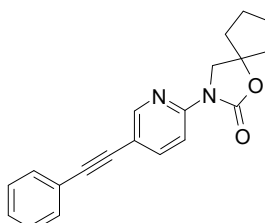
7-(5-feniletinil-piridin-2-il)-5-oxa-7-aza-espiro[3.4]-octan-6-ona



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 305,2 (M+H^+)$ , aplicando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1, a partir de la 2-fluor-5-bromopiridina, 1-aminometil-ciclobutanol (WO 2006/29115 A2) y fenilacetileno.

Ejemplo 11

3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-1-oxa-3-aza-espiro[4.4]-nonan-2-ona

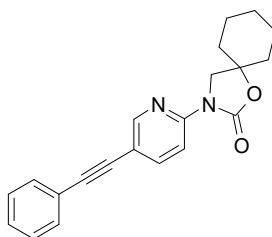


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 319,2 (M+H^+)$ , aplicando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1, a partir de la 2-fluor-5-bromopiridina, 1-aminometil-ciclopentanol y fenilacetileno.

Ejemplo 12

30

3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]-decan-2-ona

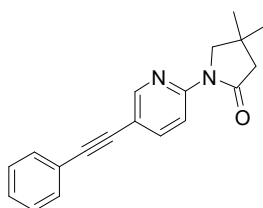


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 333,2 (M+H^+)$ , aplicando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1, a partir de la 2-fluor-6-bromopiridina, 1-aminometilciclohexanol y fenilacetileno.

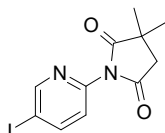
5

### Ejemplo 13

4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona



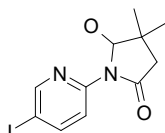
10 Paso 1: 1-(5-yodo-piridin-2-il)-3,3-dimetil-pirrolidina-2,5-diona



Se disuelve la 5-yodopiridin-2-amina (1 g, 4,55 mmoles) en DMF (5 ml) y se le añade a temperatura ambiente la 3,3-dimetildihidrofurano-2,5-diona (1,28 g, 10,0 mmoles, 2,2 equiv.). Se agita la mezcla a 150°C durante 3 h. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad y se introduce directamente en una columna de gel de sílice. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (20 g, gradiente de acetato de etilo/heptano, de 0:100 a 100:0). Se obtiene la 1-(5-yodopiridin-2-il)-3,3-dimetilpirrolidina-2,5-diona deseada (1,3 g, 3,94 mmoles, rendimiento = 86,6 %) en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 331,0 (M+H^+)$ .

15

Paso 2: (5RS)-5-hidroxi-1-(5-yodo-piridin-2-il)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

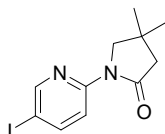


20

Se disuelven (800 mg, 2,42 mmoles) de la 1-(5-yodo-piridin-2-il)-3,3-dimetilpirrolidina-2,5-diona (ejemplo 13, paso 1) en THF (6 ml) y MeOH (2 ml) y se enfría la solución a 0-5°C. Se le añade a 0-5°C el NaBH<sub>4</sub> (101 mg, 2,67 mmoles, 1,1 equiv.) y se agita la mezcla a 0-5°C durante 1 h. Se extrae la mezcla reaccionante con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y dos veces con un pequeño volumen de diclorometano. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash introduciendo directamente las fases del diclorometano en la parte superior de una columna de amino-gel de sílice y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/heptano, de 0:100 a 100:0. Se obtiene la (5-RS)-5-hidroxi-1-(5-yodo-piridin-2-il)-4,4-di-metil-pirrolidin-2-ona deseada (370 mg, rendimiento = 46 %) en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 333,0 (M+H^+)$ .

25

30 Paso 3: 1-(5-yodo-piridin-2-il)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona



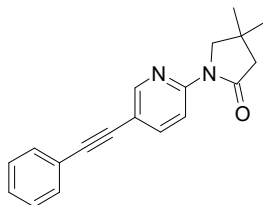
Se disuelven (275 mg, 828 μmoles) de la (5RS)-5-hidroxi-1-(5-yodopiridin-2-il)-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona (ejemplo 13, paso 2) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) y se les añade a temperatura ambiente el anhídrido trifluoroacético (140 μl, 994 μmoles, 1,2 equiv.). Se agita la mezcla a 20-25°C durante 1 h. Se concentra la solución a sequedad, se disuelve el residuo en ácido trifluoroacético (957 μl, 12,4 mmoles, 15 equiv.) y se le añade a temperatura ambiente el trietilsilano (159 μl, 994 μmoles, 1,2 equiv.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante y

35



5 se extrae con una solución sat. de  $\text{NaHCO}_3$  y dos veces con un pequeño volumen de diclorometano. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash introduciendo directamente las fases del diclorometano en la parte superior de la columna de gel de sílice (20 g, gradiente de acetato de etilo/heptano de 0:100 a 100:0). Se obtiene la 1-(5-yodopiridin-2-il)-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona deseada (209 mg, rendimiento = 80 %) en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 317,0$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

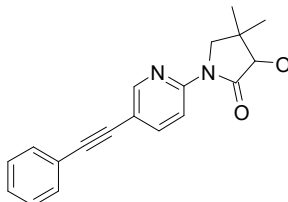
Paso 4: 4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona



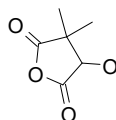
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM:  $m/e = 291,1$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), aplicando el método químico descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 1-(5-yodo-piridin-2-il)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona (ejemplo 13, paso 3) y fenilacetileno.

#### Ejemplo 14

15 (3RS)-3-hidroxi-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona

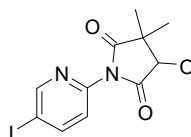


Paso 1: (4RS)-4-hidroxi-3,3-dimetil-dihidro-furano-2,5-diona



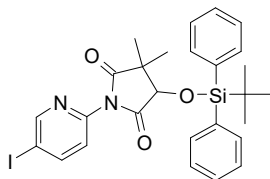
20 Se suspende el ácido (3RS)-3-hidroxi-2,2-dimetil-succínico [Tetrahedron Letters 43(52), 9513-9515, 2002] (120 mg, 0,74 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) y se enfría a  $0-5^\circ\text{C}$ . Se le añade el anhídrido trifluoroacético (260  $\mu\text{l}$ , 1,85 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad y se emplea sin más purificación para el paso siguiente.

Paso 2: (4RS)-4-hidroxi-1-(5-yodo-piridin-2-il)-3,3-di-metil-pirrolidina-2,5-diona



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 346,8$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 12, paso 1, a partir de la 5-yodopiridin-2-amina y (4RS)-4-hidroxi-3,3-dimetil-dihidro-furano-2,5-diona (ejemplo 14, paso 1).

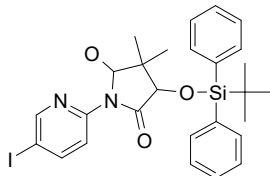
30 Paso 3: (4RS)-4-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-1-(5-yodo-piridin-2-il)-3,3-dimetil-pirrolidina-2,5-diona



35 Se disuelven (2,4 g, 3,47 mmoles, al 50%) de la (4RS)-4-hidroxi-1-(5-yodo-piridin-2-il)-3,3-dimetil-pirrolidina-2,5-diona (ejemplo 14, paso 2) en diclorometano (20 ml). Se le añaden a temperatura ambiente el imidazol (520 mg, 7,63 mmoles) y el tert-butildifenilclorosilano (1,0 g, 3,64 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se le añade una solución sat. de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrae la mezcla con diclorometano. Se secan los extractos orgánicos con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía

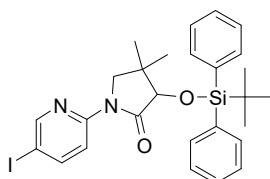
flash a través de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/heptano de 0:100 a 30:70). Se obtiene el compuesto deseado en forma de sólido blanco (1,5 g, rendimiento = 74 %), EM: m/e = 585,1 (M+H<sup>+</sup>).

Paso 4: (3RS,5RS)-3-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-5-hidroxi-1-(5-yodo-piridin-2-il)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona



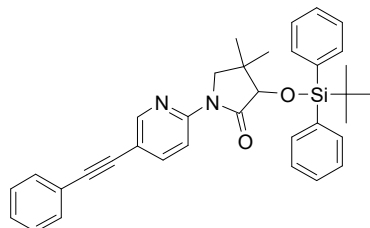
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 587,0 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 12, paso 2, a partir de la (4RS)-4-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-1-(5-yodo-piridin-2-il)-3,3-dimetil-pirrolidina-2,5-diona (ejemplo 14, paso 3).

10 Paso 5: (3RS)-3-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-1-(5-yodo-piridin-2-il)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona



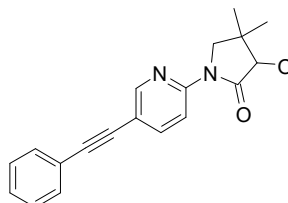
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro, EM: m/e = 571,1 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 12, paso 3, a partir de la (3RS,5RS)-3-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-5-hidroxi-1-(5-yodo-piridin-2-il)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona (ejemplo 14, paso 4).

Paso 6: (3RS)-3-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón, EM: m/e = 545,3 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la (3RS)-3-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-1-(5-yodo-piridin-2-il)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona (ejemplo 14, paso 5) y fenilacetileno.

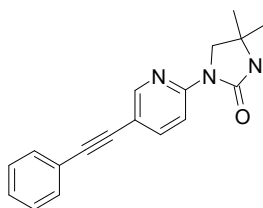
Paso 7: (3RS)-3-hidroxi-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona



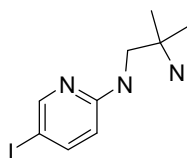
25 Se disuelven (100 mg, 0,18 mmoles) de la (3RS)-3-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona (ejemplo 14, paso 6) en THF (1 ml) y se les añade por goteo a temperatura ambiente el TBAF (1M en THF) (184 µl, 0,184). Se agita la mezcla a 60°C durante 1 h. Se extrae la mezcla reaccionante con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y dos veces con EtOAc. Se extraen las fases orgánicas con agua, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a sequedad. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (20 g, gradiente de acetato de etilo/heptano de 0:100 a 100:0). Se obtiene la (3RS)-3-hidroxi-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona deseada (44 mg, rendimiento = 78 %) en forma de sólido blanco, EM: m/e = 307,3 (M+H<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 15

35 4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona

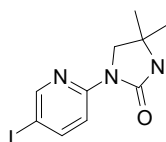


Paso 1: N-1-(5-yodo-piridin-2-il)-2-metil-propano-1,2-diamina



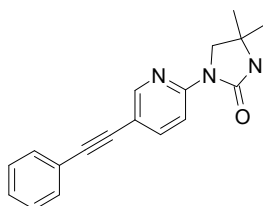
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro, EM: m/e = 292,0 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir de la 2-fluor-5-yodopiridina y 2-metilpropano-1,2-diamina.

Paso 2: 1-(5-yodo-piridin-2-il)-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 318,0 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la N-1-(5-yodo-piridin-2-il)-2-metil-propano-1,2-diamina (ejemplo 15, paso 1).

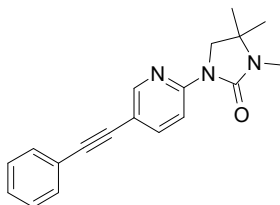
Paso 3: 4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 292,1 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 1-(5-yodo-piridin-2-il)-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 15, paso 2) y fenilacetileno.

#### Ejemplo 16

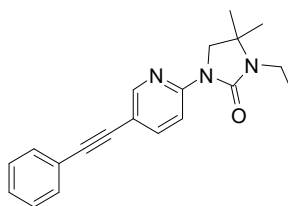
20 3,4,4-trimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona



25 Se disuelven (110 mg, 378  $\mu$ moles) de la 4,4-dimetil-1-(5-(feniletinil)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona (ejemplo 15, paso 3) en DMF (0,5 ml) y se enfrían a 0-5°C. Se les añade el NaH (al 55%) (19,8 mg, 453  $\mu$ moles, 1,2 equiv.) y se agita la mezcla a 0-5°C durante 30 min. Se añade el yodometano (35,3  $\mu$ l, 566  $\mu$ moles, 1,5 equiv.) y se agita la mezcla a 0-5°C durante 30 min. Se trata la mezcla reaccionante con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae dos veces con un pequeño volumen de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se introducen las fases orgánicas directamente en la parte superior de una columna de gel de sílice y se purifica el material en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (20 g, gradiente de acetato de etilo/heptano de 0:100 a 100:0). Se obtiene la 3,4,4-trimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona deseada (93 mg, rendimiento = 81 %) en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 306,2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 17

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

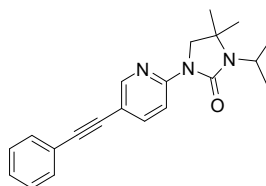


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM:  $m/e = 320,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 16 a partir de la 4,4-dimetil-1-(5-(feniletinil)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona (ejemplo 15, paso 3) y el yodoetano.

5

Ejemplo 18

3-isopropil-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona

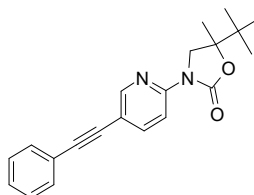


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM:  $m/e = 334,3 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 16 a partir de 4,4-dimetil-1-(5-(feniletinil)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona (ejemplo 15, paso 3) y el 2-bromopropano.

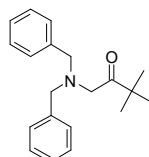
Ejemplo 19

15

(5RS)-5-tert-butil-5-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona



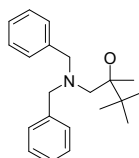
Paso 1: 1-dibencilamino-3,3-dimetil-butan-2-ona



20 Se disuelven (2,15 ml, 16,8 mmoles) de dibencilamina en acetonitrilo (30 ml). Se les añaden el carbonato potásico (2,3 g, 16,8 mmoles, 1,5 equiv.) y la 1-bromo-3,3-dimetil-butan-2-ona (1,5 ml, 11,2 mmoles, 1,0 equiv.) y se agita la mezcla a 90°C durante 16 horas. Se extrae la mezcla reaccionante con una solución sat. de  $\text{NaHCO}_3$  y dos veces con EtOAc. Se extraen las fases orgánicas con agua, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran a sequedad. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (70 g, gradiente de acetato de etilo/heptano de 0:100 a 100:0). Se obtiene la 1-(dibencilamino)-3,3-dimetilbutan-2-ona deseada (1,6 g, rendimiento = 48,5 %) en forma de aceite amarillo, EM:  $m/e = 296,3 (M+H^+)$ .

25

Paso 2: (RS)-1-dibencilamino-2,3,3-trimetil-butan-2-ol



30 Se disuelve la (1,6 g, 5,4 mmoles) 1-dibencilamino-3,3-dimetil-butan-2-ona (ejemplo 19, paso 1) en éter de dietilo (20 ml) y se enfría a 0-5°C. Se le añade por goteo a 0-5°C el bromuro de metilmagnesio (3M en éter de dietilo) (2,2 ml, 6,5 mmoles, 1,2 equiv.) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 72 horas. Se extrae la mezcla reaccionante con una solución sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y dos veces con EtOAc. Se extraen las fases orgánicas con agua, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran a sequedad. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash a

30

través de gel de sílice (50 g, gradiente de acetato de etilo/heptano de 0:100 a 100:0). Se obtiene el (RS)-1-dibencilamino-2,3,3-trimetil-butan-2-ol deseado (1,2 g, rendimiento = 71 %) en forma de aceite amarillo, EM: m/e = 312,4 (M+H<sup>+</sup>).

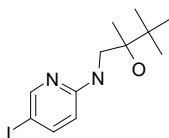
5 Paso 3: (RS)-1-amino-2,3,3-trimetil-butan-2-ol



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 132,1 (M+H<sup>+</sup>), a partir del (RS)-1-dibencilamino-2,3,3-trimetil-butan-2-ol (ejemplo 19, paso 2) por hidrogenación a temperatura ambiente durante 16 horas empleando Pd/C (10%) en acetato de etilo.

10

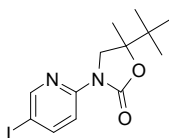
Paso 4: (RS)-1-(5-yodo-piridin-2-ilamino)-2,3,3-tri-metil-butan-2-ol



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 335,1 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir de la 2-fluor-5-yodopiridina y (RS)-1-amino-2,3,3-trimetil-butan-2-ol (ejemplo 19, paso 3).

15

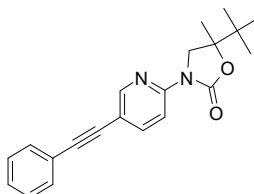
Paso 5: (5RS)-5-tert-butil-3-(5-yodo-piridin-2-il)-5-metil-oxazolidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM: m/e = 361,1 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 2, a partir del (RS)-1-(5-yodo-piridin-2-ilamino)-2,3,3-trimetil-butan-2-ol (ejemplo 19, paso 4).

20

Paso 6: (5RS)-5-tert-butil-5-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona



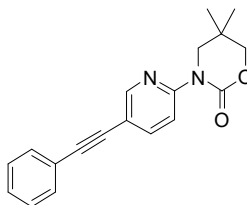
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM: m/e = 335,2 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la (5RS)-5-tert-butil-3-(5-yodo-piridin-2-il)-5-metil-oxazolidin-2-ona (ejemplo 19, paso 5) y fenilacetileno.

25

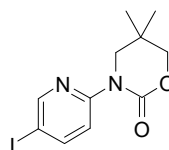
### Ejemplo 20

30

5,5-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]-oxazinan-2-ona

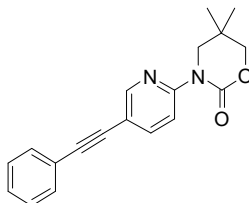


Paso 1: 3-(5-yodo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-[1,3]-oxazinan-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro, EM: m/e = 333,1 (M+H<sup>+</sup>), aplicando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1, paso 1 y paso 2, a partir de la 2-fluor-5-yodopiridina y 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol.

5 Paso 2: 5,5-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona

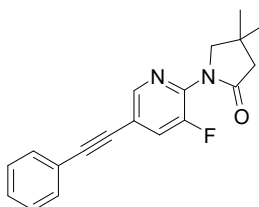


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón, EM: m/e = 307,3 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 3-(5-yodo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-[1,3]-oxazinan-2-ona (ejemplo 20, paso 1) y fenilacetileno.

10

Ejemplo 21

1-(3-fluor-5-feniletinil-piridin-2-il)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

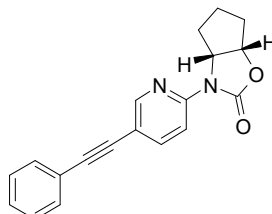


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado, EM: m/e = 309,2 (M+H<sup>+</sup>), aplicando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 13 y empleando la 2-amino-3-fluor-5-yodopiridina en lugar de la 5-yodopiridin-2-amina.

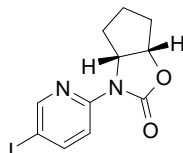
Ejemplo 22

20

(3aRS,6aSR)-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopentaoxazol-2-ona

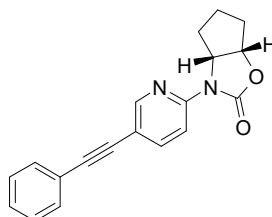


Paso 1: (3aRS,6aSR)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopentaoxazol-2-ona



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM: m/e = 331,1 (M+H<sup>+</sup>), aplicando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1, paso 1 y paso 2, a partir de la 2-fluor-5-yodopiridina y del clorhidrato del (1SR,2RS)-2-aminociclopentanol.

Paso 2: (3aRS,6aSR)-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopentaoxazol-2-ona

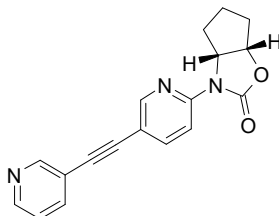


30

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 305,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la (3aRS,6aSR)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopentaoxazol-2-ona (ejemplo 13, paso 1) y fenilacetileno.

5 Ejemplo 23

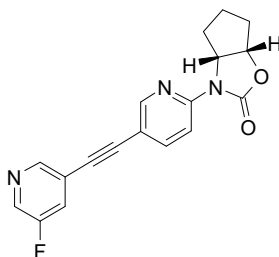
(3aRS,6aSR)-3-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopentaoxazol-2-ona



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro, EM:  $m/e = 306,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la (3aRS,6aSR)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopentaoxazol-2-ona (ejemplo 13, paso 1) y la 3-etinil-piridina.

Ejemplo 24

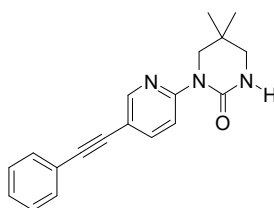
15 (3aRS,6aSR)-3-[5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-hexahidro-ciclopentaoxazol-2-ona



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM:  $m/e = 324,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la (3aRS,6aSR)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopentaoxazol-2-ona (ejemplo 13, paso 1) y la 3-etinil-5-fluor-piridina (CAS 872122-54-8).

Ejemplo 25

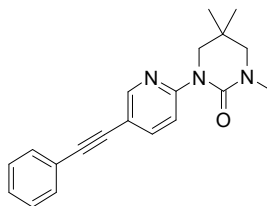
5,5-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-tetrahidro-pirimidin-2-ona



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM:  $m/e = 306,2 (M+H^+)$ , aplicando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 15, a partir de la 2-fluor-5-yodopiridina y empleando la 2,2-dimetilpropano-1,3-diamina en lugar de la 2-metilpropano-1,2-diamina.

30 Ejemplo 26

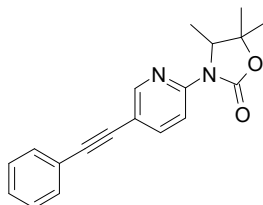
1,5,5-trimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-tetra-hidro-pirimidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM:  $m/e = 306,2$  ( $M+H^+$ ), aplicando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 16, a partir de la 5,5-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-tetrahidro-piridin-2-ona (ejemplo 25) y el yodometano.

5 Ejemplo 27

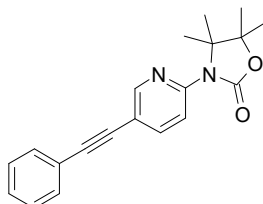
(RS)-4,5,5-trimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 307,2$  ( $M+H^+$ ), aplicando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1, a partir de la 2-fluor-5-yodopiridina y empleando el (RS)-3-amino-2-metilbutan-2-ol (CAS 6291-17-4) en lugar de 1-amino-2-metilpropan-2-ol.

Ejemplo 28

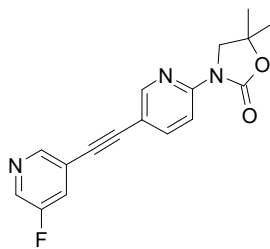
15 4,4,5,5-tetrametil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona



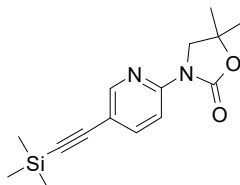
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 321,2$  ( $M+H^+$ ), aplicando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1, a partir de la 2-fluor-5-yodopiridina y empleando el 3-amino-2,3-dimetilbutan-2-ol (CAS 89585-13-7) en lugar del 1-amino-2-metilpropan-2-ol.

Ejemplo 29

3-[5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-5,5-di-metil-oxazolidin-2-ona



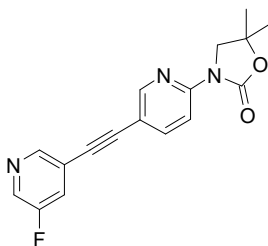
25 Paso 1: 5,5-dimetil-3-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, EM:  $m/e = 289,0$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 3-(5-yodo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona (ejemplo 5, paso 1) y etiniltrimetilsilano.

Paso 2: 3-[5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona

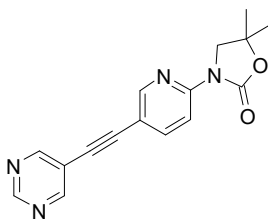




5 Se disuelve la 5,5-dimetil-3-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona (ejemplo 29, paso 1) (100 mg, 0,35 mmoles) en THF (3 ml). En atmósfera de nitrógeno se le añaden la 3-fluor-5-yodopiridina (100 mg, 0,45 mmoles, 1,3 equiv.), la Et<sub>3</sub>N (145  $\mu$ l, 1,04 mmoles, 3 equiv.), el dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) (10 mg, 14  $\mu$ moles, 0,05 equiv.), la trifenilfosfina (11 mg, 17  $\mu$ moles, 0,05 equiv.), la trifenilfosfina (3 mg, 10  $\mu$ moles, 0,03 equiv.) y el yoduro de cobre (I) (1 mg, 3,5  $\mu$ moles, 0,01 equiv.) y se calienta la mezcla a 60°C. Se añade por goteo a 60°C durante 20 minutos el TBAF 1M en THF (520  $\mu$ l, 0,52 mmoles, 1,5 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 3 horas. Se le añade una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae la mezcla con diclorometano. 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 (gradiente de diclorometano/metanol de 100:0 a 90:10). Se obtiene la 3-[5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona deseada en forma de sólido blanco (55 mg, rendimiento = 51 %), EM: m/e = 312,3 (M+H<sup>+</sup>).

#### 15 Ejemplo 30

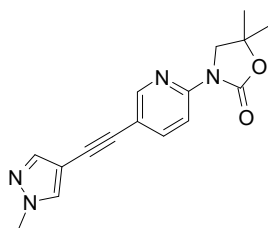
5,5-dimetil-3-(5-pirimidin-5-iletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 295,2 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 29, paso 2, a partir de la 5,5-dimetil-3-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona (ejemplo 29, paso 1) y 5-bromopirimidina.

#### Ejemplo 31

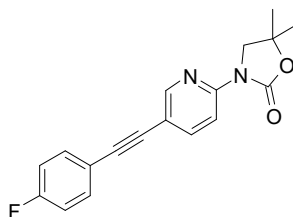
5,5-dimetil-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-iletinil)-piridin-2-il]-oxazolidin-2-ona



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 297,2 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 29, paso 2, a partir de la 5,5-dimetil-3-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona (ejemplo 29, paso 1) y el 4-yodo-1-metil-1H-pirazol.

#### 30 Ejemplo 32

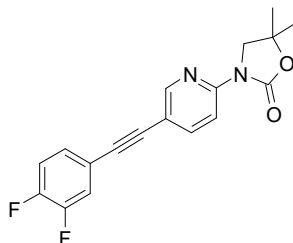
3-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 311,2$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 3-(5-yodo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona (ejemplo 5, paso 1) y 1-etinil-4-fluor-benceno.

5 Ejemplo 33

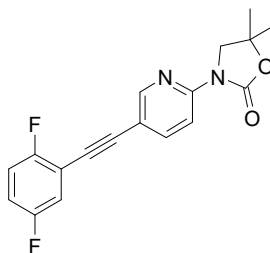
3-[5-(3,4-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 329,2$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 29, paso 2, a partir de la 5,5-dimetil-3-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona (ejemplo 29, paso 1) y el 1,2-difluor-4-yodobenceno.

Ejemplo 34

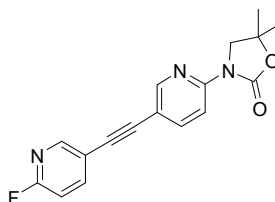
15 3-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-di-metil-oxazolidin-2-ona



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 329,2$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 29, paso 2, a partir de la 5,5-dimetil-3-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona (ejemplo 29, paso 1) y el 1,4-difluor-2-yodobenceno.

Ejemplo 35

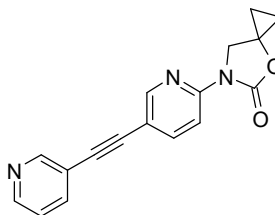
3-[5-(6-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 312,2$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 29, paso 2, a partir de la 5,5-dimetil-3-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona (ejemplo 29, paso 1) y la 2-fluor-5-yodo-piridina.

Ejemplo 36

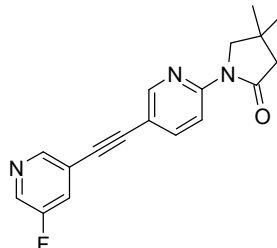
30 6-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-4-oxa-6-aza-espiro[2.4]heptan-5-ona



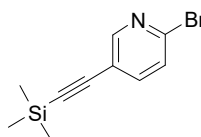
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 292,2 (M+H^+)$ , aplicando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1 a partir de la 2-fluor-5-bromopiridina, 1-aminometil-ciclopropanol (Russian J. Org. Chem. 37, 1238, 2001) y 3-etinil-piridina.

### 5 Ejemplo 37

1-[5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

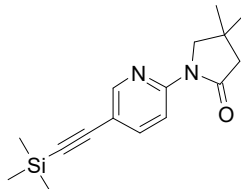


Paso 1: 2-bromo-5-trimetilsilaniletinil-piridina



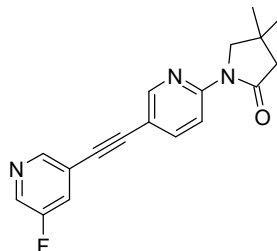
10 En atmósfera de nitrógeno se disuelve la 2-bromo-5-yodopiridina (2,5 g, 8,8 mmoles) en 50 ml de THF. Se le añaden el dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) (618 mg, 880  $\mu$ moles, 0,1 equiv.), el etiniltrimetilsilano (950 mg, 1,34 ml, 9,6 mmoles, 1,1 equiv.), la trietilamina (1,78 g, 2,44 ml, 17,6 mmoles, 3 equiv.) y el yoduro de cobre (I) (84 mg, 440  $\mu$ moles, 0,05 equiv.) y se agita la mezcla a 50°C durante 3 horas. Se enfría la mezcla reaccionante y se concentra a  
15 sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 15:85. Se obtiene la 2-bromo-5-trimetilsilaniletinil-piridina deseada (1,95 g, 7,7 mmoles, rendimiento = 87 %) en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 254,1/256,1 (M+H^+)$ .

Paso 2: 4,4-dimetil-1-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona



20 Se disuelven (260 mg, 1,0 mmoles) de la 2-bromo-5-trimetilsilaniletinil-piridina (ejemplo 37, paso 1) en tolueno (2 ml) y en atmósfera de nitrógeno se le añaden la 4,4-dimetilpirrolidin-2-ona (115 mg, 1,0 mmoles, 1,0 equiv.), el carbonato de cesio (660 mg, 2,05 mmoles, 2,0 equiv.), el xantphos (CAS 161265-03-8) (24 mg, 0,04 mmoles, 0,04 equiv.) y  $Pd_2(dba)_3$  (19 mg, 0,02 mmoles, 0,02 equiv.). Se agita la mezcla a 90°C durante 1 hora. Se purifica el  
25 producto en bruto por cromatografía flash introduciendo directamente la mezcla toluénica en la parte superior de una columna de gel de sílice y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 40:60. Se obtiene la 4,4-dimetil-1-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona deseada (230 mg, 0,81 mmoles, rendimiento = 75 %) en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 287,1 (M+H^+)$ .

30 Paso 3: 1-[5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

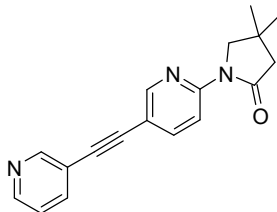


35 Se disuelve la 4,4-dimetil-1-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona (ejemplo 37, paso 2) (80 mg, 0,28 mmoles) en DMF (1 ml). En atmósfera de nitrógeno se le añaden la 3-fluor-5-yodopiridina (87 mg, 0,39 mmoles, 1,4 equiv.),  $Et_3N$  (85 mg, 117  $\mu$ l, 0,84 mmoles, 3 equiv.), dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) (10 mg, 14  $\mu$ moles, 0,05 equiv.), trifenilfosfina (2 mg, 8,4  $\mu$ moles, 0,03 equiv.) y el yoduro de cobre (I) (2 mg, 8,4  $\mu$ moles, 0,03 equiv.) y se calienta la mezcla a 70°C. Se le añaden por goteo a 70°C durante 20 minutos el TBAF 1M en THF (300  $\mu$ l, 0,3 mmoles, 1,1 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 70°C durante 30 minutos y se concentra con Isolute a

sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash en una columna de 20 g de gel de sílice y eluyendo con heptano:acetato de etilo de 100:0 a 0:100. Se obtiene la 1-[5-(5-fluor-piridin-3-il-etinil)-piridin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona deseada (36 mg, rendimiento = 42 %) en forma de sólido blanco, EM: m/e = 310,2 (M+H<sup>+</sup>).

5 Ejemplo 38

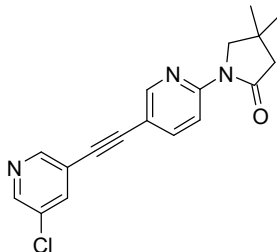
4,4-dimetil-1-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 292,1 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 4,4-dimetil-1-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona (ejemplo 37, paso 2) y la 3-yodopiridina.

Ejemplo 39

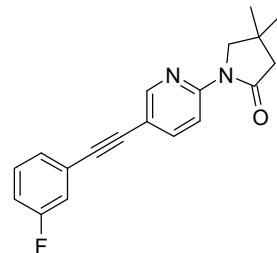
15 1-[5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 326,2/328,2 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 4,4-dimetil-1-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona (ejemplo 37, paso 2) y la 3-cloro-5-yodopiridina.

Ejemplo 40

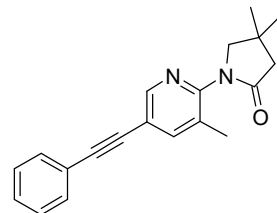
1-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona



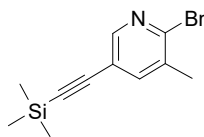
25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 309,2 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 4,4-dimetil-1-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona (ejemplo 37, paso 2) y el 1-fluor-3-yodo-benceno.

Ejemplo 41

30 4,4-dimetil-1-(3-metil-5-feniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona



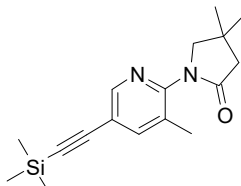
Paso 1: 2-bromo-3-metil-5-trimetilsilaniletinil-piridina



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM: m/e = 268,1/270,1 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 1, empleando la 2-bromo-5-yodo-3-metilpiridina en lugar de la 2-bromo-5-yodopiridina.

5

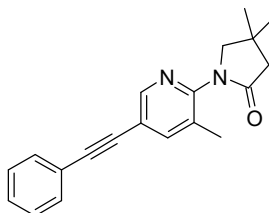
Paso 2: 4,4-dimetil-1-(3-metil-5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, EM: m/e = 301,3 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 2, a partir de la 2-bromo-3-metil-5-trimetilsilaniletinil-piridina (ejemplo 41, paso 1) y la 4,4-dimetilpirrolidin-2-ona.

10

Paso 3: 4,4-dimetil-1-(3-metil-5-feniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona

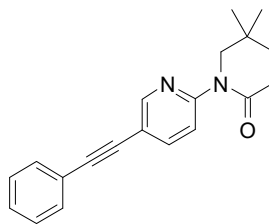


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 305,3 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 4,4-dimetil-1-(3-metil-5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona (ejemplo 41, paso 2) y el yodobenceno.

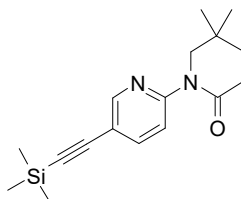
15

#### Ejemplo 42

20 5,5-dimetil-5'-feniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona



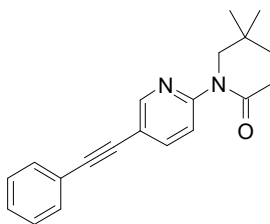
Paso 1: 5,5-dimetil-5'-trimetilsilaniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 301,3 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 2, a partir de la 2-bromo-5-trimetilsilaniletinil-piridina (ejemplo 37, paso 1) y empleando la 5,5-dimetil-piperidin-2-ona (CAS 4007-79-8) en lugar de 4,4-dimetilpirrolidin-2-ona.

25

Paso 2: 5,5-dimetil-5'-feniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona

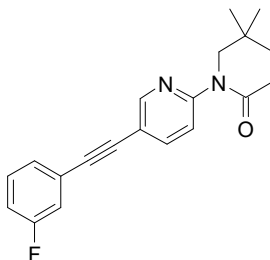


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM:  $m/e = 305,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 5,5-dimetil-5'-trimetilsilaniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona (ejemplo 42, paso 1) y el yodobenceno.

5

Ejemplo 43

5'-(3-fluor-feniletinil)-5,5-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-[1,2']bipiridinil-2-ona

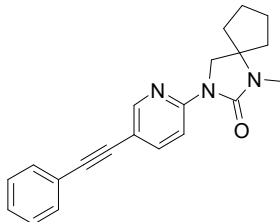


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM:  $m/e = 323,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 5,5-dimetil-5'-trimetilsilaniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona (ejemplo 42, paso 1) y el 1-fluor-3-yodobenceno.

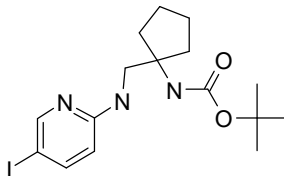
Ejemplo 44

15

1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-1,3-diaza-espiro[4.4]nonan-2-ona

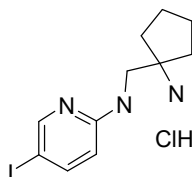


Paso 1: {1-[(5-yodo-piridin-2-ilamino)-metil]-ciclo-pentil}-carbamato de tert-butilo



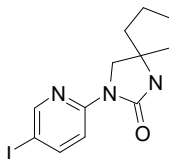
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 418,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir de la 2-fluor-5-yodopiridina y el 1-(aminometil)ciclopentil-carbamato de tert-butilo (CAS 889949-09-1) empleando como disolvente la piridina pura en lugar de la NMP.

Paso 2: clorhidrato de la (1-amino-ciclopentilmetil)-(5-yodo-piridin-2-il)-amina



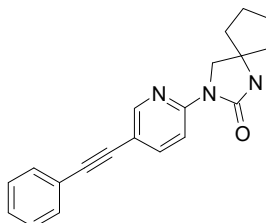
25 Se elimina el grupo protector BOC por reacción del {1-[(5-yodo-piridin-2-ilamino)-metil]-ciclopentil}-carbamato de tert-butilo (ejemplo 44, paso 1) con HCl 4N en dioxano a temperatura ambiente durante 1 hora. Se obtiene el compuesto epigrafiado por filtración de la sal clorhidrato, en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 318,1 (M+H^+)$ .

Paso 3: 3-(5-yodo-piridin-2-il)-1,3-diaza-espiro[4.4]-nonan-2-ona



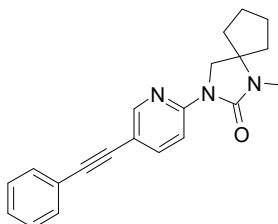
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 344,1 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 2, a partir del clorhidrato de la (1-amino-ciclopentilmetil)-(5-yodo-piridin-2-il)-amina (ejemplo 44, paso 2).

Paso 4: 3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-1,3-diaza-espiro[4.4]nonan-2-ona



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 318,2 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 3-(5-yodo-piridin-2-il)-1,3-diaza-espiro[4.4]-nonan-2-ona (ejemplo 44, paso 3) y fenilacetileno.

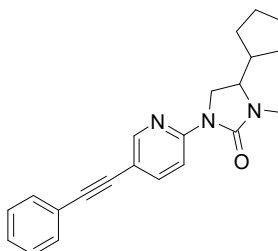
Paso 5: 1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-1,3-diaza-espiro[4.4]nonan-2-ona



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo, EM: m/e = 332,2 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 16, a partir de la 3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-1,3-diaza-espiro[4.4]-nonan-2-ona (ejemplo 44, paso 4) y el yodometano.

20 Ejemplo 45

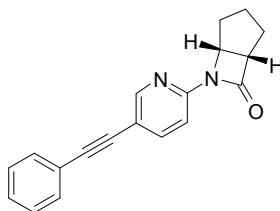
(RS)-4-ciclopentil-3-metil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona



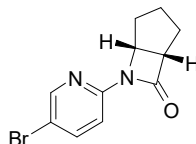
25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 346,2 (M+H<sup>+</sup>), aplicando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 44, a partir de la 2-fluor-5-yodopiridina y empleando el (RS)-2-amino-1-ciclopentiletilcarbamato de tert-butilo (CAS 936497-76-6) en lugar del 1-(aminometil)ciclopentilcarbamato de tert-butilo.

30 Ejemplo 46

(1RS,5SR)-6-(5-feniletinil-piridin-2-il)-6-aza-biciclo-[3.2.0]heptan-7-ona

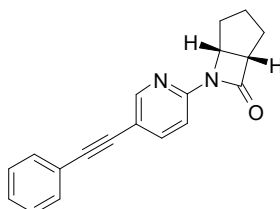


Paso 1: (1RS,5SR)-6-(5-bromo-piridin-2-il)-6-aza-biciclo[3.2.0]heptan-7-ona



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 268,2$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 2, a partir de la 2,5-dibromopiridina y (1RS,5SR)-6-aza-biciclo[3.2.0]heptan-7-ona (CAS 22031-52-3).

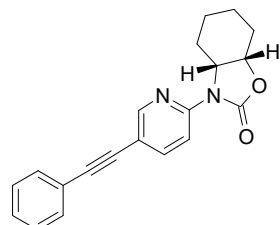
Paso 2: (1RS,5SR)-6-(5-feniletinil-piridin-2-il)-6-aza-biciclo[3.2.0]heptan-7-ona



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, EM:  $m/e = 289,2$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la (1RS,5SR)-6-(5-bromo-piridin-2-il)-6-aza-biciclo[3.2.0]heptan-7-ona (ejemplo 46, paso 1) y el fenilacetileno.

Ejemplo 47

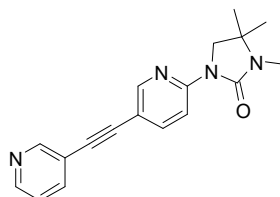
15 (6SR,7RS)-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-benzooxazol-2-ona



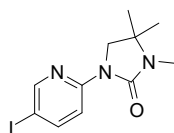
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 319,2$  ( $M+H^+$ ), aplicando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1, a partir de la 2-fluor-5-bromopiridina, el clorhidrato del (5SR,6RS)-2-amino-ciclohexanol (CAS 190792-72-4) y el fenilacetileno.

Ejemplo 48

3,4,4-trimetil-1-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona



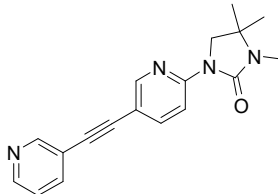
25 Paso 1: 1-(5-yodo-piridin-2-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona





Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 332,1$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 16, a partir de la 1-(5-yodo-piridin-2-il)-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 15, paso 2) y el yodometano.

5 Paso 2: 3,4,4-trimetil-1-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona

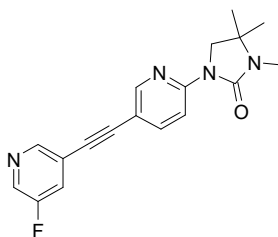


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 307,3$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 1-(5-yodo-piridin-2-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 48, paso 1) y la 3-etinil-piridina.

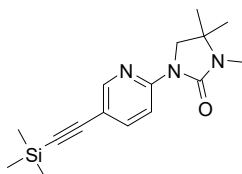
10

#### Ejemplo 49

1-[5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona



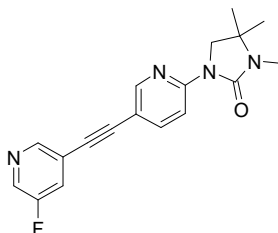
15 Paso 1: 3,4,4-trimetil-1-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 302,3$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 1, a partir de la 1-(5-yodo-piridin-2-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 48, paso 1) y el etiniltrimetilsilano.

20

Paso 2: 1-[5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona

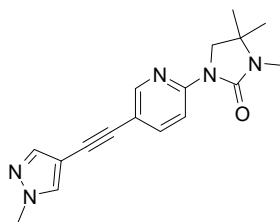


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 325,4$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 3,4,4-trimetil-1-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona (ejemplo 49, paso 1) y la 3-fluor-5-yodopiridina.

25

#### Ejemplo 50

3,4,4-trimetil-1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-iletinil)-piridin-2-il]-imidazolidin-2-ona

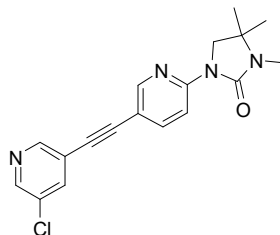


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 310,3 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 3,4,4-trimetil-1-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona (ejemplo 49, paso 1) y el 4-yodo-1-metil-1H-pirazol.

5

#### Ejemplo 51

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

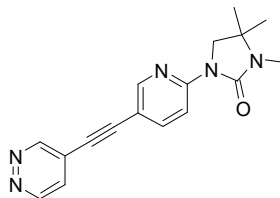


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 341,1/343,3 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 3,4,4-trimetil-1-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona (ejemplo 49, paso 1) y la 3-cloro-5-yodopiridina.

#### Ejemplo 52

15

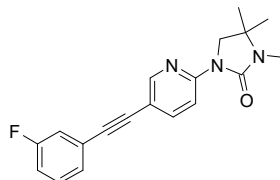
3,4,4-trimetil-1-(5-piridazin-4-iletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 308,4 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 3,4,4-trimetil-1-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona (ejemplo 49, paso 1) y la 4-bromo-piridazina.

#### Ejemplo 53

1-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-tri-metil-imidazolidin-2-ona

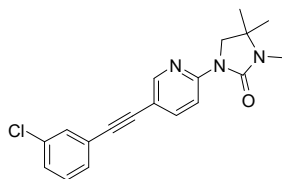


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 324,3 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 1-(5-yodo-piridin-2-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 48, paso 1) y el 1-etinil-3-fluor-benceno.

#### Ejemplo 54

30

1-[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-tri-metil-imidazolidin-2-ona

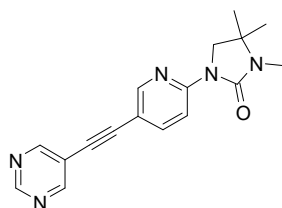


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 340,1/342,2$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 1-(5-yodo-piridin-2-il)-3,4,4-trimetilimidazolidin-2-ona (ejemplo 48, paso 1) y el 1-etinil-3-cloro-benceno.

5

Ejemplo 55

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

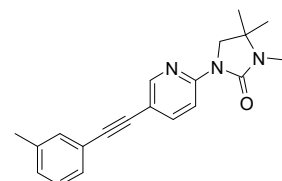


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 308,2$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 3,4,4-trimetil-1-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona (ejemplo 49, paso 1) y la 5-bromo-pirimidina.

Ejemplo 56

15

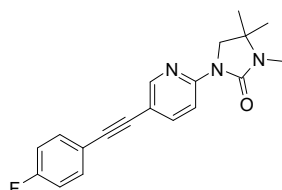
3,4,4-trimetil-1-(5-m-toliletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón, EM:  $m/e = 320,1$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 1-(5-yodo-piridin-2-il)-3,4,4-trimetilimidazolidin-2-ona (ejemplo 48, paso 1) y el 1-etinil-3-metil-benceno.

Ejemplo 57

1-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-tri-metil-imidazolidin-2-ona

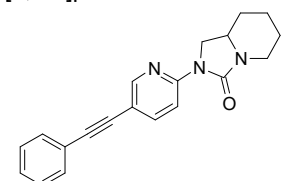


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM:  $m/e = 324,2$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 1-(5-yodo-piridin-2-il)-3,4,4-trimetilimidazolidin-2-ona (ejemplo 48, paso 1) y el 1-etinil-4-fluor-benceno.

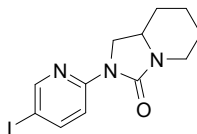
Ejemplo 58

30

(RS)-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidroimidazo-[1,5-a]piridin-3-ona

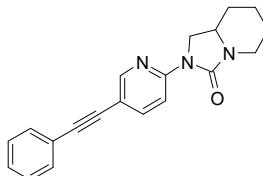


Paso 1: (RS)-2-(5-yodo-piridin-2-il)-hexahidro-imidazo-[1,5-a]piridin-3-ona



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 344,0 (M+H^+)$ , aplicando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1, paso 1 y paso 2, a partir de la 2-fluor-5-yodopiridina y la (RS)-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona (CAS 76561-92-7) empleando como disolvente la piridina pura en lugar de la NMP.

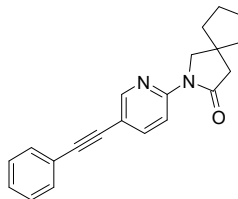
Paso 2: (RS)-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 318,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la (RS)-2-(5-yodo-piridin-2-il)-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona (ejemplo 58, paso 1) y el fenilacetileno.

Ejemplo 59

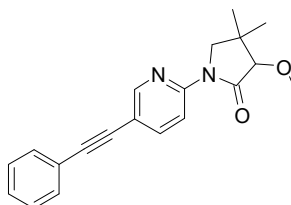
15 2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-2-aza-espiro[4.4]nonan-3-ona



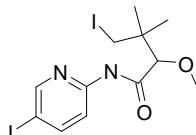
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 317,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 2, a partir de la 2-bromo-5-feniletinil-piridina (ejemplo 58, paso 1) y la 2-aza-espiro[4.4]nonan-3-ona (CAS 75751-72-3).

Ejemplo 60

(RS)-3-metoxi-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona

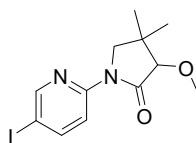


25 Paso 1: (RS)-4-yodo-N-(5-yodo-piridin-2-il)-2-metoxi-3,3-dimetil-butiramida



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 474,9 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en la patente WO 96/37466, página 17, paso 2, a partir de la (RS)-3-metoxi-4,4-dimetil-dihidro-furan-2-ona (CAS 100101-82-4) en lugar de la 3-t-butil-carbamoiloxi-tetrahidrofuran-2-ona y empleando la 2-amino-5-yodopiridina en lugar de 2-amino-4-trifluorometilpiridina.

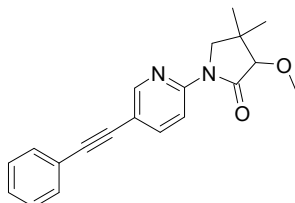
Paso 2: (RS)-1-(5-yodo-piridin-2-il)-3-metoxi-4,4-di-metil-pirrolidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 347,0 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en la patente WO 96/37466, página 17, paso 3, a partir de la (RS)-4-yodo-N-(5-yodo-piridin-2-il)-2-metoxi-3,3-dimetil-butiramida (ejemplo 60, paso 1).

5

Paso 3: (RS)-3-metoxi-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona



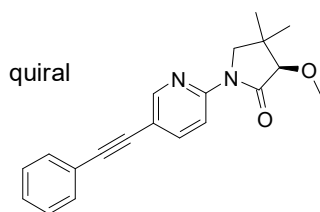
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 321,3 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la (RS)-1-(5-yodo-piridin-2-il)-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona (ejemplo 60, paso 2) y el fenilacetileno.

10

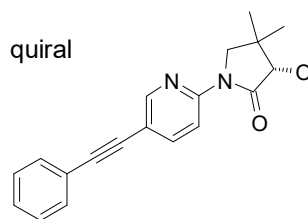
Ejemplo 61

(5R o 5S)-5-metoximetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona

15



o

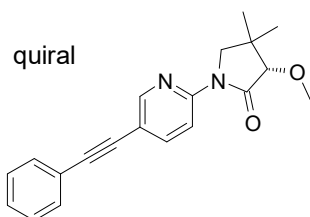


Se obtiene el compuesto epigrafiado, un aceite amarillo, EM: m/e = 321,3 (M+H<sup>+</sup>), por separación de la (RS)-3-metoxi-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona (ejemplo 60) empleando una columna quiral (Chiralpak AD con heptano:isopropanol = 90:10 como disolvente).

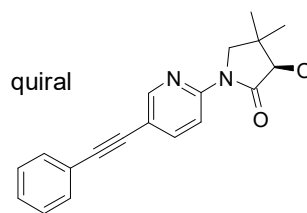
20

Ejemplo 62

(5S o 5R)-5-metoximetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona



o



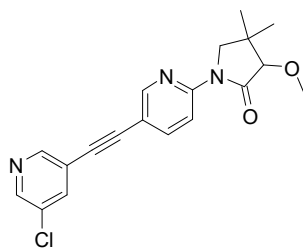
Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: m/e = 321,3 (M+H<sup>+</sup>), por separación de la (RS)-3-metoxi-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona (ejemplo 60) empleando una columna quiral (Chiralpak AD con heptano:isopropanol = 90:10 como disolvente).

25

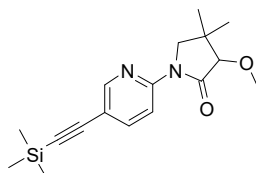
Ejemplo 63

30

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

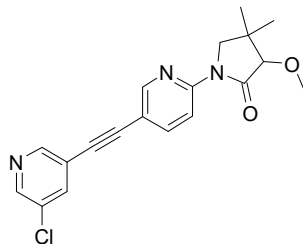


Paso 1: (RS)-3-metoxi-4,4-dimetil-1-(5-trimetilsilanil-etinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 317,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 1, a partir de la (RS)-1-(5-yodo-piridin-2-il)-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona (ejemplo 60, paso 2) y el etiniltrimetilsilano.

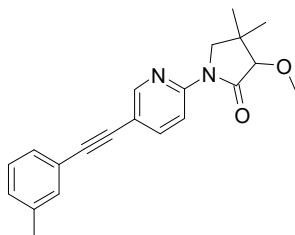
Paso 2: (RS)-1-[5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 356,1/358,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la (RS)-3-metoxi-4,4-dimetil-1-(5-trimetilsilanil-etinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona (ejemplo 63, paso 1) y la 3-cloro-5-yodopiridina.

#### Ejemplo 64

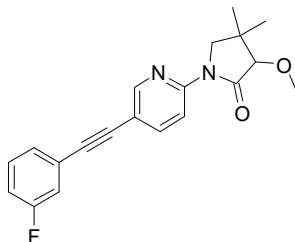
15 (RS)-3-metoxi-4,4-dimetil-1-(5-m-toliletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de orange oil, EM:  $m/e = 335,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la (RS)-1-(5-yodo-piridin-2-il)-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona (ejemplo 60, paso 2) y el 1-etinil-3-metil-benceno.

#### Ejemplo 65

(RS)-1-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

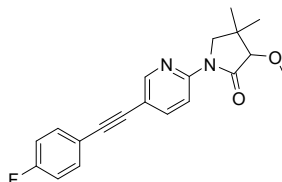


25

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, EM: m/e = 339,2 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la (RS)-1-(5-yodo-piridin-2-il)-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona (ejemplo 60, paso 2) y el 1-etinil-3-fluorbenceno.

5 Ejemplo 66

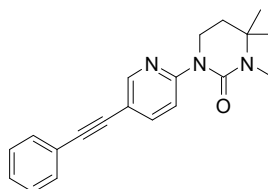
(RS)-1-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona



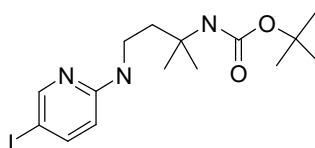
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, EM: m/e = 339,2 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la (RS)-1-(5-yodo-piridin-2-il)-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona (ejemplo 60, paso 2) y el 1-etinil-4-fluorbenceno.

Ejemplo 67

15 3,4,4-trimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-tetra-hidro-pirimidin-2-ona

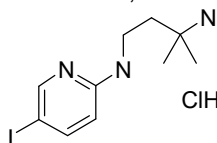


Paso 1: [3-(5-yodo-piridin-2-ilamino)-1,1-dimetil-propil]-carbamato de tert-butilo



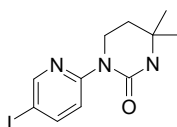
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 406,3 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir de la 2-fluor-5-yodopiridina y el 4-amino-2-metilbutano-2-il-carbamato de tert-butilo (CAS 880100-43-6).

Paso 2: clorhidrato de la N-1-(5-yodo-piridin-2-il)-3-metil-butano-1,3-diamina



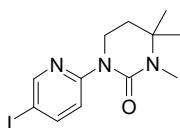
25 Se elimina el grupo protector BOC por reacción del [3-(5-yodo-piridin-2-ilamino)-1,1-dimetil-propil]-carbamato de tert-butilo (ejemplo 67, paso 1) con HCl 4N en dioxano a temperatura ambiente durante 4 horas. Se obtiene el compuesto epigrafiado por filtración de la sal clorhidrato en forma de sólido de color rosa, EM: m/e = 306,1 (M+H<sup>+</sup>).

Paso 3: 1-(5-yodo-piridin-2-il)-4,4-dimetil-tetra-hidro-pirimidin-2-ona



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 332,1 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 2, a partir del clorhidrato de la N-1-(5-yodo-piridin-2-il)-3-metil-butano-1,3-diamina (ejemplo 67, paso 2).

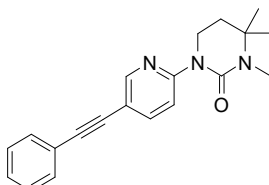
35 Paso 4: 1-(5-yodo-piridin-2-il)-3,4,4-trimetil-tetra-hidro-pirimidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 346,0 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 16, a partir de la 1-(5-yodo-piridin-2-il)-4,4-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona (ejemplo 67, paso 3) y el yodometano.

5

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

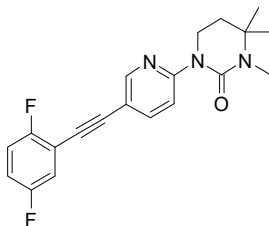


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, EM:  $m/e = 320,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 1-(5-yodo-piridin-2-il)-3,4,4-trimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona (ejemplo 67, paso 4) y el fenilacetileno.

10

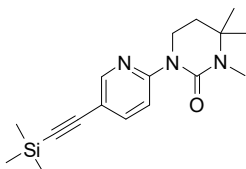
#### Ejemplo 68

1-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona



15

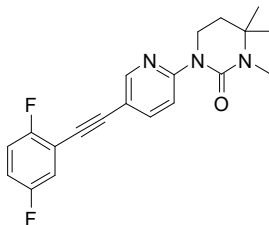
Paso 1: 3,4,4-trimetil-1-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-tetrahidro-pirimidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 316,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 1, a partir de la 1-(5-yodo-piridin-2-il)-3,4,4-trimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona (ejemplo 67, paso 4) y el etiniltrimetilsilano.

20

Paso 2: 1-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 356,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 3,4,4-trimetil-1-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-tetrahidro-pirimidin-2-ona (ejemplo 68, paso 1) y el 1,4-difluor-2-yodobenceno.

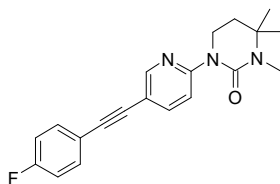
25

#### Ejemplo 69

1-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-tri-metil-tetrahidro-pirimidin-2-ona

30



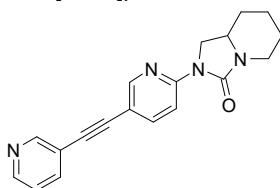


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 338,3 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 3,4,4-trimetil-1-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-tetrahidro-pirimidin-2-ona (ejemplo 68, paso 1) y el 1-fluor-4-yodobenceno.

5

Ejemplo 70

(RS)-2-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona

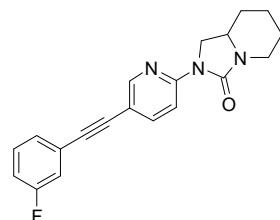


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 319,1 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la (RS)-2-(5-yodo-piridin-2-il)-hexahidro-imidazo-[1,5-a]piridin-3-ona (ejemplo 58, paso 1) y la 3-etinil-piridina.

Ejemplo 71

15

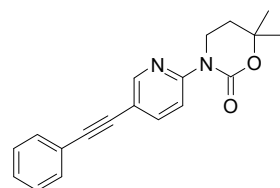
(RS)-2-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-hexa-hidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM:  $m/e = 336,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la (RS)-2-(5-yodo-piridin-2-il)-hexahidro-imidazo-[1,5-a]piridin-3-ona (ejemplo 58, paso 1) y el 1-etinil-3-fluorbenceno.

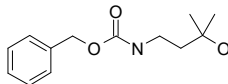
Ejemplo 72

6,6-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]-oxazinan-2-ona



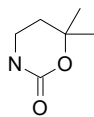
25

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



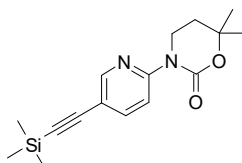
30 Se disuelven (10 g, 42,1 mmoles) del 3-(benciloxi-carbonilamino)propanoato de metilo (CAS 54755-77-0) en THF (150 ml) y se enfrían a 0-5°C. Se añade por goteo el bromuro de metilmagnesio 3N en THF (56,2 ml, 120 mmoles, 4 equiv.) y se agita la mezcla a 0-5°C durante 1 hora. Se extrae la mezcla reaccionante con una solución saturada de  $NH_4Cl$  y dos veces con EtOAc. Se secan las fases orgánicas con  $Na_2SO_4$  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.

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



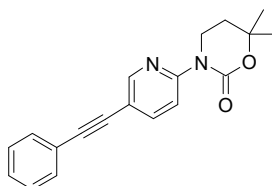
5 Se disuelven (11,6 g, 48,9 mmoles) del (3-hidroxi-3-metil-butil)-carbamato de bencilo (ejemplo 72, paso 1) en THF (250 ml) y se les añade en porciones el hidruro sódico (del 60%, 5,2 g, 108 mmoles, 2,2 equiv.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añaden con cuidado 5 ml de una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se concentra la mezcla con Isolute a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash introduciendo directamente el residuo 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 %) en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 130,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

10 Paso 3: 6,6-dimetil-3-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado, EM: m/e = 303,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 2, a partir de la 2-bromo-5-trimetilsilaniletinil-piridina (ejemplo 37, paso 1) y empleando la 6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona (ejemplo 72, paso 2) en lugar de la 4,4-dimetilpirrolidin-2-ona.

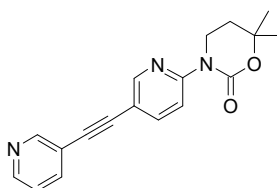
Paso 4: 6,6-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona



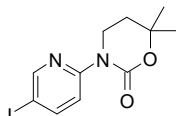
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 307,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 6,6-dimetil-3-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona (ejemplo 72, paso 3) y el yodobenceno.

### Ejemplo 73

25 6,6-dimetil-3-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona

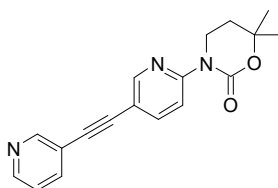


Paso 1: 3-(5-yodo-piridin-2-il)-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 333,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), aplicando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1, paso 1 y paso 2, a partir de la 2-fluor-5-yodopiridina y el clorhidrato del 4-amino-2-metil-butan-2-ol.

Paso 2: 6,6-dimetil-3-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona

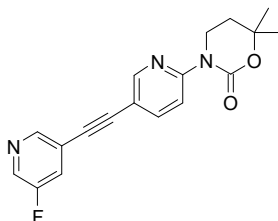


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 308,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 3-(5-yodo-piridin-2-il)-6,6-dimetil-[1,3]-oxazinan-2-ona (ejemplo 73, paso 1) y el fenilacetileno.

5

Ejemplo 74

3-[5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona

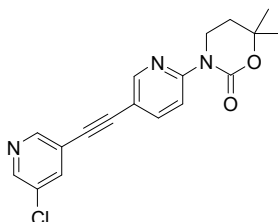


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 326,3 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 6,6-dimetil-3-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-[1,3]-oxazinan-2-ona (ejemplo 72, paso 3) y 3-fluor-5-yodopiridina.

Ejemplo 75

15

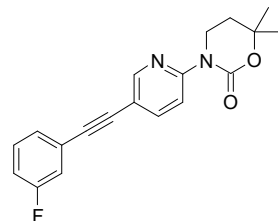
3-[5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 342,1/344,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 6,6-dimetil-3-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona (ejemplo 72, paso 3) y la 3-cloro-5-yodopiridina.

Ejemplo 76

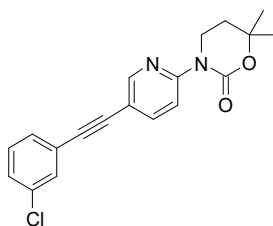
3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 325,4 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 6,6-dimetil-3-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-[1,3]-oxazinan-2-ona (ejemplo 72, paso 3) y 1-fluor-3-yodobenceno.

30 Ejemplo 77

3-[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona

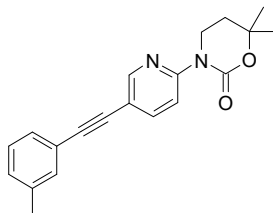


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 341,2/343,2$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 6,6-dimetil-3-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona (ejemplo 72, paso 3) y 1-cloro-3-yodobenceno.

5

Ejemplo 78

6,6-dimetil-3-(5-m-toliletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona

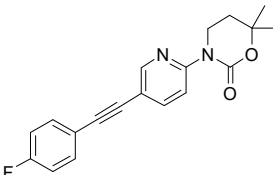


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 321,4$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 6,6-dimetil-3-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona (ejemplo 72, paso 3) y el 1-yodo-3-metilbenceno.

Ejemplo 79

15

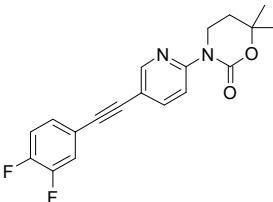
3-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM:  $m/e = 325,2$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 3-(5-yodo-piridin-2-il)-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona (ejemplo 73, paso 1) y el 1-etinil-4-fluor-benceno.

Ejemplo 80

3-[5-(3,4-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-6,6-di-metil-[1,3]oxazinan-2-ona

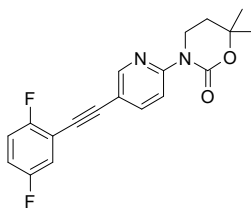


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 343,1$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 3-(5-yodo-piridin-2-il)-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona (ejemplo 73, paso 1) y el 4-etinil-1,2-difluorbenceno.

Ejemplo 81

30

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

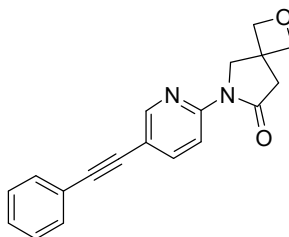


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 343,1 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 6,6-dimetil-3-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona (ejemplo 72, paso 3) y el 1,4-difluor-2-yodobenceno.

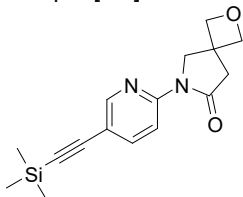
5

### Ejemplo 82

6-(5-feniletinil-piridin-2-il)-2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-7-ona



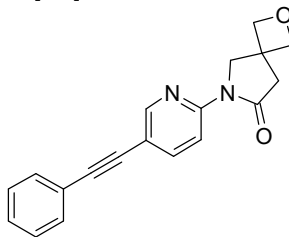
10 Paso 1: 6-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-7-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 301,3 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 2, a partir de la 2-bromo-5-trimetilsilaniletinil-piridina (ejemplo 37, paso 1) y la 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-7-ona (CAS 1207174-87-5).

15

Paso 2: 6-(5-feniletinil-piridin-2-il)-2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-7-ona

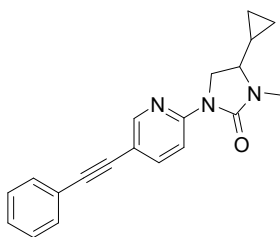


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 305,3 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 6-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-7-ona (ejemplo 82, paso 1) y el yodobenceno.

20

### Ejemplo 83

(RS)-4-ciclopropil-3-metil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona

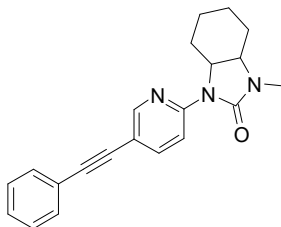


25

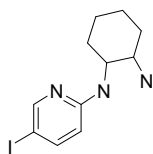
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado, EM:  $m/e = 318,1$  ( $M+H^+$ ), aplicando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 58, a partir de la 2-fluor-5-yodopiridina y empleando la (RS)-1-ciclopropil-etano-1,2-diamina en lugar de la (RS)-hexahidro-imidazo[1,5-a]-piridin-3-ona.

5 Ejemplo 84

(3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-benzoimidazol-2-ona

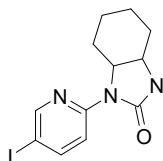


Paso 1: (1SR,2RS)-(1RS,2RS)-N-(5-yodo-piridin-2-il)-ciclohexano-1,2-diamina



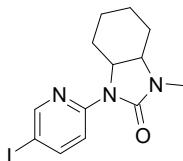
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón, EM:  $m/e = 318,1$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir de la 2-fluor-5-yodopiridina y la rac-ciclohexano-1,2-diamina.

15 Paso 2: (3aSR,7aRS)-(3aRS,7aRS)-1-(5-yodo-piridin-2-il)-octahidro-benzoimidazol-2-ona



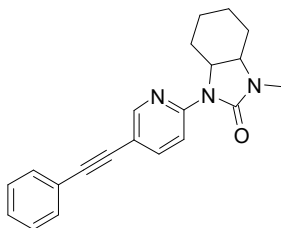
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 344,1$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (1SR,2RS)-(1RS,2RS)-N-(5-yodo-piridin-2-il)-ciclohexano-1,2-diamina (ejemplo 84, paso 1).

Paso 3: (3aSR,7aRS)-(3aRS,7aRS)-1-(5-yodo-piridin-2-il)-3-metil-octahidro-benzoimidazol-2-ona



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 358,0$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 16, a partir de la (3aSR,7aRS)-(3aRS,7aRS)-1-(5-yodo-piridin-2-il)-octahidro-benzoimidazol-2-ona (ejemplo 84, paso 2) y el yodometano.

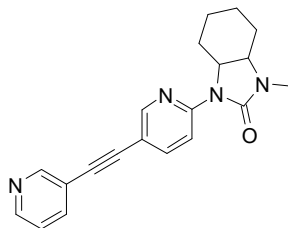
Paso 4: (3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-metil-3-(5-fenil-etinil-piridin-2-il)-octahidro-benzoimidazol-2-ona



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 332,3$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la (3aSR,7aRS)-(3aRS,7aRS)-1-(5-yodo-piridin-2-il)-3-metil-octa-hidro-benzoimidazol-2-ona (ejemplo 84, paso 3) y el fenilacetileno.

Ejemplo 85

(3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-metil-3-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-octahidro-benzoimidazol-2-ona

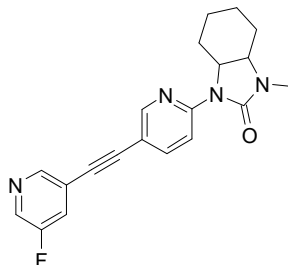


- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 333,3 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la (3aSR,7aRS)-(3aRS,7aRS)-1-(5-yodopiridin-2-il)-3-metil-octahidro-benzoimidazol-2-ona (ejemplo 84, paso 3) y la 3-etinilpiridina.

Ejemplo 86

10

(3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-[5-(5-fluor-piridin-3-il-etinil)-piridin-2-il]-3-metil-octahidro-benzoimidazol-2-ona



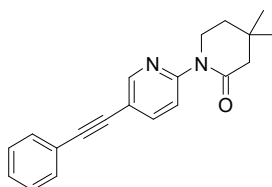
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 351,3 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la (3aSR,7aRS)-(3aRS,7aRS)-1-(5-yodopiridin-2-il)-3-metil-octahidro-benzoimidazol-2-ona (ejemplo 84, paso 3) y la 3-etinil-5-fluor-piridina (generada por una reacción de Sonogashira "in situ" de la 3-fluor-5-yodopiridina con el etiniltrimetilsilano y TBAF).

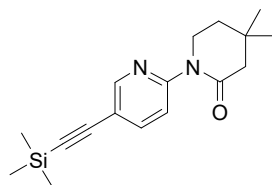
Ejemplo 87

20

4,4-dimetil-5'-feniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bi-piridinil-2-ona



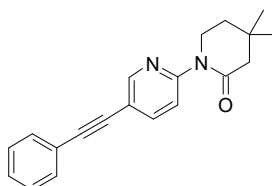
Paso 1: 4,4-dimetil-5'-trimetilsilaniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona



25

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 301,3 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 2, a partir de la 2-bromo-5-trimetilsilaniletinil-piridina (ejemplo 37, paso 1) y empleando la 4,4-dimetil-piperidin-2-ona (CAS 55047-81-9) en lugar de la 4,4-dimetilpirolidin-2-ona.

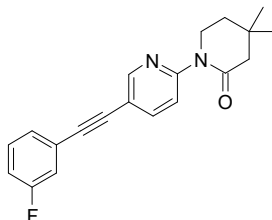
Paso 2: 4,4-dimetil-5'-feniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 305,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 4,4-dimetil-5'-trimetilsilaniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona (ejemplo 87, paso 1) y el yodobenceno.

5 Ejemplo 88

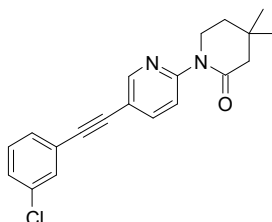
5'-(3-fluor-feniletinil)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-[1,2']bipiridinil-2-ona



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 323,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 4,4-dimetil-5'-trimetilsilaniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona (ejemplo 87, paso 1) y el 1-fluor-3-yodobenceno.

Ejemplo 89

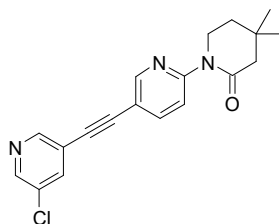
15 5'-(3-cloro-feniletinil)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-[1,2']bipiridinil-2-ona



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 339,2/341,1 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 4,4-dimetil-5'-trimetilsilaniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona (ejemplo 87, paso 1) y el 1-cloro-3-yodobenceno.

Ejemplo 90

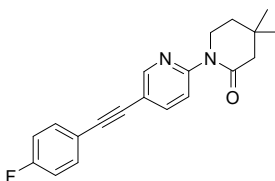
5'-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-[1,2']bipiridinil-2-ona



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 340,1/342,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 4,4-dimetil-5'-trimetilsilaniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona (ejemplo 87, paso 1) y la 1-cloro-3-yodopiridina.

Ejemplo 91

30 5'-(4-fluor-feniletinil)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-[1,2']bipiridinil-2-ona

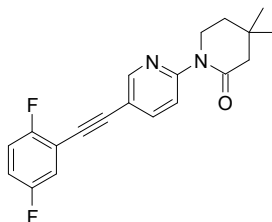


35 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 323,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 4,4-dimetil-5'-trimetilsilaniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona (ejemplo 87, paso 1) y el 1-fluor-4-yodobenceno.



Ejemplo 92

5'-(2,5-difluor-feniletinil)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona

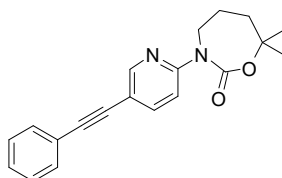


- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 341,1 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 4,4-dimetil-5'-trimetilsilaniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona (ejemplo 87, paso 1) y el 1,4-difluor-2-yodobenceno.

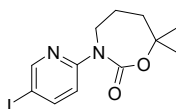
Ejemplo 93

10

7,7-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]-oxazepan-2-ona

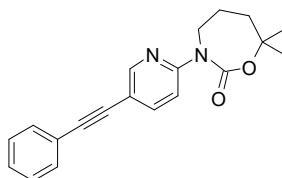


Paso 1: 3-(5-yodo-piridin-2-il)-7,7-dimetil-[1,3]-oxazepan-2-ona



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro, EM:  $m/e = 346,9 (M+H^+)$ , aplicando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1, paso 1 y paso 2, a partir de la 2-fluor-5-yodopiridina y el 5-amino-2-metil-pentan-2-ol (CAS 108262-66-4).

Paso 2: 7,7-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazepan-2-ona



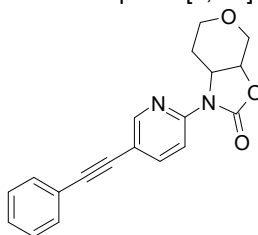
20

- Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado, EM:  $m/e = 321,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 3-(5-yodo-piridin-2-il)-7,7-dimetil-[1,3]oxazepan-2-ona (ejemplo 93, paso 1) y el fenilacetileno.

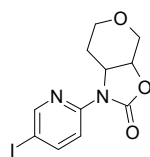
25

Ejemplo 94

(3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-pirano[4,3-d]oxazol-2-ona



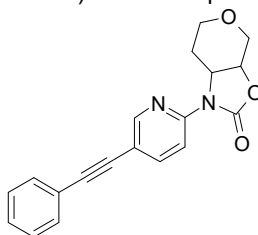
Paso 1: (3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-(5-yodo-piridin-2-il)-hexahidro-pirano[4,3-d]oxazol-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 346,9 (M+H^+)$ , aplicando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1, paso 1 y paso 2, a partir de la 2-fluor-5-yodopiridina y el (3RS,4RS)-(3RS,4SR)-4-aminotetrahidro-2H-pirano-3-ol (CAS 33332-01-3).

5

Paso 2: (3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-pirano[4,3-d]oxazol-2-ona

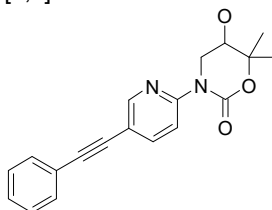


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, EM:  $m/e = 321,1 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la (3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-(5-yodo-piridin-2-il)-hexahidro-pirano[4,3-d]oxazol-2-ona (ejemplo 94, paso 1) y el fenilacetileno.

10

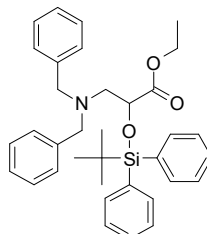
#### Ejemplo 95

(RS)-5-hidroxi-6,6-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona



15

Paso 1: (RS)-2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-3-dibencilamino-propionato de etilo

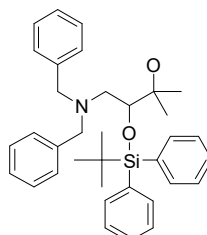


Se disuelven (5,8 g, 18,6 mmoles) del (RS)-3-dibencil-amino-2-hidroxi-propionato de etilo (CAS 93715-75-4) en DMF (40 ml) y se les añaden a temperatura ambiente el tert-butilclorodifenilsilano (6,76 ml, 26 mmoles, 1,4 equiv.), el imidazol (1,9 g, 27,9 mmoles, 1,5 equiv.) y el DMAP (227 mg, 1,9 mmoles, 0,1 equiv.). Se agita la mezcla a 80°C durante 3 horas. Se concentra la mezcla reaccionante y se extrae con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y dos veces con EtOAc. Se extraen las fases orgánicas con salmuera, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentran a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash en una columna de gel de sílice y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 40:60. Se obtiene el (RS)-2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-3-dibencilamino-propionato de etilo deseado (8,1 g, rendimiento = 79 %) en forma de aceite incoloro, EM:  $m/e = 552,5 (M+H^+)$ .

20

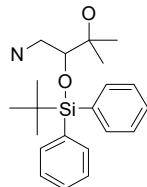
25

Paso 2: (RS)-3-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-4-di-bencilamino-2-metil-butan-2-ol



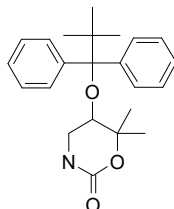
Se disuelven (8,0 g, 14,5 mmoles) del (RS)-2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-3-dibencilamino-propionato de etilo (ejemplo 95, paso 1) en THF (100 ml) y se les añade por goteo a temperatura ambiente el bromuro de metilmagnesio (3M en éter de dietilo) (19,3 ml, 58 mmoles, 4 equiv.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se extrae la mezcla reaccionante con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y dos veces con EtOAc. Se extraen las fases orgánicas con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran a sequedad. Se obtiene el (RS)-3-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-4-dibencilamino-2-metil-butan-2-ol deseado (6,9 g, rendimiento = 84 %) en forma de sólido blanco, EM: m/e = 538,5 (M+H<sup>+</sup>) y se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

Paso 3: (RS)-4-amino-3-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-2-metil-butan-2-ol



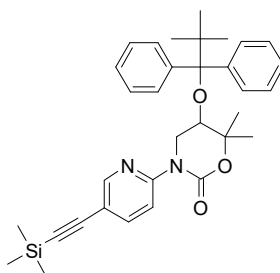
Se hidrogena a 60°C el (RS)-3-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-4-dibencilamino-2-metil-butan-2-ol (ejemplo 95, paso 2) en EtOH con Pd(OH)<sub>2</sub> durante 16 horas. Se obtiene el (RS)-4-amino-3-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-2-metil-butan-2-ol deseado (4,2 g, rendimiento = 92 %) en forma de aceite incoloro, EM: m/e = 358,2 (M+H<sup>+</sup>) y se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

Paso 4: (RS)-5-(2,2-dimetil-1,1-difenil-propoxi)-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona



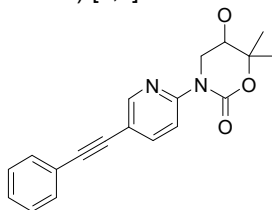
Se disuelven (1,83 mg, 5,1 mmoles) del (RS)-4-amino-3-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-2-metil-butan-2-ol (ejemplo 95, paso 3) en THF (35 ml) y se enfrían a 0-5°C. Se les añade por goteo a 0-5°C la trietilamina (2,14 ml, 15,4 mmoles, 3 equiv.) y el trifosgeno (1,67 g, 5,63 mmoles, 1,1 equiv.) disuelto en 15 ml de THF. Se agita la mezcla a 0-5°C durante 1 hora. Se concentra la mezcla reaccionante con Isolute y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash introduciendo directamente el residuo en la parte superior de una columna de gel de sílice y eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo de 100:0 a 0:100. Se obtiene la (RS)-5-(2,2-dimetil-1,1-difenil-propoxi)-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona deseada (535 mg, rendimiento = 27 %) en forma de sólido blanco, EM: m/e = 384,3 (M+H<sup>+</sup>).

Paso 5: (RS)-5-(2,2-dimetil-1,1-difenil-propoxi)-6,6-dimetil-3-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-[1,3]-oxazinan-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM: m/e = 557,3 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 2, a partir de la 2-bromo-5-trimetilsilaniletinil-piridina (ejemplo 37, paso 1) y la (RS)-5-(2,2-dimetil-1,1-difenil-propoxi)-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona (ejemplo 95, paso 4).

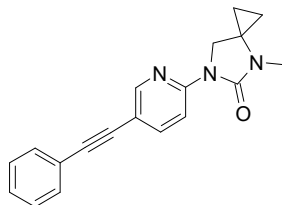
Paso 6: (RS)-5-hidroxi-6,6-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona



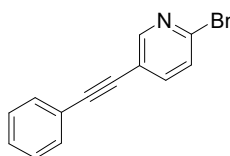
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 323,1$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la (RS)-5-(2,2-dimetil-1,1-difenil-propoxi)-6,6-dimetil-3-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-[1,3]-oxazinan-2-ona (ejemplo 95, paso 5) y el yodobenceno.

5 Ejemplo 96

4-metil-6-(5-feniletinil-piridin-2-il)-4,6-diaza-espiro[2.4]heptan-5-ona

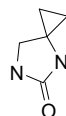


Paso 1: 2-bromo-5-feniletinil-piridina



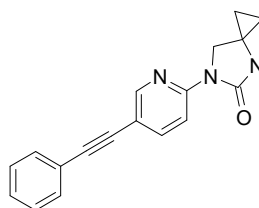
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 258/260$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 1, a partir de la 2-bromo-5-yodopiridina y empleando el fenilacetileno en lugar del etiniltrimetilsilano.

15 Paso 2: 4,6-diaza-espiro[2.4]heptan-5-ona



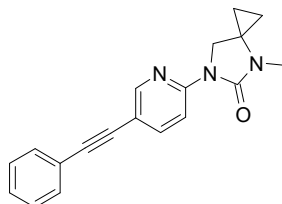
20 Se disuelven (0,88 g, 5,53 mmoles) del diclorhidrato de la 1-(aminometil)ciclopropanoamina (CAS 849149-67-3) en THF (10 ml) y se le añade a temperatura ambiente el CDI (0,9 g, 5,53 mmoles, 1,0 equiv.). Se agita la mezcla a 70°C durante 16 horas. Se concentra la mezcla reaccionante y se extrae con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y cinco veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentran a sequedad. Se obtiene la 4,6-diaza-espiro[2.4]-heptan-5-ona deseada (0,52 g, pureza = 50 %, rendimiento = 42 %) en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 113,0$  ( $M+H^+$ ) y se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

Paso 3: 6-(5-feniletinil-piridin-2-il)-4,6-diaza-espiro[2.4]heptan-5-ona



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 290,1$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 2, a partir de la 2-bromo-5-feniletinil-piridina (ejemplo 96, paso 1) y la 4,6-diaza-espiro[2.4]heptan-5-ona (ejemplo 96, paso 2).

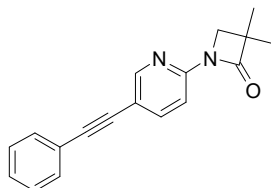
30 Paso 4: 4-metil-6-(5-feniletinil-piridin-2-il)-4,6-diaza-espiro[2.4]heptan-5-ona



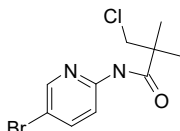
35 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 304,1$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 16 a partir de la 6-(5-feniletinil-piridin-2-il)-4,6-diaza-espiro[2.4]heptan-5-ona (ejemplo 96, paso 3) y el yodometano.

Ejemplo 97

## 3,3-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-azetidín-2-ona

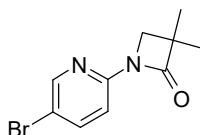


## 5 Paso 1: N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-cloro-2,2-dimetil-propionamida



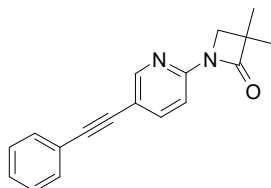
10 A una solución de la 2-amino-5-bromopiridina (100 mg, 0,454 mmoles) en diclorometano (6 ml) se le añaden a 0-5°C la trietilamina (0,19 ml, 1,364 mmoles, 3 equiv.) y el cloruro de 3-cloro-2,2-dimetil-propionilo (CAS 4300-97-4) (140 mg, 0,909 mmoles, 2 equiv.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 5:95 a 10:90. Se obtiene la N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-cloro-2,2-dimetil-propionamida deseada (154 mg, rendimiento = 74 %) en forma de sólido blanco.

## Paso 2: 1-(5-bromo-piridin-2-il)-3,3-dimetil-azetidín-2-ona



15 Se disuelven (250 mg, 0,738 mmoles) de la N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-cloro-2,2-dimetil-propionamida (ejemplo 97, paso 1) en DMF (3 ml) y se vierten a temperatura ambiente sobre una solución de NaH (29,5 mg, 0,738 mmoles, 1 equiv.) en 5 ml DMF. Se agita la mezcla a 70°C durante 3 horas. Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 10:90 a 15:85. Se obtiene la 1-(5-bromo-piridin-2-il)-3,3-dimetil-azetidín-2-ona deseada (160 mg, rendimiento = 72 %) en forma de sólido blanco.

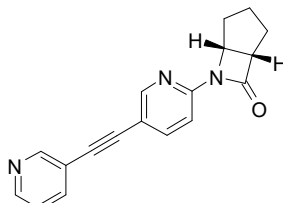
## Paso 3: 3,3-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-azetidín-2-ona



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, EM: m/e = 277,0 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 1-(5-bromo-piridin-2-il)-3,3-dimetil-azetidín-2-ona (ejemplo 97, paso 2) y el fenilacetileno.

Ejemplo 98

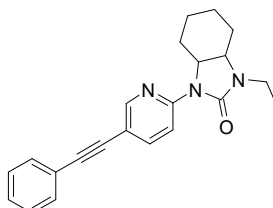
## 30 (1RS,5SR)-6-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-6-aza-biciclo[3.2.0]heptan-7-ona



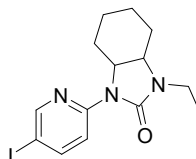
35 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, EM: m/e = 290,2 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la (1RS,5SR)-6-(5-bromo-piridin-2-il)-6-aza-biciclo[3.2.0]-heptan-7-ona (ejemplo 46, paso 1) y la 3-etinil-piridina.

Ejemplo 99

(3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-etil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-benzoimidazol-2-ona

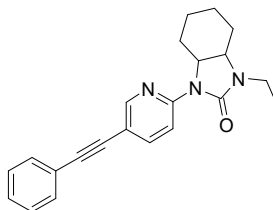


5 Paso 1: (3aSR,7aRS)-(3aRS,7aRS)-1-(5-yodo-piridin-2-il)-3-etil-octahidro-benzoimidazol-2-ona



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 372,2$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 16 a partir de la (3aSR,7aRS)-(3aRS,7aRS)-1-(5-yodo-piridin-2-il)-octa-hidro-benzoimidazol-2-ona (ejemplo 84, paso 2) y el yodoetano por agitación de la mezcla reaccionante a  $60^\circ\text{C}$  en lugar de  $0-5^\circ\text{C}$ .

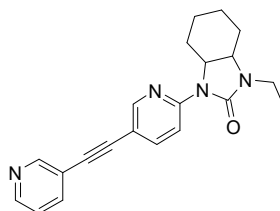
Paso 2: (3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-etil-3-(5-fenil-etinil-piridin-2-il)-octahidro-benzoimidazol-2-ona



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón, EM:  $m/e = 346,4$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la (3aSR,7aRS)-(3aRS,7aRS)-1-(5-yodo-piridin-2-il)-3-etil-octa-hidro-benzoimidazol-2-ona (ejemplo 99, paso 1) y el fenilacetileno.

Ejemplo 100

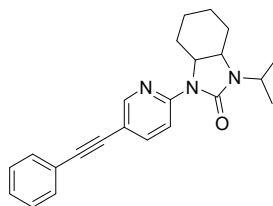
20 (3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-etil-3-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-octahidro-benzoimidazol-2-ona



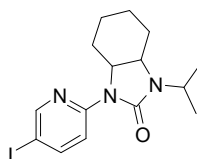
25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, EM:  $m/e = 347,8$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la (3aSR,7aRS)-(3aRS,7aRS)-1-(5-yodo-piridin-2-il)-3-etil-octa-hidro-benzoimidazol-2-ona (ejemplo 99, paso 1) y la 3-etinil-piridina.

Ejemplo 101

(3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-isopropil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-benzoimidazol-2-ona



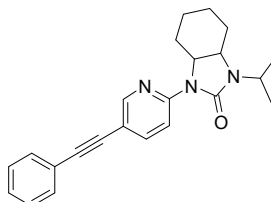
30 Paso 1: (3aSR,7aRS)-(3aRS,7aRS)-1-(5-yodo-piridin-2-il)-3-isopropil-octahidro-benzoimidazol-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 16 a partir de la (3aSR,7aRS)-(3aRS,7aRS)-1-(5-yodo-piridin-2-il)-octahidro-benzoimidazol-2-ona (ejemplo 84, paso 2) y el yoduro de isopropilo por agitación de la mezcla reaccionante a 60°C en lugar de 0-5°C.

5

Paso 2: (3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-isopropil-3-(5-fenil-etinil-piridin-2-il)-octahidro-benzoimidazol-2-ona

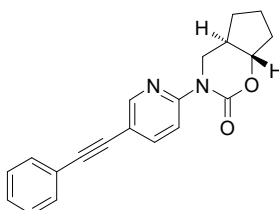


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón, EM: m/e = 360,1 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la (3aSR,7aRS)-(3aRS,7aRS)-1-(5-yodo-piridin-2-il)-3-isopropil-octahidro-benzoimidazol-2-ona (ejemplo 101, paso 1) y el fenilacetileno.

10

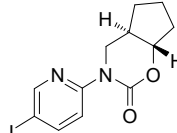
#### Ejemplo 102

(4aRS,7aSR)-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopenta[e][1,3]oxazin-2-ona



15

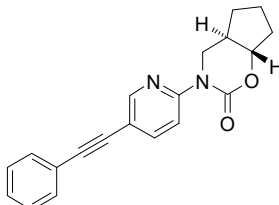
Paso 1: (4aRS,7aSR)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopenta[e][1,3]oxazin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 345,0 (M+H<sup>+</sup>), aplicando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1, paso 1 y paso 2, a partir de la 2-fluor-5-yodopiridina y el (1SR,2RS)-2-amino-metil-ciclopentanol (CAS 40482-02-8) empleando trifosgeno y trietilamina en THF a temperatura ambiente durante 12 horas en lugar de las condiciones aplicadas en el ejemplo 1, paso 2.

20

Paso 2: (4aRS,7aSR)-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopenta[e][1,3]oxazin-2-ona



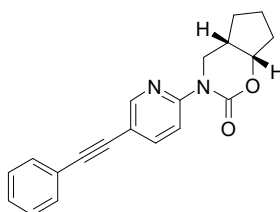
25

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, EM: m/e = 319,0 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la (4aRS,7aSR)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopenta[e]-[1,3]oxazin-2-ona (ejemplo 102, paso 1) y fenilacetileno.

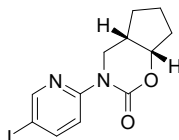
30

#### Ejemplo 103

(4aRS,7aRS)-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopenta[e][1,3]oxazin-2-ona

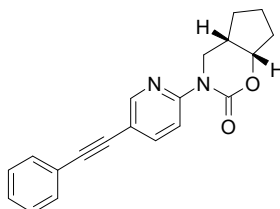


Paso 1: (4aRS,7aRS)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopenta[e][1,3]oxazin-2-ona



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 345,0 (M+H^+)$ , aplicando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1, paso 1 y paso 2, a partir de la 2-fluor-5-yodopiridina y el (1SR,2SR)-2-aminometil-ciclopentanol (CAS 40482-00-6) empleando trifosgeno y trietilamina en THF a temperatura ambiente durante 12 horas en lugar de las condiciones aplicadas en el ejemplo 1, paso 2.

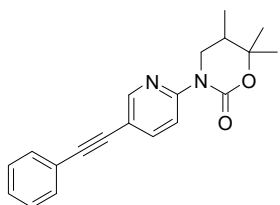
Paso 2: (4aRS,7aRS)-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopenta[e][1,3]oxazin-2-ona



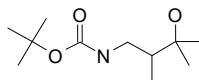
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, EM:  $m/e = 318,8 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la (4aRS,7aRS)-3-(5-yodo-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopenta[e]-[1,3]oxazin-2-ona (ejemplo 103, paso 1) y fenilacetileno.

15 Ejemplo 104

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

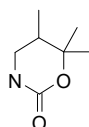


Paso 1: (RS)-(3-hidroxi-2,3-dimetil-butil)-carbamato de tert-butilo



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro, EM:  $m/e = 218,3 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 95, paso 2, a partir del 3-(tert-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoato de metilo (CAS 182486-16-4).

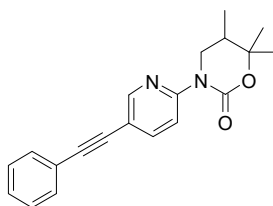
25 Paso 2: (RS)-5,6,6-trimetil-[1,3]oxazinan-2-ona



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 144,0 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 72, paso 2, a partir del (RS)-(3-hidroxi-2,3-dimetil-butil)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 104, paso 1).

Paso 3: (RS)-5,6,6-trimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona



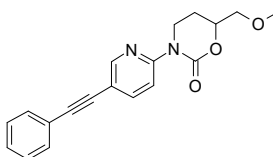


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM:  $m/e = 321,1$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 2, a partir de la 2-bromo-5-feniletinil-piridina (ejemplo 96, paso 1) y (RS)-5,6,6-trimetil-[1,3]oxazinan-2-ona (ejemplo 104, paso 2).

5

#### Ejemplo 105

(RS)-6-metoximetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona

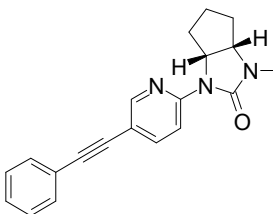


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 323,1$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 2, a partir de la 2-bromo-5-feniletinil-piridina (ejemplo 96, paso 1) y la (RS)-6-metoximetil-[1,3]oxazinan-2-ona (CAS 39754-63-7).

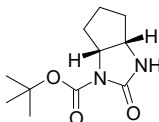
#### Ejemplo 106

15

(3aRS, 6aSR)-1-metil-3-(5-(feniletinil) piridin-2-il)-hexahidrociclopenta[d]imidazol-2(1H)-ona



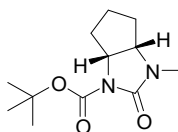
Paso 1: (3aSR, 6aRS)-2-oxo-hexahidro-ciclopenta-imidazol-1-carboxilato de tert-butilo:



20 Se agita a t.amb. durante 10 min una solución del ácido (rac)-cis-2-(tert-butoxicarbonilamino)ciclopentano-carboxílico (2,28 g, 9,98 mmoles) y la N-metilmorfolina (1,1 g, 1,21 ml, 11,0 mmoles, 1,1 equiv.) en 28 ml de dicloroetano. Después se añade por goteo a temperatura ambiente la azida del ácido difenilfosfórico (3,02 g, 2,37 ml, 11,0 mmoles, 1,1 equiv.) y se agita la solución incolora a temperatura ambiente durante 45 min, en este tiempo la solución vira a un color ligeramente amarillo. Se calienta la solución a 75°C, se agita durante una noche y se deja enfriar. En el proceso de separación con diclorometano/agua, se reúnen las fases orgánicas y se concentran a sequedad. Se tritura el sólido anaranjado con acetato de etilo y se filtra, obteniéndose 1,27 g de un sólido blanco. Se concentran las aguas madres y se filtra de nuevo el material cristalizado, obteniéndose 0,55 g adicionales de producto. Se obtiene un rendimiento total de 1,82 g (81%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido cristalino blanco, EM:  $m/e = 227,3$  ( $M+H^+$ ).

30

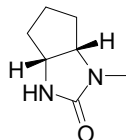
Paso 2: (3aSR, 6aRS)-3-metil-2-oxo-hexahidro-ciclo-pentaimidazol-1-carboxilato de tert-butilo:



35 A una solución del (3aSR, 6aRS)-2-oxo-hexahidro-ciclo-pentaimidazol-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 106, paso 1) (1,82 g, 8,04 mmoles) en 30 ml de DMF se le añade una suspensión del 60% de hidruro sódico en aceite mineral (386 mg, 9,65 mmoles, 1,2 equiv.). Se agita la suspensión durante 45 minutos a temperatura ambiente (desprendimiento de gas), después se añade el yodometano (0,604 ml, 9,65 mmoles, 1,2 equiv.) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentrar con vacío y separar con acetato de etilo/agua se

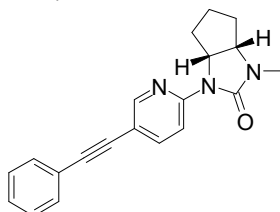
obtienen 2,05 g de aceite amarillo que contienen gotas de aceite mineral, que se emplea directamente para el paso siguiente sin más caracterización.

Paso 3: (3aRS, 6aSR)-1-metil-hexahidro-ciclopenta-imidazol-2-ona:



5 A una solución de (3aRS, 6aRS)-3-metil-2-oxo-hexa-hidro-ciclopentaimidazol-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 106, paso 2) (1,99 g, 8,28 mmoles) en 30 ml de diclorometano se le añade el ácido trifluoroacético (7,55 g, 5,1 ml, 66,3 mmoles, 8 equiv.) y se agita la solución amarilla a temperatura ambiente durante 5 h. Se trata la mezcla reaccionante con una solución saturada de bicarbonato sódico y se ajusta el pH de la fase acuosa a 9. Después de  
10 separar con diclorometano/agua, se secan las fases orgánicas, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 1,07 g de un sólido blanco mate, que se recoge en acetato de etilo frío y se filtra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (822 mg, 71%) en forma de sólido cristalino blanco que se emplea directamente para el paso siguiente sin más caracterización.

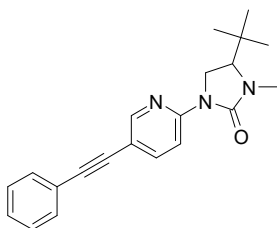
15 Paso 4: (3aRS, 6aSR)-1-metil-3-(5-(feniletinil) piridin-2-il)hexahidrociclopenta [d]imidazol-2(1H)-ona:



En atmósfera de argón, a una suspensión de la 2-bromo-5-(feniletinil)piridina (ejemplo 96, paso 1) (55,0 mg, 0,213 mmoles), (3aR,6aS)-1-metilhexahidrociclopenta[d]imidazol-2(1H)-ona (ejemplo 106, paso 3) (35,8 mg, 0,256 mmoles, 1,2 equiv.), 139 mg de carbonato de cesio (139 mg, 0,426 mmoles, 2 equiv.) y 4,5-bis-(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (xantphos) (5 mg, 0,008 mmoles, 0,04 equiv.) en 1 ml de tolueno se le añade el  
20 tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>) (4 mg, 0,0046 mmoles, 0,02 equiv.). Se agita la mezcla a 70°C durante una noche. Se introduce la mezcla directamente en la parte superior de una columna de 20 g de gel de sílice y se eluye con un gradiente de heptano a acetato de etilo al 33% en heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (49 mg, 73%) en forma de sólido amorfo de color ligeramente amarillo, EM: m/e = 318,1 (M+H<sup>+</sup>).

25 Ejemplo 107

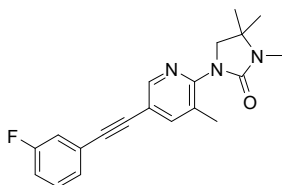
(RS)-4-tert-butil-3-metil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona



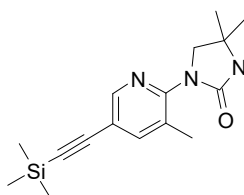
30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 334,1 (M+H<sup>+</sup>), aplicando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 106 a partir del ácido (rac)-2-(tert-butoxicarbonilamino-metil)-3,3-dimetil-butírico en lugar del ácido (rac)-cis-2-(tert-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico.

35 Ejemplos 108

1-[5-(3-fluor-feniletinil)-3-metil-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona



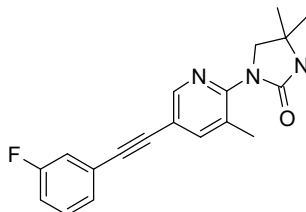
Paso 1: 4,4-dimetil-1-(3-metil-5-trimetilsilanil-etinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 302,1$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 2, a partir de la 2-bromo-3-metil-5-trimetilsilaniletinil-piridina (ejemplo 41, paso 1) y 4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (CAS 24572-33-6).

5

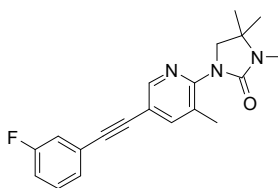
Paso 2: 1-[5-(3-fluor-feniletinil)-3-metil-piridin-2-il]-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 324,4$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 4,4-dimetil-1-(3-metil-5-trimetilsilanil-etinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona (ejemplo 108, paso 1) y el 1-fluor-3-yodobenceno.

10

Paso 3: 1-[5-(3-fluor-feniletinil)-3-metil-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona

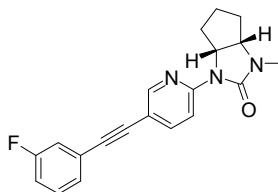


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 338,3$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 16 a partir de la 1-[5-(3-fluor-feniletinil)-3-metil-piridin-2-il]-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 108, paso 2) y el yodometano.

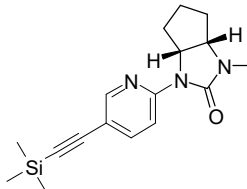
15

#### Ejemplo 109

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



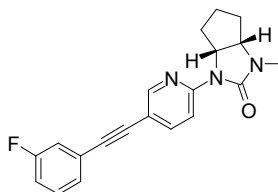
Paso 1: (3aRS,6aSR)-1-metil-3-(5-trimetilsilanil-etinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopenta-imidazol-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate, EM:  $m/e = 314,1$  ( $M+H^+$ ), con arreglo al método general del ejemplo 106, paso 4 a partir de la 2-bromo-5-((trimetil-silil)etinil)-piridina (ejemplo 37, paso 1) y la (3aRS,6aSR)-1-metilhexahidrociclopenta[d]imidazol-2(1H)-ona (ejemplo 106, paso 3).

25

Paso 2: (3aSR,6aRS)-1-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3-metil-hexahidro-ciclopenta-imidazol-2-ona

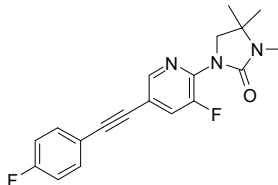


Se obtiene el compuesto epigrafiado, un aceite ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 336,2 (M+H^+)$ , con arreglo al método general del ejemplo 37, paso 3, a partir de la (3aRS,6aSR)-1-metil-3-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopenta-imidazol-2-ona (ejemplo 109, paso 1) y el 1-fluor-3-yodobenceno.

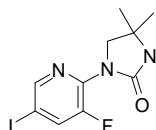
5

#### Ejemplo 110

1-[3-fluor-5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona

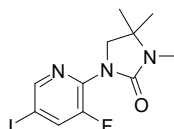


10 Paso 1: 1-(3-fluor-5-yodo-piridin-2-il)-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona



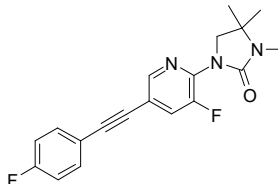
15 Se disuelve la 2,3-difluor-5-yodopiridina (300 mg, 1,24 mmoles) en 2 ml de tolueno. Se le añaden (140 mg, 1,24 mmoles, 1 equiv.) de la 4,4-dimetilimidazolidin-2-ona (CAS 24572-33-6) y carbonato de cesio (650 mg, 1,99 mmoles, 1,6 equiv.) y se calienta la mezcla a 100°C durante 4 horas. Se introduce directamente la mezcla reaccionante en la parte superior de una columna de gel de sílice y se purifica por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 100:0. Se obtiene la 1-(3-fluor-5-yodo-piridin-2-il)-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona deseada (205 mg, rendimiento = 49 %) en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 336,1 (M+H^+)$ .

Paso 2: 1-(3-fluor-5-yodo-piridin-2-il)-3,4,4-tri-metil-imidazolidin-2-ona



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, a aceite amarillo, EM:  $m/e = 350,0 (M+H^+)$ , con arreglo al método general del ejemplo 16 a partir de la 1-(3-fluor-5-yodo-piridin-2-il)-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 110, paso 1) y del yodometano.

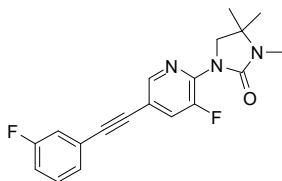
25 Paso 3: 1-[3-fluor-5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 342,1 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 1-(3-fluor-5-yodo-piridin-2-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 110, paso 2) y el 1-etinil-4-fluorbenceno.

#### Ejemplo 111

1-[3-fluor-5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona

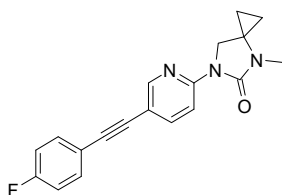


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 342,1 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 1-(3-fluor-5-yodo-piridin-2-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 110, paso 2) y el 1-etinil-3-fluorbenzoceno.

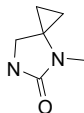
5

Ejemplo 112

6-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-4-metil-4,6-diaza-espiro[2.4]heptan-5-ona



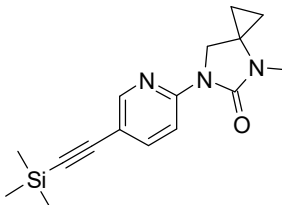
10 Paso 1: 4-metil-4,6-diaza-espiro[2.4]heptan-5-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco aplicando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 106, paso de 1 a 3, a partir del ácido 1-((tert-butoxicarbonilamino)metil)ciclopropanocarboxílico en lugar del ácido (rac)-cis-2-(tert-butoxicarbonilamino)ciclopentano-carboxílico.

15

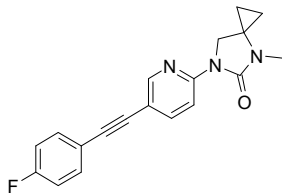
Paso 2: 4-metil-6-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-4,6-diaza-espiro[2.4]heptan-5-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 300,2 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 2, a partir de la 2-bromo-5-trimetilsilaniletinil-piridina (ejemplo 37, paso 1) y la 4-metil-4,6-diaza-espiro[2.4]heptan-5-ona (ejemplo 112, paso 1).

20

Paso 3: 6-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-4-metil-4,6-diaza-espiro[2.4]heptan-5-ona

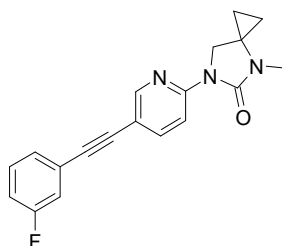


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 322,2 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 4-metil-6-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-4,6-diaza-espiro[2.4]heptan-5-ona (ejemplo 112, paso 2) y el 1-fluor-4-yodobenceno.

25

Ejemplo 113

30 6-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-4-metil-4,6-diaza-espiro[2.4]heptan-5-ona

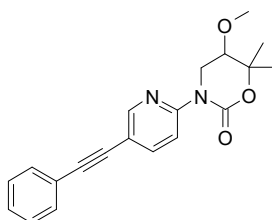


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM:  $m/e = 322,2$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 4-metil-6-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-4,6-diaza-espiro[2.4]heptan-5-ona (ejemplo 112, paso 2) y el 1-fluor-3-yodobenceno.

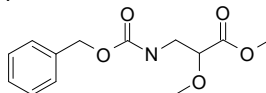
5

#### Ejemplo 114

(RS)-5-metoxi-6,6-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona



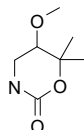
10 Paso 1: (RS)-3-benciloxycarbonilamino-2-metoxi-propanoato de metilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 16 a partir de (RS)-3-benciloxycarbonilamino-2-hidroxi-propanoato de metilo, que se emplea directamente para el paso siguiente sin más caracterización.

15

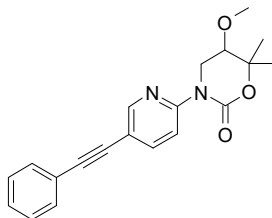
Paso 2: (RS)-5-metoxi-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 160,2$  ( $M+H^+$ ), aplicando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 95, paso 2 y el ejemplo 72, paso 2, a partir del (RS)-3-benciloxi-carbonilamino-2-metoxi-propanoato de metilo (ejemplo 114, paso 1).

20

Paso 3: (RS)-5-metoxi-6,6-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona

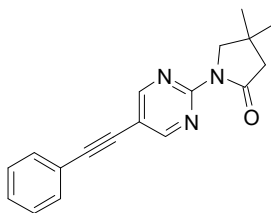


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 337,3$  ( $M+H^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 2, a partir de la 2-bromo-5-feniletinil-piridina (ejemplo 96, paso 1) y (RS)-5-metoxi-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona (ejemplo 114, paso 2).

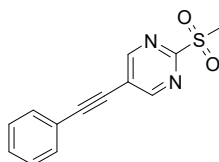
25

#### Ejemplo 115

30 4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirrolidin-2-ona

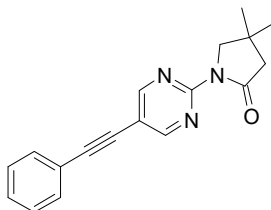


Paso 1: 2-metanosulfonil-5-feniletinil-pirimidina



- 5 Se disuelve el dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) (1,48 g, 2,11 mmoles, 0,05 equiv.) en 200 ml de THF. Se le añaden a temperatura ambiente (10 g, 42,2 mmoles) de la 5-bromo-2-(metilsulfonil)pirimidina y el fenilacetileno (9,26 ml, 84,4 mmoles, 2 equiv.). Se le añaden la trietilamina (17,6 ml, 127 mmoles, 3 equiv.), la trifenilfosfina (330 mg, 1,3 mmoles, 0,03 equiv.) y el yoduro de cobre (I) (80 mg, 420  $\mu$ moles, 0,01 equiv.) y se agita la mezcla a 65°C durante 4 horas. Se enfría la mezcla reaccionante y se extrae con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y dos veces con EtOAc.
- 10 Se extraen las fases orgánicas con agua, 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 y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 100:0. Se obtiene la 2-metanosulfonil-5-feniletinil-pirimidina deseada (6,2 g, rendimiento = 57 %) en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 259,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

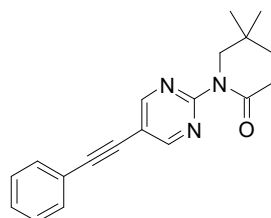
Paso 2: 4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirrolidin-2-ona



- 15 Se disuelve la (100 mg, 0,39 mmoles) 2-metanosulfonil-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 115, paso 1) en 1 ml de dioxano. Se le añaden a temperatura ambiente la 4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona (53 mg, 465  $\mu$ moles, 1,2 equiv.) y el carbonato de cesio (190 mg, 580  $\mu$ moles, 1,5 equiv.). Se agita la mezcla a 100°C durante 4 horas. Se enfría la mezcla reaccionante, se concentra y se extrae con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y dos veces con un pequeño volumen de diclorometano. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash introduciendo directamente las fases del diclorometano en la parte superior de la columna de gel de sílice y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 100:0. Se obtiene la 4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirrolidin-2-ona deseada (32 mg, rendimiento = 28 %) en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 292,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### 25 Ejemplo 116

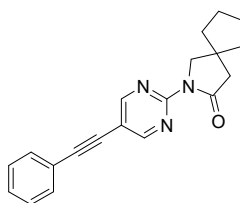
5,5-dimetil-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-piperidin-2-ona



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón, EM: m/e = 306,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 115, paso 2, a partir de la 2-metanosulfonil-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 115, paso 1) y la 5,5-dimetilpiperidin-2-ona (CAS 4007-79-8).

#### Ejemplo 117

35 2-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-2-aza-espiro[4.4]nonan-3-ona

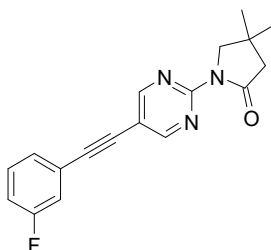


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 318,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 115, paso 2, a partir de la 2-metanosulfonyl-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 115, paso 1) y la 2-aza-espiro[4.4]nonan-3-ona (CAS 75751-72-3).

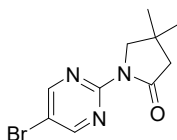
5

Ejemplo 118

1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona



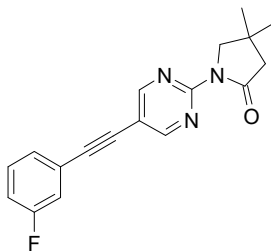
10 Paso 1: 1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 270,1/272,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 115, paso 2, a partir de la 5-bromo-2-fluorpirimidina y la 4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona.

15

Paso 2: 1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

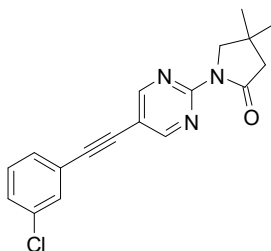


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 310,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 115, paso 1, a partir de la 1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona (ejemplo 118, paso 1) y el 1-etinil-3-fluor-benceno.

20

Ejemplo 119

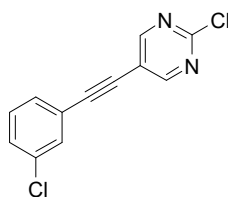
1-[5-(3-cloro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-4,4-di-metil-pirrolidin-2-ona



25

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

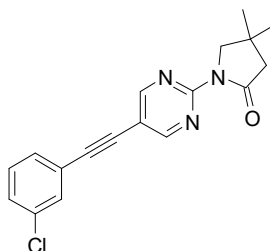




Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM:  $m/e = 248/250 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 115, paso 1, a partir la 2-cloro-5-yodopirimidina y el 1-cloro-3-etinil-benceno.

5

Paso 2: 1-[5-(3-cloro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

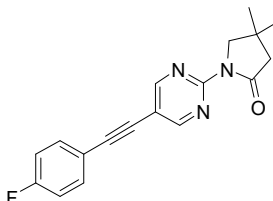


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 326,3/328,3 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 115, paso 2, a partir de la 2-cloro-5-(3-cloro-feniletinil)-pirimidina (ejemplo 119, paso 1) y la 4,4-dimetilpirrolidin-2-ona.

10

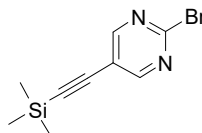
#### Ejemplo 120

1-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona



15

Paso 1: 2-bromo-5-trimetilsilaniletinil-pirimidina

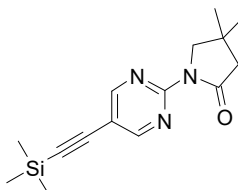


En atmósfera de nitrógeno se disuelve la 2-bromo-5-yodopirimidina (1,2 g, 4,2 mmoles) en 25 ml de THF. Se le añaden el dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) (300 mg, 420  $\mu$ moles, 0,1 equiv.), el etiniltrimetilsilano (540 mg, 0,77 ml, 5,48 mmoles, 1,3 equiv.), la trietilamina (0,85 g, 1,17 ml, 8,4 mmoles, 2 equiv.) y el yoduro de cobre (I) (40 mg, 210  $\mu$ moles, 0,05 equiv.) y se agita la mezcla a 50°C durante 4 horas. Se enfría la mezcla reaccionante y se concentra a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 40:60. Se obtiene la 2-bromo-5-trimetilsilaniletinil-pirimidina deseada (0,75 g, rendimiento = 70 %) en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 255/257 (M+H^+)$ .

20

25

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

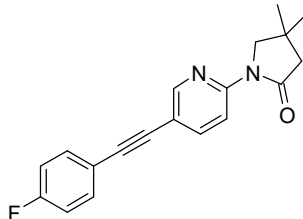


Se disuelve la (200 mg, 0,78 mmoles) 2-bromo-5-tri-metilsilaniletinil-pirimidina (ejemplo 120, paso 1) en tolueno (7 ml) y en atmósfera de nitrógeno se le añaden la 4,4-dimetilpirrolidin-2-ona (89 mg, 0,78 mmoles, 1,0 equiv.), el carbonato de cesio (410 mg, 1,25 mmoles, 1,6 equiv.), el xantphos (CAS 161265-03-8) (18 mg, 0,03 mmoles, 0,04 equiv.) y el  $Pd_2(dba)_3$  (14 mg, 0,01 mmoles, 0,02 equiv.). Se agita la mezcla a 90°C durante 2 horas. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash introduciendo directamente la mezcla toluénica en la parte superior de una

30

columna de gel de sílice y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 100:0. Se obtiene la 4,4-dimetil-1-(5-trimetilsilaniletinil-pirimidin-2-il)-pirrolidin-2-ona deseada (164 mg, rendimiento = 73 %) en forma de sólido ligeramente rojo, EM: m/e = 288,1 (M+H<sup>+</sup>).

5 Paso 3: 1-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

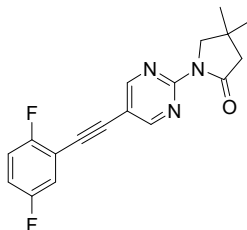


10 Se disuelve la 4,4-dimetil-1-(5-trimetilsilaniletinil-pirimidin-2-il)-pirrolidin-2-ona (ejemplo 120, paso 2) (30 mg, 0,1 mmoles) en DMF (1 ml). En atmósfera de nitrógeno se le añaden el 1-fluor-4-yodobenceno (32 mg, 0,14 mmoles, 1,4 equiv.), la Et<sub>3</sub>N (43 µl, 0,31 mmoles, 3 equiv.), el dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) (4 mg, 5,2 µmoles, 0,05 equiv.) y el yoduro de cobre (I) (0,6 mg, 3,1 µmoles, 0,03 equiv.) y se calienta la mezcla a 70°C. Se le añade por goteo a 70°C durante 20 minutos el TBAF 1M en THF (115 µl, 0,115 mmoles, 1,1 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 70°C durante 30 minutos y se concentra con Isolute a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash en una columna de 20 g de gel de sílice, eluyendo con heptano:acetato de etilo de 100:0 a 0:100. Se obtiene la 1-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona deseada (24 mg, rendimiento = 73 %)

15 en forma de sólido blanco, EM: m/e = 310,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 121

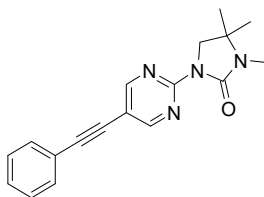
1-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-4,4-di-metil-pirrolidin-2-ona



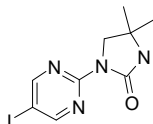
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 328,2 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 120, paso 3, a partir de la 4,4-dimetil-1-(5-trimetilsilaniletinil-pirimidin-2-il)-pirrolidin-2-ona (ejemplo 120, paso 2) y el 1,4-difluor-2-yodobenceno.

#### 25 Ejemplo 122

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

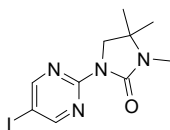


Paso 1: 1-(5-yodo-pirimidin-2-il)-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona



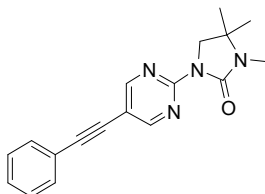
30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 319 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 115, paso 2, a partir de la 2-cloro-5-yodopirimidina y la 4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (CAS 24572-33-6).

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



Se disuelven (55 mg, 173  $\mu$ moles) de la 1-(5-yodo-pirimidin-2-il)-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 122, paso 1) en DMF (1 ml) y se enfría a 0-5°C. Se le añade el NaH (del 55%) (9 mg, 225  $\mu$ moles, 1,3 equiv.) y se agita la mezcla a 0-5°C durante 30 min. Se le añade el yodometano (13  $\mu$ l, 200  $\mu$ moles, 1,2 equiv.) y se agita la mezcla sin baño de enfriamiento durante 30 min. Se trata la mezcla reaccionante con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae dos veces con un pequeño volumen de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se introducen directamente las fases orgánicas en la parte superior de una columna de gel de sílice y se purifica el material en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (20 g, gradiente de acetato de etilo/heptano de 0:100 a 100:0). Se obtiene la 1-(5-yodo-pirimidin-2-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona deseada (31 mg, rendimiento = 54 %) en forma de sólido blanco, EM: m/e = 333,1 (M+H<sup>+</sup>).

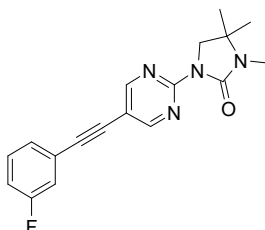
Paso 3: 3,4,4-trimetil-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-imidazolidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM: m/e = 307,4 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 115, paso 1, a partir de la 1-(5-yodo-pirimidin-2-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 122, paso 2) y el fenilacetileno.

#### Ejemplo 123

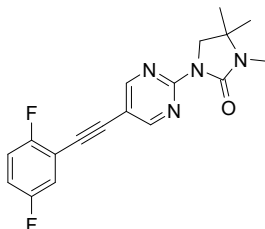
1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3,4,4-tri-metil-imidazolidin-2-ona



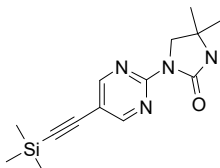
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 325,2 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 115, paso 1, a partir de la 1-(5-yodo-pirimidin-2-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 122, paso 2) y el 1-etinil-3-fluor-benceno.

#### Ejemplo 124

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

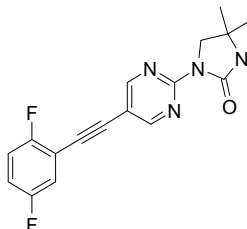


Paso 1: 4,4-dimetil-1-(5-trimetilsilaniletinil-pirimidin-2-il)-imidazolidin-2-ona



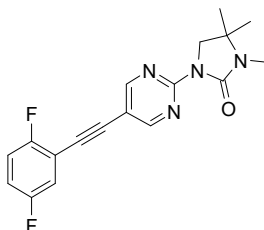
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 289,0 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 120, paso 2, a partir de la 2-bromo-5-trimetilsilaniletinil-pirimidina (ejemplo 120, paso 1) y la 4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (CAS 24572-33-6).

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



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM:  $m/e = 329,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 120, paso 3, a partir de la 4,4-dimetil-1-(5-trimetilsilaniletinil)-pirimidin-2-il)-imidazolidin-2-ona (ejemplo 124, paso 1) y el 1,4-difluor-2-yodobenceno.

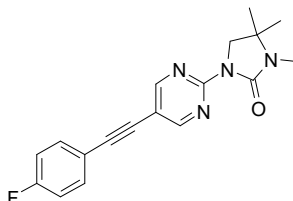
Paso 3: 1-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 343,1 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 122, paso 2, a partir de la 1-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 124, paso 2) y el yodometano.

Ejemplo 125

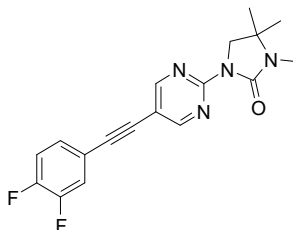
15 1-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM:  $m/e = 325,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 115, paso 1, a partir de la 1-(5-yodo-pirimidin-2-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 122, paso 2) y el 1-etinil-4-fluor-benceno.

Ejemplo 126

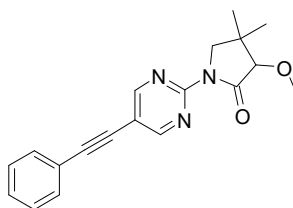
1-[5-(3,4-difluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona



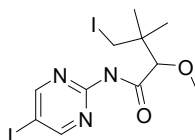
25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM:  $m/e = 343,1 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 115, paso 1, a partir de la 1-(5-yodo-pirimidin-2-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 122, paso 2) y el 4-etinil-1,2-difluor-benceno.

Ejemplo 127

30 (RS)-3-metoxi-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirrolidin-2-ona

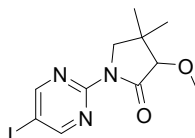


Paso 1: (RS)-4-yodo-N-(5-yodo-pirimidin-2-il)-2-metoxi-3,3-dimetil-butiramida



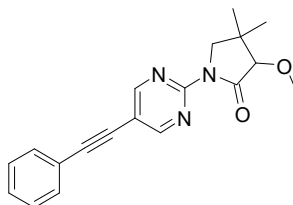
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado, EM:  $m/e = 476,0 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en la patente WO 96/37466, página 17, paso 2, a partir de la (RS)-3-metoxi-4,4-dimetil-dihidro-furan-2-ona (CAS 100101-82-4) en lugar de la 3-t-butil-carbamioiloxi-tetrahidrofuran-2-ona y empleando la 2-amino-5-yodo-pirimidina en lugar de la 2-amino-4-trifluormetil-piridina.

Paso 2: (RS)-1-(5-yodo-pirimidin-2-il)-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 348,0 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en la patente WO 96/37466, pagina 17, paso 3, a partir de la (RS)-4-yodo-N-(5-yodo-pirimidin-2-il)-2-metoxi-3,3-dimetil-butiramida (ejemplo 127, paso 1).

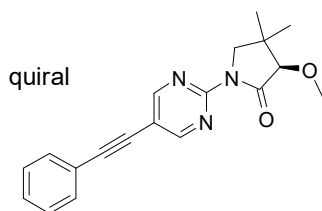
15 Paso 3: (RS)-3-metoxi-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirrolidin-2-ona



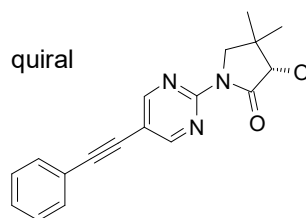
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 322,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 115, paso 1, a partir de la (RS)-1-(5-yodo-pirimidin-2-il)-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona (ejemplo 127, paso 2) y el fenilacetileno.

Ejemplo 128

(5R o 5S)-5-metoximetil-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-oxazolidin-2-ona



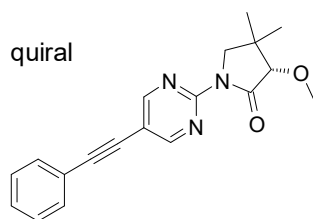
o



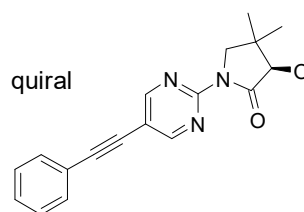
25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, un sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 322,3 (M+H^+)$ , por separación de la (RS)-3-metoxi-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirrolidin-2-ona (ejemplo 127) empleando una columna quiral (Chiralpak AD con heptano:isopropanol = 90:10 como disolvente).

Ejemplo 129

(5S o 5R)-5-metoximetil-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-oxazolidin-2-ona



o

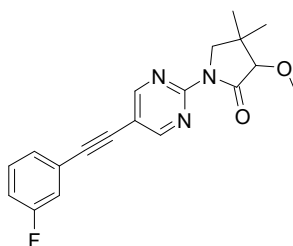


Se obtiene el compuesto epigrafiado, un sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 322,3 (M+H^+)$ , por separación de la (RS)-3-metoxi-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirrolidin-2-ona (ejemplo 127) empleando una columna quirál (Chiralpak AD con heptano:isopropanol = 90:10 como disolvente).

5

Ejemplo 130

(RS)-1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

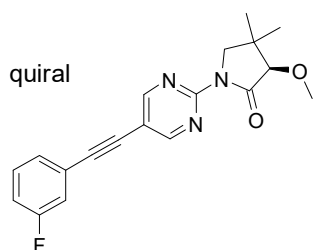


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 340,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 115, paso 1, a partir de la (RS)-1-(5-yodo-pirimidin-2-il)-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona (ejemplo 127, paso 2) y el 1-etinil-3-fluor-benceno.

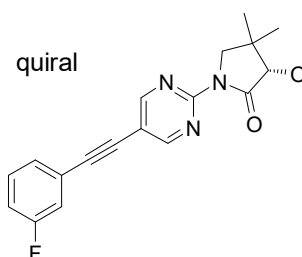
Ejemplo 131

15

(R o S)-1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona



o

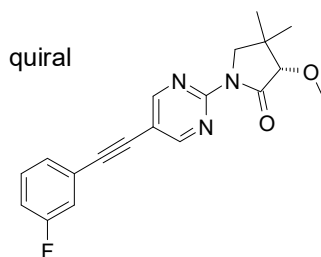


20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM:  $m/e = 340,3 (M+H^+)$ , por separación de la (RS)-1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona (ejemplo 130) empleando una columna quirál (Chiralpak AD con heptano:isopropanol = 90:10 como disolvente).

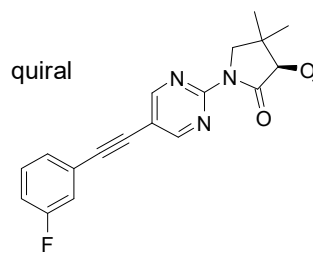
Ejemplo 132

25

(S o R)-1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona



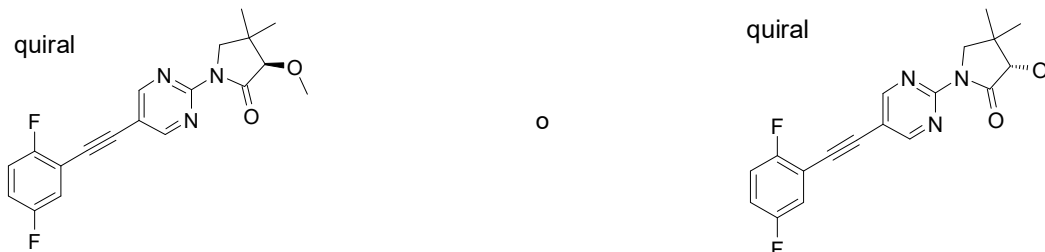
o



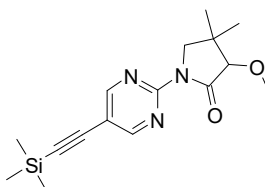
Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: m/e = 340,3 (M+H<sup>+</sup>), por separación de la (RS)-1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona (ejemplo 130) empleando una columna quiral (Chiralpak AD con heptano:isopropanol = 90:10 como disolvente).

5 Ejemplo 133

(R o S)-1-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona



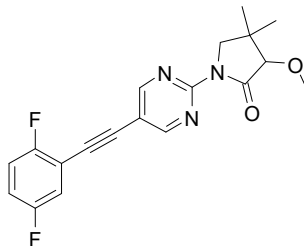
10 Paso 1: (RS)-3-metoxi-4,4-dimetil-1-(5-trimetil-silaniletinil-pirimidin-2-il)-pirrolidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM: m/e = 318,1 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 115, paso 1, a partir de la (RS)-1-(5-yodo-pirimidin-2-il)-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona (ejemplo 127, paso 2) y el etinil-trimetil-silano.

15

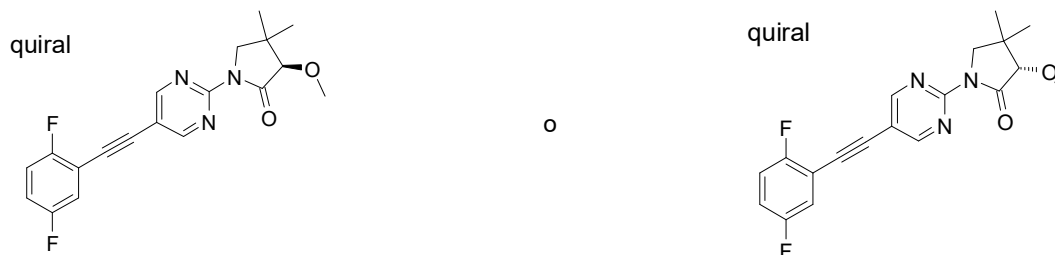
Paso 2: (RS)-1-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 358,1 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 120, paso 3, a partir de la (RS)-3-metoxi-4,4-dimetil-1-(5-trimetilsilaniletinil-pirimidin-2-il)-pirrolidin-2-ona (ejemplo 133, paso 1) y el 1,4-difluor-2-yodo-benceno.

20

Paso 3: (R o S)-1-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

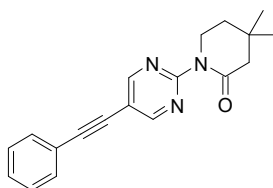


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: m/e = 358,1 (M+H<sup>+</sup>), por separación de la (RS)-1-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona (ejemplo 133, paso 2) empleando una columna quiral (Reprosil Chiral NR con heptano:EtOH = 70:30 como disolvente).

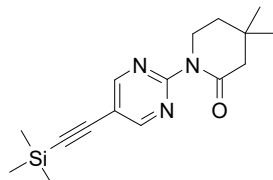
25

Ejemplo 134

30 4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-piperidin-2-ona

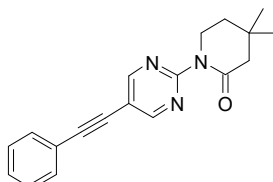


Paso 1: 4,4-dimetil-1-(5-trimetilsilaniletinil-pirimidin-2-il)-piperidin-2-ona



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 302,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 115, paso 1, a partir de la 2-bromo-5-trimetilsilaniletinil-pirimidina (ejemplo 120, paso 1) y la 4,4-dimetil-piperidin-2-ona (CAS 55047-81-9).

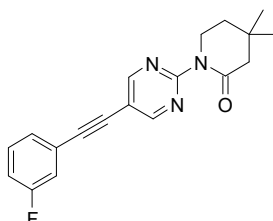
Paso 2: 4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-piperidin-2-ona



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 306,3 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 120, paso 3, a partir de la 4,4-dimetil-1-(5-trimetilsilaniletinil-pirimidin-2-il)-piperidin-2-ona (ejemplo 134, paso 1) y el yodobenceno.

15 Ejemplo 135

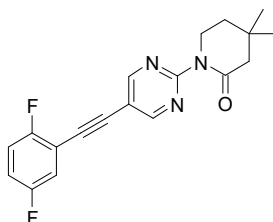
1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-4,4-di-metil-piperidin-2-ona



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 324,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 120, paso 3, a partir de la 4,4-dimetil-1-(5-trimetilsilaniletinil-pirimidin-2-il)-piperidin-2-ona (ejemplo 134, paso 1) y el 1-fluor-3-yodo-benceno.

Ejemplo 136

1-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-4,4-di-metil-piperidin-2-ona



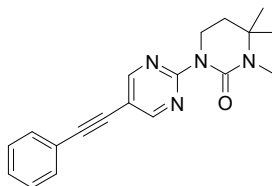
25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 342,3 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 120, paso 3, a partir de la 4,4-dimetil-1-(5-trimetilsilaniletinil-pirimidin-2-il)-piperidin-2-ona (ejemplo 134, paso 1) y el 2,5-difluor-3-yodobenceno.

30



Ejemplo 137

## 3,4,4-trimetil-5'-feniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirimidinil-2-ona

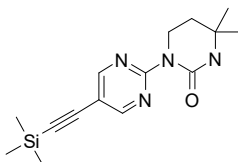


## 5 Paso 1: 4,4-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona



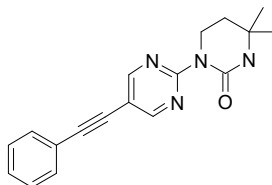
Se disuelven (3,4 g, 14,3 mmoles) del clorhidrato del (3-amino-3-metil-butil)-carbamato de tert-butilo en THF (60 ml) y se le añade el K<sub>2</sub>OtBu (6,4 g, 57,1 mmoles, 4 equiv.). Se agita la mezcla a 60°C durante 16 horas y se concentra a sequedad con Isolute. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash introduciendo directamente el residuo en la parte superior de una columna de gel de sílice y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:metanol de 100:0 a 70:30. Se obtiene la 4,4-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona deseada (1,65 g, rendimiento = 90 %) en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 129,1 (M+H<sup>+</sup>).

## 10 Paso 2: 4,4-dimetil-5'-trimetilsilaniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirimidinil-2-ona



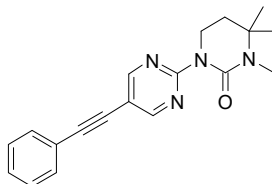
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, EM: m/e = 303,2 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 120, paso 2, a partir de la 2-bromo-5-trimetilsilaniletinil-pirimidina (ejemplo 120, paso 1) y la 4,4-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona (ejemplo 137, paso 1).

## 20 Paso 3: 4,4-dimetil-5'-feniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirimidinil-2-ona



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 329,2 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 120, paso 3, a partir de la 4,4-dimetil-5'-trimetilsilaniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirimidinil-2-ona (ejemplo 137, paso 2) y el yodobenceno.

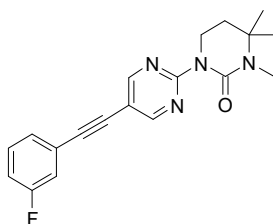
## 30 Paso 4: 3,4,4-trimetil-5'-feniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirimidinil-2-ona



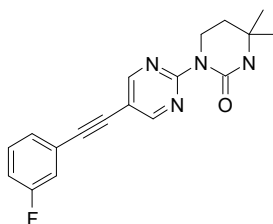
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 321,1 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 122, paso 2, a partir de la 4,4-dimetil-5'-feniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirimidinil-2-ona (ejemplo 137, paso 3) y el yodometano.

Ejemplo 138

## 5'-(3-fluor-feniletinil)-3,4,4-trimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirimidinil-2-ona

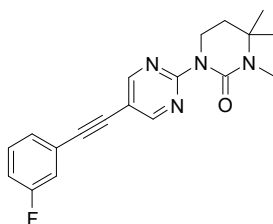


Paso 1: 5'-(3-fluor-pheniletinil)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirimidinil-2-ona



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM:  $m/e = 325,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 120, paso 3, a partir de la 4,4-dimetil-5'-trimetilsilaniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirimidinil-2-ona (ejemplo 137, paso 2) y el 1-fluor-3-yodobenceno.

Paso 2: 5'-(3-fluor-pheniletinil)-3,4,4-trimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirimidinil-2-ona

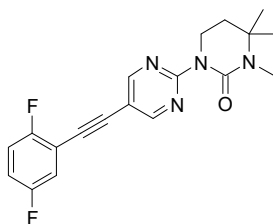


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM:  $m/e = 339,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 122, paso 2, a partir de la 5'-(3-fluor-pheniletinil)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirimidinil-2-ona (ejemplo 138, paso 1) y el yodometano.

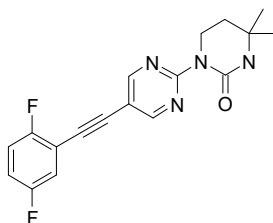
Ejemplo 139

15

5'-(2,5-difluor-pheniletinil)-3,4,4-trimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirimidinil-2-ona

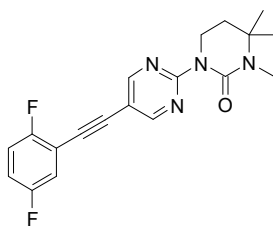


Paso 1: 5'-(2,5-difluor-pheniletinil)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirimidinil-2-ona



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM:  $m/e = 343,1 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 120, paso 3, a partir de la 4,4-dimetil-5'-trimetilsilaniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirimidinil-2-ona (ejemplo 137, paso 2) y el 1,4-difluor-2-yodobenceno.

Paso 2: 5'-(2,5-difluor-pheniletinil)-3,4,4-trimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirimidinil-2-ona

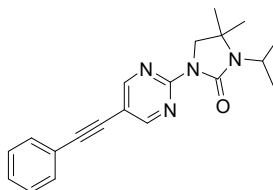


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 357,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 122, paso 2, a partir de la 5'-(2,5-difluor-feniletinil)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirimidinil-2-ona (ejemplo 139, paso 1) y el yodometano.

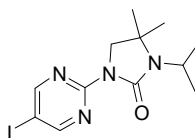
5

#### Ejemplo 140

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



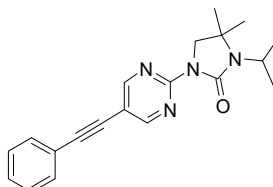
10 Paso 1: 1-(5-yodo-pirimidin-2-il)-3-isopropil-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 361,0 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 122, paso 2, a partir de la 1-(5-yodo-pirimidin-2-il)-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 122, paso 1) y el 2-yodopropano.

15

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

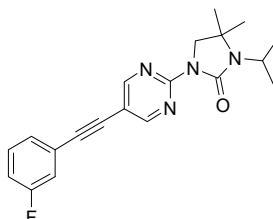


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM:  $m/e = 335,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 115, paso 1, a partir de la 1-(5-yodo-pirimidin-2-il)-3-isopropil-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona (ejemplo 140, paso 1) y el fenilacetileno.

20

#### Ejemplo 141

1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-iso-propil-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona

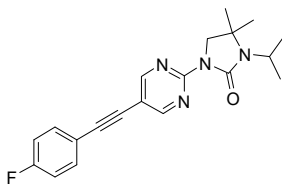


25

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM:  $m/e = 353,3 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 115, paso 1, a partir de la 1-(5-yodo-pirimidin-2-il)-3-isopropil-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 140, paso 1) y el 1-etinil-3-fluorbenceno.

#### Ejemplo 142

1-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-iso-propil-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona

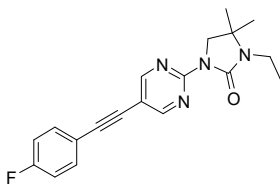


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM:  $m/e = 353,3 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 115, paso 1, a partir de la 1-(5-yodo-pirimidin-2-il)-3-isopropil-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 140, paso 1) y el 1-etinil-4-fluorbenceno.

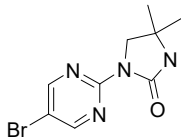
5

#### Ejemplo 143

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



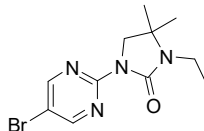
10 Paso 1: 1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM:  $m/e = 271,1/273,1 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 120, paso 2, a partir de la 5-bromo-2-yodopirimidina y la 4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (CAS 24572-33-6).

15

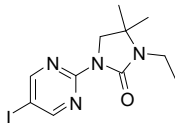
Paso 2: 1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-3-etil-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, EM:  $m/e = 299,2/301,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 122, paso 2, a partir de la 1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 143, paso 1) y el yoduro de etilo.

20

Paso 3: 1-(5-yodo-pirimidin-2-il)-3-etil-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona

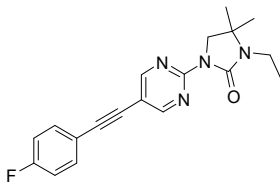


Se disuelven (350 mg, 1,17 mmoles) de la 1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-3-etil-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 143, paso 2) en dioxano (20 ml) y se le añaden el yoduro sódico (700 mg, 4,68 mmoles, 4 equiv.), el yoduro de cobre (I) (21 mg, 0,234 mmoles, 0,2 equiv.) y la trans-N,N'-di-metilciclohexano-1,2-diamina (33 mg, 37  $\mu$ l, 0,234 mmoles, 0,2 equiv.). Se agita la mezcla a 100°C durante 16 horas. Se enfría la mezcla reaccionante y se extrae con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y dos veces acetato de etilo. Se extraen las fases orgánicas con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentra a sequedad. Se obtiene la 1-(5-yodo-pirimidin-2-il)-3-etil-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona deseada (350 mg, rendimiento = 86 %) en forma de sólido marrón, EM:  $m/e = 347,0 (M+H^+)$  y se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

25

30

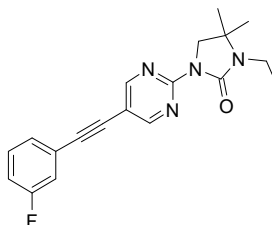
Paso 4: 1-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-etil-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, EM:  $m/e = 339,3 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 115, paso 1, a partir de la 1-(5-yodo-pirimidin-2-il)-3-etil-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 143, paso 3) y el 1-etinil-4-fluorbenceno.

5 Ejemplo 144

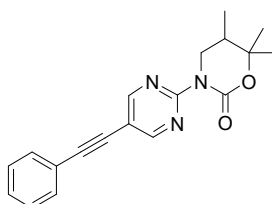
1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-etil-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona



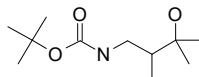
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM:  $m/e = 339,3 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 115, paso 1, a partir de la 1-(5-yodo-pirimidin-2-il)-3-etil-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 143, paso 3) y el 1-etinil-3-fluorbenceno.

Ejemplo 145

15 (RS)-5,6,6-trimetil-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona

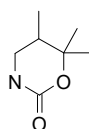


Paso 1: (RS)-(3-hidroxi-2,3-dimetil-butil)-carbamato de tert-butilo



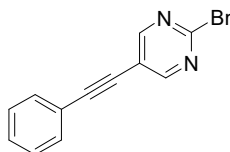
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro, EM:  $m/e = 218,3 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 95, paso 2, a partir del 3-(tert-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoato de metilo (CAS 182486-16-4).

Paso 2: (RS)-5,6,6-trimetil-[1,3]oxazinan-2-ona



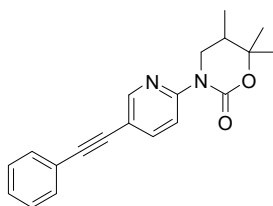
25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 144,0 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 72, paso 2, a partir del (RS)-(3-hidroxi-2,3-dimetil-butil)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 145, paso 1).

Paso 3: 2-bromo-5-feniletinil-pirimidina



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 120, paso 1, a partir de la 2-bromo-5-yodopirimidina y el fenilacetileno.

Paso 4: (RS)-5,6,6-trimetil-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona

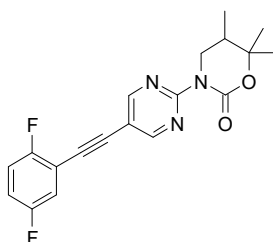


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 322,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 120, paso 2, a partir de la 2-bromo-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 145, paso 3) y la (RS)-5,6,6-trimetil-[1,3]oxazinan-2-ona (ejemplo 145, paso 2).

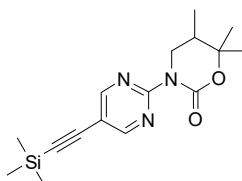
5

#### Ejemplo 146

(RS)-3-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,6,6-trimetil-[1,3]oxazinan-2-ona



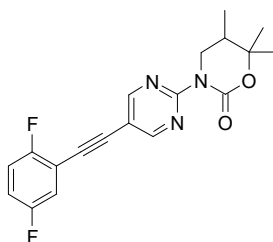
10 Paso 1: (RS)-5,6,6-trimetil-3-(5-trimetilsilanil-etinil-pirimidin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, EM:  $m/e = 318,1 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 120, paso 2, a partir de la 2-bromo-5-trimetilsilaniletinil-pirimidina (ejemplo 120, paso 1) y la (RS)-5,6,6-trimetil-[1,3]oxazinan-2-ona (ejemplo 145, paso 2).

15

Paso 2: (RS)-3-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,6,6-trimetil-[1,3]oxazinan-2-ona

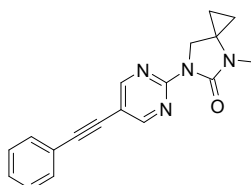


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 358,4 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 120, paso 3, a partir de la (RS)-5,6,6-trimetil-3-(5-trimetilsilaniletinil-pirimidin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona (ejemplo 146, paso 1) y el 1,4-di-fluor-2-yodobenceno.

20

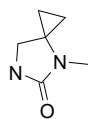
#### Ejemplo 147

4-metil-6-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-4,6-diaza-espiro[2.4]heptan-5-ona



25

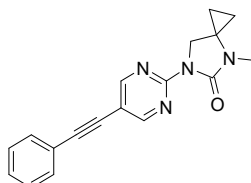
Paso 1: 4-metil-4,6-diaza-espiro[2.4]heptan-5-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco aplicando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 106, pasos de 1 a 3, a partir del ácido 1-((tert-butoxicarbonilamino)metil)ciclopropanocarboxílico en lugar del ácido (rac)-cis-2-(tert-butoxicarbonilamino)ciclopentano-carboxílico.

5

Paso 2: 4-metil-6-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-4,6-diaza-espiro[2.4]heptan-5-ona

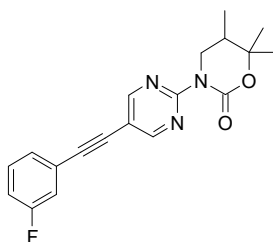


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 305,3 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 120, paso 2, a partir de la 2-bromo-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 145, paso 3) y la 4-metil-4,6-diaza-espiro[2.4]heptan-5-ona (ejemplo 147, paso 1).

10

#### Ejemplo 148

(RS)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,6,6-trimetil-[1,3]oxazinan-2-ona

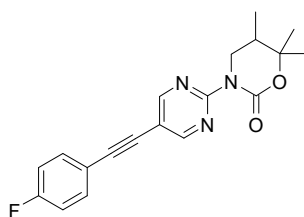


15

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 340,1 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 120, paso 3, a partir de la (RS)-5,6,6-trimetil-3-(5-trimetilsilaniletinil-pirimidin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona (ejemplo 146, paso 1) y el 1-fluor-3-yodobenceno.

#### Ejemplo 149

(RS)-3-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,6,6-trimetil-[1,3]oxazinan-2-ona

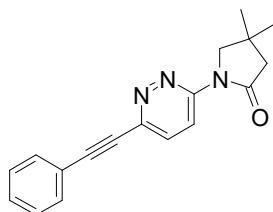


25

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 340,1 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 120, paso 3, a partir de la (RS)-5,6,6-trimetil-3-(5-trimetilsilaniletinil-pirimidin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona (ejemplo 146, paso 1) y el 1-fluor-4-yodobenceno.

#### Ejemplo 150

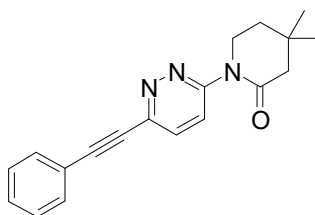
30 4,4-dimetil-1-(6-(feniletinil)piridazin-3-il)-pirrolidin-2-ona



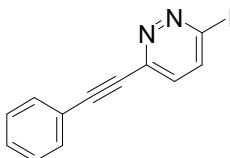
A una solución de la 3-cloro-6-(feniletinil)piridazina (CAS 77778-15-5) (180 mg, 839  $\mu$ moles) y la 4,4-dimetilpirrolidin-2-ona (CAS 66899-02-3) (142 mg, 1,26 mmoles, 1,5 equiv.) en 2 ml de DMF se le añade el carbonato de cesio (546 mg, 1,68 mmoles, 2 equiv.). Se calienta la suspensión a 120°C durante 16 horas y se deja enfriar a temperatura ambiente. Se le añade acetato de etilo (10 ml) y se separan por filtración las sales insolubles. Después de la concentración con vacío se disuelve el residuo en 10 ml de acetato de etilo. Se le añade gel de sílice (4 g) y se concentra la suspensión a sequedad. Se introduce la mezcla en bruto, adsorbida en gel de sílice, en una columna de cromatografía flash de 20 g de gel de sílice se eluye durante tres min. con heptano, después con gradiente de heptano a acetato de etilo al 45% en heptano durante 25 min, obteniéndose 36 mg (rendimiento = 15 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido cristalino amarillo, EM: m/e = 292,3 (M+H<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 151

4,4-dimetil-1-(6-(feniletinil)piridazin-3-il)-piperidin-2-ona

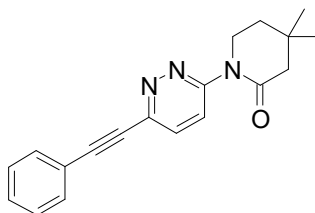


15 Paso 1: 3-yodo-6-(feniletinil)piridazina



A una solución de 100 mg (0,466 mmoles) de la 3-cloro-6-(feniletinil)piridazina en 5 ml de acetonitrilo se le añaden el yoduro sódico (209 mg, 1,4 mmoles, 3 equiv.), ácido acético (56 mg, 53,3 ml, 0,93 mmoles, 2 equiv.) y ácido sulfúrico del 95% (4,6 mg, 2,5 ml, 0,47 mmoles, 1 equiv.). Se agita la solución anaranjada a 70°C durante 8 horas y se deja enfriar durante una noche. Después de la separación estándar con acetato de etilo/agua, se adsorbe el residuo en 4 g de gel de sílice y se purifica por cromatografía flash en una columna de 20 g de gel de sílice con un gradiente de heptano a acetato de etilo al 50% en heptano, obteniéndose 82 mg (rendimiento = 58 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido cristalino ligeramente amarillo, EM: m/e = 307,1 (M+H<sup>+</sup>).

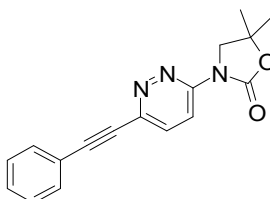
25 Paso 2: 4,4-dimetil-1-(6-(feniletinil)piridazin-3-il)piperidin-2-ona



En atmósfera de argón, a una suspensión bien agitada de la 3-yodo-6-(feniletinil)piridazina (ejemplo 151, paso 1) (80 mg, 261  $\mu$ moles), la 4,4-dimetilpiperidin-2-ona (66,5 mg, 314  $\mu$ moles, 1,2 equiv.) y el 4,5-bis(difenil-fosfino)-9,9-dimetilxanteno (xantphos) (6,05 mg, 10,5  $\mu$ moles, 0,04 equiv.) en 2 ml de tolueno se le añaden el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), (4,79 mg, 5,23  $\mu$ moles, 0,02 equiv.) y se agita la mezcla a 100°C durante 4 horas. Se purifica directamente la mezcla en bruto por cromatografía flash en una columna de 20 g de gel de sílice empleando un gradiente de heptano a acetato de etilo al 50% en heptano, obteniéndose 18 mg (rendimiento = 23 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 306,2 (M+H<sup>+</sup>).

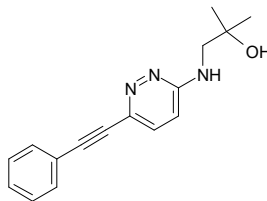
#### Ejemplo 152

5,5-dimetil-3-(6-(feniletinil)piridazin-3-il)-oxazolidin-2-ona



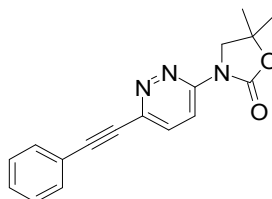


Paso 1: 2-metil-1-(6-feniletinil-piridazin-3-ilamino)-propan-2-ol



5 En un tubo sellado se calienta a 120°C durante 20 horas una solución de la 3-cloro-6-(feniletinil)piridazina (CAS 77778-15-5) (300 mg, 1,4 mmoles) y el 1-amino-2-metil-propan-2-ol (137 mg, 147 µl, 1,54 mmoles, 1,1 equiv.) en 3 ml de piridina. Se elimina el disolvente con vacío. Se recoge el residuo en acetato de etilo/metanol, se adsorbe en 4 g de gel de sílice y se purifica en una columna de cromatografía flash de 20 g empleando un gradiente de heptano a acetato de etilo, obteniéndose 90 mg (rendimiento = 24 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido cristalino ligeramente amarillo, EM: m/e = 268,2 (M+H<sup>+</sup>).

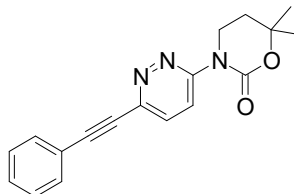
10 Paso 2: 5,5-dimetil-3-(6-(feniletinil)piridazin-3-il)oxazolidin-2-ona



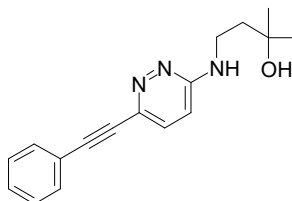
15 Se enfría a 0-5°C una solución del 2-metil-1-(6-(feniletinil)piridazin-3-ilamino)propan-2-ol (ejemplo 152, paso 1) (90 mg, 337 µmoles) y la trietilamina (102 mg, 141 µl, 1,01 mmoles, 3 equiv.) en 4 ml de THF, se le añade el trifosgeno (99,9 mg, 337 µmoles, 1 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a 0-5°C durante 1 hora. Se trata la mezcla con 5 ml de una solución de bicarbonato sódico al 5 % y se separa con acetato de etilo/agua. Se adsorbe el material en bruto en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash con un gradiente de heptano a acetato de etilo al 50% en heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (51 mg, rendimiento = 52 %) en forma de sólido cristalino ligeramente amarillo, EM: m/e = 294,2 (M+H<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 153

6,6-dimetil-3-(6-(feniletinil)piridazin-3-il)-1,3-oxazinan-2-ona



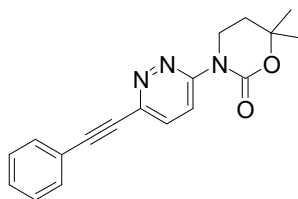
Paso 1: 2-metil-4-(6-feniletinil-piridazin-3-ilamino)-butan-2-ol



25 Se calienta a 85°C durante 20 horas una solución de la 3-cloro-6-(feniletinil)piridazina (CAS 77778-15-5) (125 mg, 0,582 mmoles), el clorhidrato del 4-amino-2-metilbutan-2-ol (244 mg, 1,75 mmoles, 3 equiv.) y la trietilamina (206 mg, 284 µl, 2,04 mmoles, 2 equiv.) en 1,25 ml de piridina. Se elimina el disolvente con vacío. Se recoge el residuo en acetato de etilo/metanol, se adsorbe en 4 g de gel de sílice y se purifica en una columna de cromatografía flash de 20 g empleando un gradiente de heptano/acetato de etilo de 85:15 a 15:85, obteniéndose 44 mg (rendimiento = 27 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido cristalino blanco, EM: m/e = 282,2 (M+H<sup>+</sup>).

30

Paso 2: 6,6-dimetil-3-(6-(feniletinil)piridazin-3-il)-1,3-oxazinan-2-ona

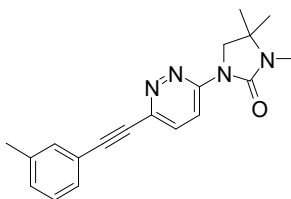


Se obtiene el compuesto epigrafiado, un sólido cristalino ligeramente amarillo, EM: m/e = 308,3 (M+H<sup>+</sup>), con arreglo al método general del ejemplo 152, paso 2, a partir del 2-metil-4-(6-feniletinil-piridazin-3-ilamino)-butan-2-ol (ejemplo 153, paso 1) y el trifosgeno.

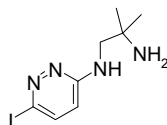
5

#### Ejemplo 154

3,4,4-trimetil-1-(6-(m-toliletinil)piridazin-3-il)-imidazolidin-2-ona



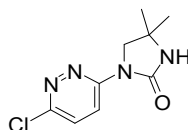
10 Paso 1: N-1-(6-yodo-piridazin-3-il)-2-metil-propano-1,2-diamina



Se calienta a 100°C durante 16 horas una suspensión de la 3-cloro-6-yodo-piridazina (CAS 135034-10-5) (500 mg, 2,08 mmoles) y la 2-metilpropano-1,2-diamina (220 mg, 262 µl, 2,5 mmoles, 1,2 equiv.) en 4 ml de piridina. Se elimina el disolvente con vacío. Se emplea el material en bruto (508 mg) directamente para el paso siguiente.

15

Paso 2: 1-(6-cloro-piridazin-3-il)-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona:

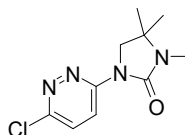


A una solución de la N-1-(6-yodopiridazin-3-il)-2-metilpropano-1,2-diamina en bruto (ejemplo 154, paso 1) (580 mg, 1,99 mmoles) y piridina (346 mg, 353 µl, 4,37 mmoles, 2,2 equiv.) en 5 ml de diclorometano se le añaden por goteo a 0-2°C (1,96 g, 2,1 ml, 3,97 mmoles, 2 equiv.) de una solución de fosgeno al 20% en tolueno durante un período de 10 min. Se agita la mezcla reaccionante a 0-4°C durante 2 horas y se deja calentar a temperatura ambiente durante una noche. Se trata la mezcla con 5 ml de una solución de bicarbonato sódico al 5 % y se separa con diclorometano/agua. Se adsorbe el material en bruto en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash empleando un gradiente de heptano a acetato de etilo al 80% en heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (en el que el yodo se ha reemplazado totalmente por cloro) (140 mg, rendimiento = 31 %) en forma de sólido cristalino blanco, EM: m/e = 227,2, 229,4 (M+H<sup>+</sup>).

20

25

Paso 3: 1-(6-cloro-piridazin-3-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona

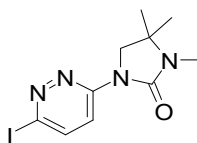


A una solución de la 1-(6-cloropiridazin-3-il)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona (ejemplo 154, paso 2) (140 mg, 618 µmoles) en DMF (3 ml) se le añade una suspensión de hidruro sódico al 60% (37,1 mg, 926 µmoles, 1,5 equiv.). Se agita a temperatura ambiente durante 10 min, se le añade yodometano (132 mg, 57,9 µl, 926 µmoles, 1,5 equiv.) y se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 1 hora. Se elimina el disolvente con vacío y se separa el residuo con acetato de etilo/agua. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido cristalino ligeramente marrón (129 mg, rendimiento = 87 %), EM: m/e = 241,2, 243,4 (M+H<sup>+</sup>).

30

35

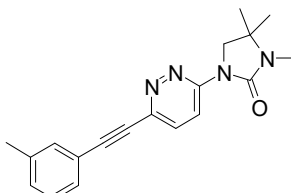
Paso 4: 1-(6-yodo-piridazin-3-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido cristalino ligeramente amarillo (149 mg, 86%), EM: m/e = 333,0 (M+H<sup>+</sup>), a partir de la 1-(6-cloro-piridazin-3-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 154, paso 3) con arreglo al método general del ejemplo 151, paso 1, por reemplazo de cloro por yodo catalizado con ácido.

5

Paso 5: 3,4,4-trimetil-1-(6-(m-toliletinil)piridazin-3-il)imidazolidin-2-ona



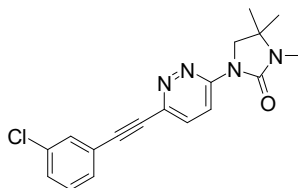
En atmósfera de argón, a una solución de la 1-(6-yodo-piridazin-3-il)-3,4,4-trimetilimidazolidin-2-ona (ejemplo 154, paso 4) (75 mg, 226  $\mu$ moles), 1-etinil-3-metilbenceno (44,6 mg, 49,5  $\mu$ l, 384  $\mu$ moles, 1,7 equiv.), trietilamina (68,5 mg, 94,4  $\mu$ l, 677  $\mu$ moles, 3 equiv.), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (9,51 mg, 13,5  $\mu$ moles, 0,06 equiv.) y trifenilfosfina (1,78 mg, 6,77  $\mu$ moles, 0,03 equiv.) en 2 ml de THF se le añade el yoduro de cobre (I) (1,29 mg, 6,77  $\mu$ moles, 0,03 equiv.). Se calienta la suspensión a 60°C durante 2 horas, se recoge en 5 ml de acetato de etilo y se adsorbe en 4 g de gel de sílice. Por purificación mediante cromatografía flash a través de gel de sílice empleando un gradiente de heptano a acetato de etilo al 50% en heptano se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido cristalino ligeramente amarillo (18 mg, rendimiento = 25 %), EM: m/e = 321,2 (M+H<sup>+</sup>).

10

15

#### Ejemplo 155

1-(6-((3-clorofenil)etinil)piridazin-3-il)-3,4,4-tri-metilimidazolidin-2-ona



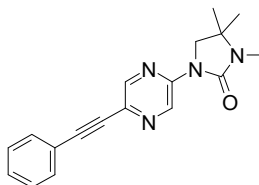
20

Se obtiene el compuesto epigrafiado, un sólido cristalino ligeramente amarillo (36 mg, rendimiento = 47 %), EM: m/e = 341,2, 343,3 (M+H<sup>+</sup>), con arreglo al método general del ejemplo 154, paso 5; a partir de la 1-(6-yodo-piridazin-3-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 154, paso 4) y el 3-clorofenil-acetileno.

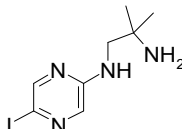
25

#### Ejemplo 156

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



Paso 1: N-1-(5-yodo-pirazin-2-il)-2-metil-propano-1,2-diamina

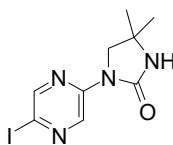


30

A una solución de la 2-bromo-5-yodopirazina (CAS 622392-04-5) (250 mg, 878  $\mu$ moles) en 0,7 ml de piridina se le añade a temperatura ambiente la 2-metilpropano-1,2-diamina (116 mg, 138  $\mu$ l, 1,32 mmoles, 1,5 equiv.). Se agita la solución incolora a 100°C durante 16 horas. Se enfría la mezcla reaccionante y se concentra con vacío. Se emplea el material en bruto directamente para el paso siguiente.

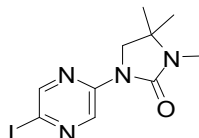
35

Paso 2: 1-(5-yodo-pirazin-2-il)-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona



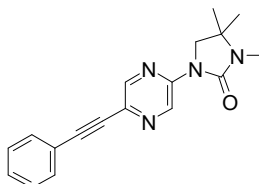
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, un sólido blanco mate (72 mg, rendimiento = 26 %), con arreglo al método general del ejemplo 154, paso 2, a partir de la N-1-(5-yodo-pirazin-2-il)-2-metil-propano-1,2-diamina (ejemplo 156, paso 1) y ciclación con fosgeno. Se emplea el material en bruto directamente para el paso siguiente sin más caracterización.

Paso 3: 1-(5-yodo-pirazin-2-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, un sólido blanco mate (77 mg, rendimiento = 99 %), con arreglo al método general del ejemplo 154, paso 3, por alquilación de la 1-(5-yodo-pirazin-2-il)-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 156, paso 2) con yoduro de metilo. Se emplea el material en bruto directamente para el paso siguiente sin más caracterización.

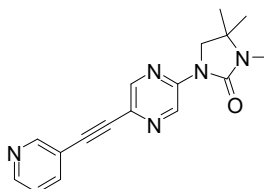
Paso 4: 3,4,4-trimetil-1-(5-(feniletinil)pirazin-2-il)imidazolidin-2-ona



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido cristalino ligeramente amarillo (69 mg, rendimiento = 75 %), EM: m/e = 307,3 (M+H<sup>+</sup>), con arreglo al método general del ejemplo 154, paso 5, a partir de la 1-(5-yodo-pirazin-2-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 156, paso 3) y el fenilacetileno.

## 20 Ejemplo 157

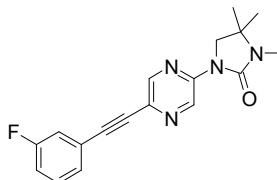
3,4,4-trimetil-1-(5-(piridin-3-iletinil)pirazin-2-il)-imidazolidin-2-ona



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido cristalino amarillo, EM: m/e = 308,3 (M+H<sup>+</sup>), con arreglo al método general del ejemplo 154, paso 5, a partir de la 1-(5-yodo-pirazin-2-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 156, paso 3) y el 3-piridilacetileno.

## Ejemplo 158

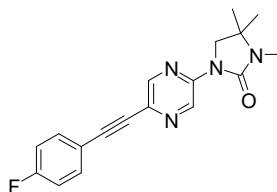
30 1-(5-((3-fluorfenil)etinil)pirazin-2-il)-3,4,4-tri-metilimidazolidin-2-ona



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido cristalino ligeramente amarillo, EM: m/e = 325,2 (M+H<sup>+</sup>), con arreglo al método general del ejemplo 154, paso 5, a partir de la 1-(5-yodo-pirazin-2-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 156, paso 3) y el 3-fluorfenilacetileno.

Ejemplo 159

1-(5-((4-fluorfenil)etnil)pirazin-2-il)-3,4,4-trimetilimidazolidin-2-ona

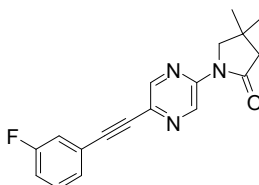


- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 325,2 (M+H<sup>+</sup>), con arreglo al método general del ejemplo 154, paso 5, a partir de la 1-(5-yodo-pirazin-2-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 156, paso 3) y el 4-fluorfenilacetileno.

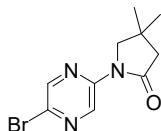
Ejemplo 160

10

4,4-dimetil-1-(5-(piridin-3-iletinil)pirazin-2-il)-pirrolidin-2-ona

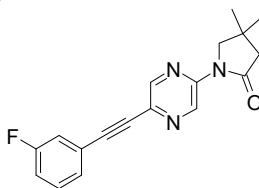


Paso 1: 1-(5-bromo-pirazin-2-il)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona



- 15 En atmósfera de argón, a una suspensión bien agitada de la 2-bromo-5-yodopirazina (300 mg, 1,05 mmoles), la 4,4-dimetilpiperidin-2-ona (155 mg, 1,37 mmoles, 1,3 equiv.) y el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (xantphos) (24,4 mg, 0,042 mmoles, 0,04 equiv.) en 4 ml de tolueno se le añade el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), (19,3 mg, 0,021 mmoles, 0,02 equiv.) y se agita la mezcla a 100°C durante 5 horas. Se adsorbe la mezcla en bruto en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash en una columna de 20 g de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 2:1 de heptano/acetato de etilo. Se obtiene el compuesto epigrafiado (151 mg, rendimiento = 53 %) en forma de sólido blanco, EM: m/e = 270,1, 272,1 (M+H<sup>+</sup>).
- 20

Paso 2: 4,4-dimetil-1-(5-(piridin-3-iletinil)pirazin-2-il)pirrolidin-2-ona

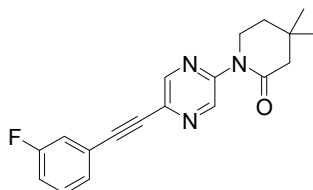


- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 310,4 (M+H<sup>+</sup>), con arreglo al método general del ejemplo 154, paso 5, a partir de la 1-(5-bromo-pirazin-2-il)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona (ejemplo 160, paso 1) y el 3-fluorfenilacetileno.

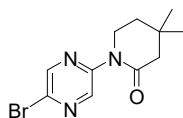
Ejemplo 161

30

1-(5-((3-fluorfenil)etnil)pirazin-2-il)-4,4-dimetil-piperidin-2-ona

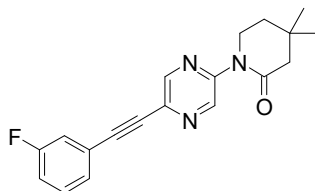


Paso 1: 1-(5-bromo-pirazin-2-il)-4,4-dimetil-piperidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate, EM: m/e = 284,2, 286,0 (M+H<sup>+</sup>), con arreglo al método general del ejemplo 160, paso 1, a partir de la 2-bromo-5-yodopirazina y la 4,4-dimetilpiperidin-2-ona.

5 Paso 2: 1-(5-((3-fluorfenil)etnil)pirazin-2-il)-4,4-dimetilpiperidin-2-ona

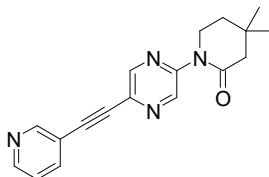


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate, EM: m/e = 324,3 (M+H<sup>+</sup>), con arreglo al método general del ejemplo 154, paso 5, a partir de la 1-(5-bromo-pirazin-2-il)-4,4-dimetilpiperidin-2-ona (ejemplo 161, paso 1) y el 3-fluorfenilacetileno.

10

#### Ejemplo 162

4,4-dimetil-1-(5-(piridin-3-iletinil)pirazin-2-il)-piperidin-2-ona

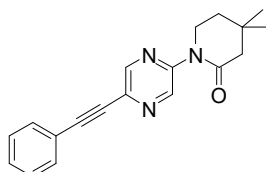


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate, EM: m/e = 307,2 (M+H<sup>+</sup>), con arreglo al método general del ejemplo 154, paso 5, a partir de la 1-(5-bromo-pirazin-2-il)-4,4-dimetilpiperidin-2-ona (ejemplo 161, paso 1) y el 3-piridilacetileno.

#### Ejemplo 163

20

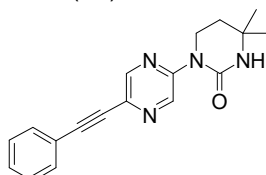
4,4-dimetil-1-(5-(feniletinil)pirazin-2-il)piperidin-2-ona



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido amarillo, EM: m/e = 306,2 (M+H<sup>+</sup>), con arreglo al método general del ejemplo 154, paso 5, a partir de la 1-(5-bromo-pirazin-2-il)-4,4-dimetilpiperidin-2-ona (ejemplo 161, paso 1) y el fenilacetileno.

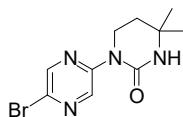
#### Ejemplo 164

4,4-dimetil-1-(5-(feniletinil)pirazin-2-il)tetrahidro-pirimidin-2(1H)-ona



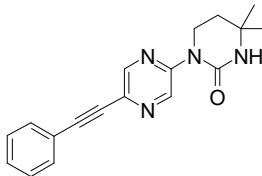
30

Paso 1: 1-(5-bromo-pirazin-2-il)-4,4-dimetil-tetra-hidro-pirimidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente marrón, EM:  $m/e = 285,0, 287,0 (M+H^+)$ , con arreglo al método general del ejemplo 160, paso 1, a partir de la 2-bromo-5-yodopirazina y la 4,4-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona (ejemplo 137, paso 1).

5 Paso 2: 4,4-dimetil-1-(5-(feniletinil)pirazin-2-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona

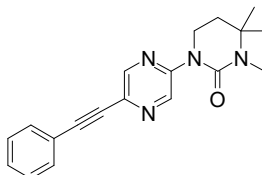


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 307,3 (M+H^+)$ , con arreglo al método general del ejemplo 45, paso 5, a partir de la 1-(5-bromo-pirazin-2-il)-4,4-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona (ejemplo 164, paso 1) y el fenilacetileno.

10

#### Ejemplo 165

3,4,4-trimetil-1-(5-(feniletinil)pirazin-2-il)tetra-hidropirimidin-2(1H)-ona



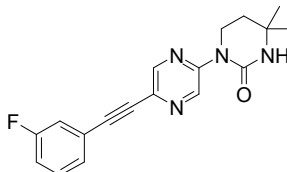
15 A una solución de la 4,4-dimetil-1-(5-(feniletinil)-pirazin-2-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona (ejemplo 164, paso 2) (30 mg, 0,098 mmoles) en 2 ml de DMF se le añade una suspensión de hidruro sódico al 60% (4,7 mg, 0,118 mmoles, 1,2 equiv.). Se agita a temperatura ambiente durante 15 min, se le añade el yodometano (7,4 ml, 16,7 mg, 0,118 mmoles, 1,2 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se separa con acetato de etilo/agua. Por cromatografía flash en una columna preempacada de 20 g de gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano a acetato de etilo al 50% en heptano se obtiene el compuesto epigrafiado (25,4 mg, rendimiento = 81 %) en forma de sólido blanco mate, EM:  $m/e = 321,3 (M+H^+)$ .

20

#### Ejemplo 166

25

1-(5-((3-fluorfenil)etinil)pirazin-2-il)-4,4-dimetil-tetrahidropirimidin-2(1H)-ona

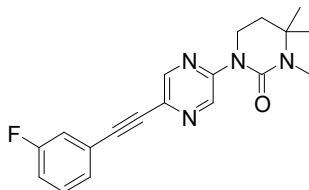


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate, EM:  $m/e = 325,3 (M+H^+)$ , con arreglo al método general del ejemplo 154, paso 5, a partir de la 1-(5-bromo-pirazin-2-il)-4,4-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona (ejemplo 164, paso 1) y el 3-fluorfenilacetileno.

30

#### Ejemplo 167

1-(5-((3-fluorfenil)etinil)pirazin-2-il)-3,4,4-tri-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona



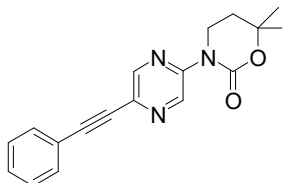
35

Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 339,1 (M+H^+)$ , con arreglo al método general del ejemplo 165, por alquilación de la 1-(5-((3-fluorfenil)etinil)pirazin-2-il)-4,4-dimetiltetrahidro-pirimidin-2(1H)-ona (ejemplo 166) con yoduro de metilo.

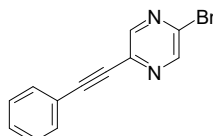
40

Ejemplo 168

## 6,6-dimetil-3-(5-(feniletinil)pirazin-2-il)-1,3-oxazinan-2-ona



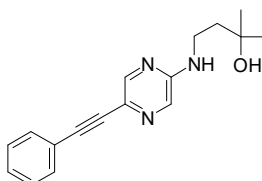
## 5 Paso 1: 2-bromo-5-feniletinil-pirazina



En atmósfera de argón, a una solución de la 2-bromo-5-yodopirazina (500 mg, 1,76 mmoles), fenilacetileno (224 mg, 241  $\mu$ l, 2,19 mmoles, 1,25 equiv.), trietilamina (533 mg, 734  $\mu$ l, 5,27 mmoles, 3 equiv.), cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (73,9 mg, 0,105 mmoles, 0,06 equiv.) y trifetil-fosfina (13,8 mg, 0,053 mmoles, 0,03 equiv.) en 10 ml de THF se le añade el yoduro de cobre (I) (10,0 mg, 0,053 mmoles, 0,03 equiv.). Se calienta la suspensión a 60°C durante una noche, se recoge en 5 ml de acetato de etilo y se adsorbe en 4 g de gel de sílice. Por purificación mediante cromatografía flash a través de gel de sílice empleando una mezcla 2:1 de acetato de etilo/heptano se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón (107 mg, rendimiento = 23 %). Se emplea el material directamente para el paso siguiente sin más caracterización.

15

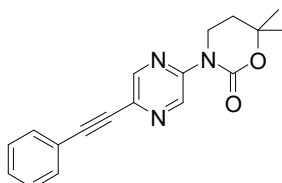
## Paso 2: 2-metil-4-(5-feniletinil-pirazin-2-ilamino)-butan-2-ol



Se agita a 85°C durante una noche una solución de la 2-bromo-5-(feniletinil)pirazina (ejemplo 168, paso 1) (158 mg, 0,061 mmoles), el clorhidrato del 4-amino-2-metilbutan-2-ol (255 mg, 1,83 mmoles, 30 equiv.) y trietilamina (185 mg, 255  $\mu$ l, 1,83 mmoles, 30 equiv.) en 3 ml de piridina. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Después de la separación con diclorometano/agua/salmuera y secado con sulfato magnésico, se concentran las fases orgánicas con vacío. Se cromatografía el producto en bruto en una columna preempaquetada de 20 g de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 25% al 100% en heptano gradiente, obteniéndose el compuesto epigrafiado (87,5 mg, rendimiento = 51 %) en forma de sólido blanco mate, EM: m/e = 282,2 (M+H<sup>+</sup>).

25

## Paso 3: 6,6-dimetil-3-(5-(feniletinil)pirazin-2-il)-1,3-oxazinan-2-ona



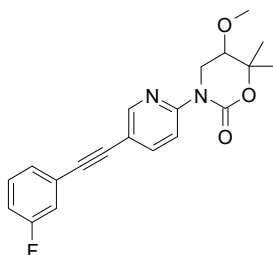
Se enfría a 0-5°C una solución del 2-metil-4-(5-(feniletinil)pirazin-2-ilamino)butan-2-ol (ejemplo 168, paso 2) (84 mg, 0,30 mmoles) y trietilamina (91 mg, 125  $\mu$ l, 0,90 mmoles, 3 equiv.) en 2 ml de THF y se le añade en porciones el trifosgeno (89 mg, 0,30 mmoles, 1 equiv.). Se agita la mezcla a 0-5°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 horas. Se trata la mezcla reaccionante con una solución saturada de carbonato sódico y se somete a proceso de separación con acetato de etilo/agua. Se reúnen las fases orgánicas, se secan y se concentran. Se cromatografía el producto en bruto en una columna preempaquetada de 20 g de gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano a acetato de etilo al 50% en heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (66,1 mg, rendimiento = 72 %) en forma de sólido blanco mate, EM: m/e = 308,3 (M+H<sup>+</sup>).

35

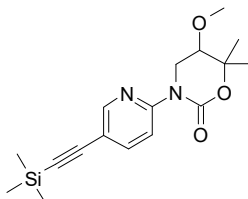
Ejemplo 169

## (RS)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5-metoxi-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona



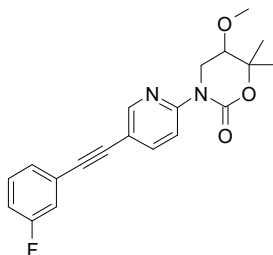


Paso 1: (RS)-5-metoxi-6,6-dimetil-3-(5-trimetil-silaniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM:  $m/e = 333,2 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 2, a partir de la 2-bromo-5-trimetilsilaniletinil-piridina (ejemplo 37, paso 1) y la (RS)-5-metoxi-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona (ejemplo 114, paso 2).

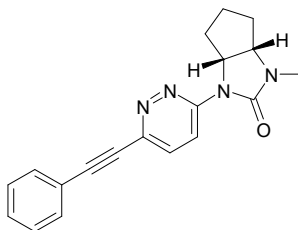
Paso 2: (RS)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5-metoxi-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM:  $m/e = 355,0 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la (RS)-5-metoxi-6,6-dimetil-3-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona (ejemplo 169, paso 1) y el 1-fluor-3-yodobenceno.

#### Ejemplo 170

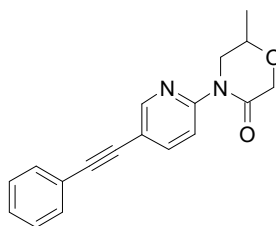
- 15 (3aRS,6aSR)-1-metil-3-(6-feniletinil-piridazin-3-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona



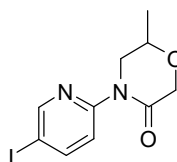
- 20 A una solución de la (3aRS, 6aSR)-1-metil-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona (ejemplo 106, paso 3) (55 mg, 0,39 mmoles, 1,5 equiv.) en 3 ml de DMF se le añade una suspensión de hidruro sódico al 60 % en aceite mineral (17 mg, 0,42 mmoles, 1,6 equiv.). Se agita la suspensión blanca a temperatura ambiente durante 30 min. Se le añade la 3-cloro-6-(fenil-etinil)piridazina (CAS 77778-15-5) (56 mg, 0,261 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la separación con acetato de etilo/agua, el secado con sulfato magnésico y la concentración con vacío, se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano a acetato de etilo al 50% en heptano, obteniéndose 40 mg (rendimiento = 48 %)
- 25 del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate, EM:  $m/e = 319,1 (M+H^+)$ .

#### Ejemplo 171

(RS)-6-metil-4-(5-feniletinil-piridin-2-il)-morfolin-3-ona

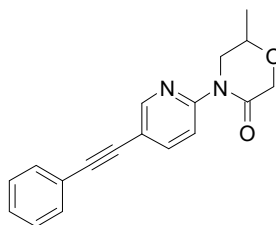


Paso 1: (RS)-4-(5-yodo-piridin-2-il)-6-metil-morfolin-3-ona



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 319,0 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 2, a partir de la 2,5-diyodopiridina y la (RS)-6-metil-morfolin-3-ona (CAS 127958-63-8).

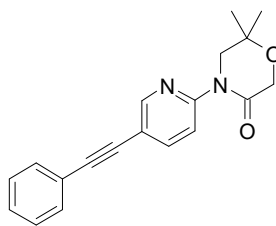
Paso 2: (RS)-6-metil-4-(5-feniletinil-piridin-2-il)-morfolin-3-ona



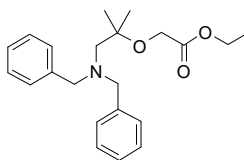
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 293,1 (M+H^+)$ , aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la (RS)-4-(5-yodo-piridin-2-il)-6-metil-morfolin-3-ona (ejemplo 171, paso 1) y el fenilacetileno.

#### Ejemplo 172

- 15 6,6-dimetil-4-(5-feniletinil-piridin-2-il)-morfolin-3-ona

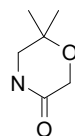


Paso 1: (2-dibencilamino-1,1-dimetil-etoxi)-acetato de etilo



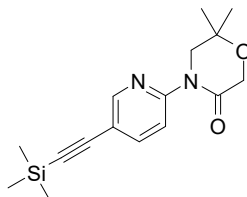
- 20 Se disuelven (4,9 g, 18,2 mmoles) del 1-(dibencil-amino)-2-metilpropan-2-ol (CAS 344868-41-3) en dicloroetano (50 ml) y 2-diazoacetato de etilo (2,83 ml, 27,3 mmoles, 1,5 equiv.) y se les añade cuidadosamente a temperatura ambiente el acetato de rodio (II) dímero (200 mg, 0,455 mmoles, 0,025 equiv.). Se agita la mezcla a 80°C durante 3 horas. Se concentra la mezcla reaccionante con Isolute y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash introduciendo directamente el residuo en la parte superior de una columna de gel de sílice y eluyendo con un
- 25 gradiente de heptano:acetato de etilo de 100:0 a 70:30. Se obtiene la (2-dibencilamino-1,1-dimetil-etoxi)-acetato de etilo deseado (1,03 g, pureza = 80 %, rendimiento = 13 %) en forma de líquido incoloro, EM:  $m/e = 356,3 (M+H^+)$ .

Paso 2: 6,6-dimetil-morfolin-3-ona



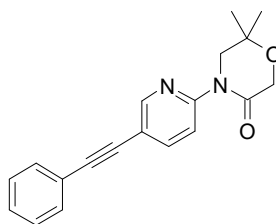
5 Se hidrogena a 60°C durante 16 horas el (2-dibencil-amino-1,1-dimetil-etoxi)-acetato de etilo (ejemplo 172, paso 1) en EtOH con Pd(OH)<sub>2</sub>. Se obtiene la 6,6-dimetil-morfolin-3-ona deseada (585 mg, pureza = 60%, rendimiento cuantitativo) en forma de líquido incoloro, EM: m/e = 129 (M+H<sup>+</sup>), que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

Paso 3: 6,6-dimetil-4-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-morfolin-3-ona



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM: m/e = 303,2 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 2, a partir de la 2-bromo-5-trimetilsilaniletinil-piridina (ejemplo 37, paso 1) y la 6,6-dimetil-morfolin-3-ona (ejemplo 172, paso 2).

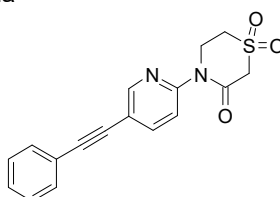
Paso 4: 6,6-dimetil-4-(5-feniletinil-piridin-2-il)-morfolin-3-ona



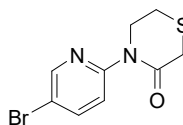
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 307,3 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 3, a partir de la 6,6-dimetil-4-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-morfolin-3-ona (ejemplo 172, paso 3) y el yodobenceno.

### 20 Ejemplo 173

1,1-dioxo-4-(5-feniletinil-piridin-2-il)-tiomorfolin-3-ona

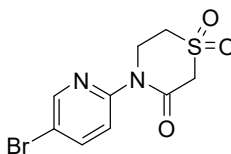


Paso 1: 4-(5-bromo-piridin-2-il)-tiomorfolin-3-ona



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 273,0/274,9 (M+H<sup>+</sup>), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 37, paso 2, a partir de la 2,5-dibromopiridina y la tiomorfolin-3-ona.

Paso 2: 4-(5-bromo-piridin-2-il)-1,1-dioxo-tio-morfolin-3-ona

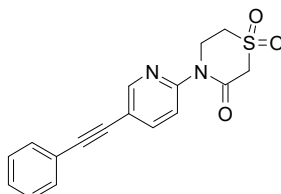


30 Se disuelven (240 mg, 0,88 mmoles) de la 4-(5-bromo-piridin-2-il)-tiomorfolin-3-ona (ejemplo 173, paso 1) en dicloroetano (10 ml) y se le añade a 0-5°C el mCPBA (300 mg, 1,76 mmoles, 2 equiv.). Se agita la mezcla a 20-25°C

durante 2 horas. Se extrae la mezcla reaccionante con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y cinco veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentran a sequedad. Se obtiene la 4-(5-bromo-piridin-2-il)-1,1-dioxo-tiomorfolin-3-ona deseada (167 mg, rendimiento = 62 %) en forma de sólido ligeramente marrón, EM: m/e = 305,1/307,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

5

Paso 3: 1,1-dioxo-4-(5-feniletinil-piridin-2-il)-tiomorfolin-3-ona

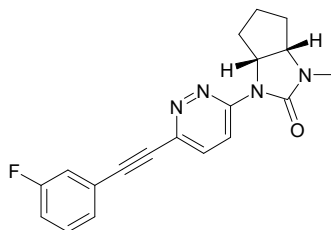


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM: m/e = 327,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 4-(5-bromo-piridin-2-il)-1,1-dioxo-tiomorfolin-3-ona (ejemplo 173, paso 2) y el fenilacetileno.

10

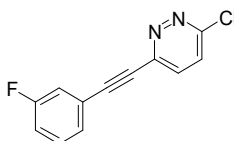
#### Ejemplo 174

(3aSR,6aRS)-1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridazin-3-il]-3-metil-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona



15

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

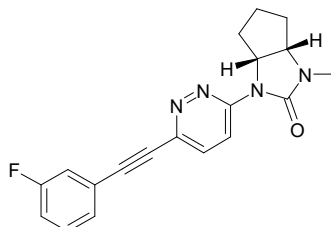


En atmósfera de argón, a una solución bien agitada de la 2-cloro-5-yodopirazina (600 mg, 2,5 mmoles) y el 3-fluor-fenil-acetileno (315 mg, 303  $\mu\text{l}$ , 2,62 mmoles, 1,05 equiv.) en 7 ml de THF se le añaden el dicloruro de bis(trifenil-fosfina)-paladio(II) (175 mg, 0,250 mmoles, 0,02 equiv.), el yoduro de cobre (I) (23,8 mg, 0,125 mmoles, 0,01 equiv.) y la trietilamina (556 mg, 761  $\mu\text{l}$ , 5,49 mmoles, 2,2 equiv.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtra la mezcla en bruto, se adsorbe en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash en una columna de 50 g de gel de sílice empleando un gradiente de heptano a acetato de etilo al 25% en heptano. Se obtiene el compuesto epigrafiado (450 mg, rendimiento = 78 %) en forma de sólido cristalino ligeramente amarillo, EM: m/e = 233,1, 235,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

20

25

Paso 2: (3aSR,6aRS)-1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridazin-3-il]-3-metil-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona

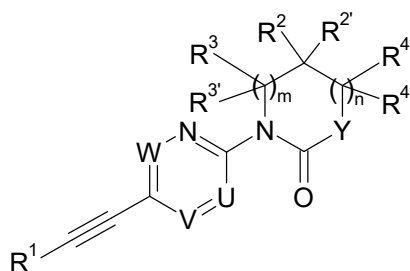


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate, EM: m/e = 337,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), con arreglo al método general del ejemplo 170, a partir de la 3-cloro-6-((3-fluorfenil)-etinil)piridazina y la (3aRS, 6aSR)-1-metil-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona.

30

REIVINDICACIONES

1. Derivados de etinilo de la fórmula I



I

5 en la que:

U es =N- o =C(R<sup>5</sup>)-;

V es -CH= o -N=;

10 W es =CH- o =N-;

con la condición de que solamente uno de U, V o W pueda ser nitrógeno,

R<sup>5</sup> es hidrógeno, metilo o halógeno;

Y es -N(R<sup>6</sup>)-, -O-, -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>7</sup>)-, -CH<sub>2</sub>O- o -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>-;

15 dicho R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sup>7</sup>/R<sup>7</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>;

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

20 R<sup>2</sup>/R<sup>2</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, CH<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub> o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un anillo que contiene -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-;

m es el número 0, 1 ó 2;

en el caso de que m sea 1,

25 R<sup>3</sup>/R<sup>3</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, CH<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub> o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

o R<sup>3</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un anillo que contiene -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-;

n es el número 0 ó 1;

en el caso de que n sea 1,

30 R<sup>4</sup>/R<sup>4</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, CH<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub> o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

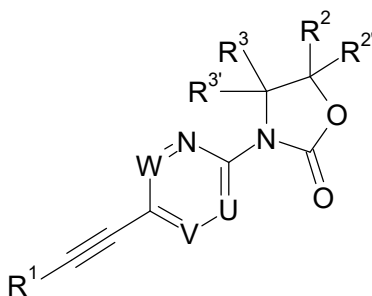
R<sup>4</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

o si n es 0 e Y es -N(R<sup>6</sup>)-, entonces R<sup>6</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

35 o si n y m son 0, entonces R<sup>2</sup> y R<sup>7</sup> junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, a una mezcla racémica o a sus enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros correspondientes.

40 2. Derivados de etinilo de la fórmula I-A1 abarcados en la fórmula I según la reivindicación 1



I-A1

en la que:

45 U es =N- o =C(R<sup>5</sup>)-;

V es  $-\text{CH}=\text{}$  o  $-\text{N}=\text{}$ ;

W es  $=\text{CH}-$  o  $=\text{N}-$ ;

con la condición de que solamente uno de U, V o W pueda ser nitrógeno;

$\text{R}^5$  es hidrógeno, metilo o halógeno;

5  $\text{R}^1$  es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo  $\text{C}_{1-4}$  o alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ ;

$\text{R}^2/\text{R}^2'$  con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , hidroxil, alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ , cicloalquilo  $\text{C}_3-\text{C}_6$ ,  $\text{CH}_2$ -alcoxi  $\text{C}_{1-4}$  o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo  $\text{C}_3-\text{C}_6$  o un anillo que contiene  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ ;

10  $\text{R}^3/\text{R}^3'$  con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $\text{CH}_2$ -alcoxi  $\text{C}_{1-4}$  o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo  $\text{C}_3-\text{C}_6$ ;

o  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^2$  junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  o un anillo que contiene  $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2-$ ;

15 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

3. Derivados de etinilo de la fórmula I-A1 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, dichos compuestos son:

20

3-(3-fluor-5-feniletinil-piridin-2-il)-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona

(5RS)-5-metoximetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona

(5R o 5S)-5-metoximetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona

(5S o 5R)-5-metoximetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona

25 5,5-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona

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

5,5-dimetil-3-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona

(5RS)-5-tert-butil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona

30 6-(5-feniletinil-piridin-2-il)-4-oxa-6-aza-espiro[2.4]heptan-5-ona

7-(5-feniletinil-piridin-2-il)-5-oxa-7-aza-espiro[3.4]octan-6-ona

3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-1-oxa-3-aza-espiro[4.4]nonan-2-ona

3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-1-oxa-3-aza-espiro[4.5]decan-2-ona

(5RS)-5-tert-butil-5-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona

(3aRS,6aSR)-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclo-pentaoxazol-2-ona

35 (3aRS,6aSR)-3-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopentaoxazol-2-ona

(3aRS,6aSR)-3-[5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-hexahidro-ciclopentaoxazol-2-ona

(RS)-4,5,5-trimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona

4,4,5,5-tetrametil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona

3-[5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona

40 5,5-dimetil-3-(5-pirimidin-5-iletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona

5,5-dimetil-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-iletinil)-piridin-2-il]-oxazolidin-2-ona

3-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona

3-[5-(3,4-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona

45 3-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona

3-[5-(6-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona

6-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-4-oxa-6-aza-espiro[2.4]heptan-5-ona

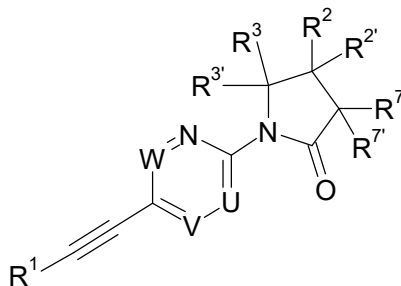
(6SR,7RS)-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-benzo-oxazol-2-ona

(3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexa-hidro-pirano[4,3-d]oxazol-2-ona o

5,5-dimetil-3-(6-(feniletinil)piridazin-3-il)oxazolidin-2-ona.

50

4. Derivados de etinilo de la fórmula I-B1 abarcados por la fórmula I según la reivindicación 1



I-B1

en la que

55

U es =N- o =C(R<sup>5</sup>);

V es -CH= o -N=;

W es =CH- o =N-;

con la condición de que solamente uno de U, V o W pueda ser nitrógeno;

5 R<sup>5</sup> es hidrógeno, metilo o halógeno;

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

R<sup>2</sup>/R<sup>2'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, CH<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub> o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un anillo que contiene -

10 CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-;

R<sup>3</sup>/R<sup>3'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, CH<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub> o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

o R<sup>3</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un anillo que contiene -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-;

15 R<sup>7</sup>/R<sup>7'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

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

20 5. Derivados de etinilo de la fórmula I-B1 según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, dichos compuestos son:

4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona

(3RS)-3-hidroxilo-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona

25 1-(3-fluor-5-feniletinil-piridin-2-il)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

1-[5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

4,4-dimetil-1-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona

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

30 1-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

4,4-dimetil-1-(3-metil-5-feniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona

2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-2-aza-espiro[4.4]nonan-3-ona

(RS)-3-metoxi-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona

(5R o 5S)-5-metoximetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona

(5S o 5R)-5-metoximetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona

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

(RS)-3-metoxi-4,4-dimetil-1-(5-m-toliletinil-piridin-2-il)-pirrolidin-2-ona

(RS)-1-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

(RS)-1-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

40 6-(5-feniletinil-piridin-2-il)-2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-7-ona

4,4-dimetil-5'-feniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bi-piridinil-2-ona

5'-(3-fluor-feniletinil)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona

5'-(3-cloro-feniletinil)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona

5'-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona

45 5'-(4-fluor-feniletinil)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona

5'-(2,5-difluor-feniletinil)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona

4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirrolidin-2-ona

2-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-2-aza-espiro[4.4]nonan-3-ona

1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

1-[5-(3-cloro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

50 1-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

1-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

(RS)-3-metoxi-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirrolidin-2-ona

(5R o 5S)-5-metoximetil-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-oxazolidin-2-ona

(5S o 5R)-5-metoximetil-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-oxazolidin-2-ona

55 (RS)-1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

(R o S)-1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

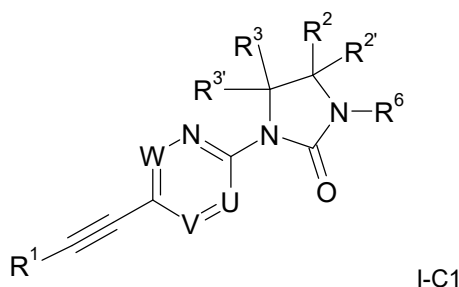
(S o R)-1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

(R o S)-1-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-metoxi-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

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

60 4,4-dimetil-1-(5-(piridin-3-iletinil)pirazin-2-il)pirrolidin-2-ona.

6. Derivados de etinilo de la fórmula I-C1 abarcados por la fórmula I según la reivindicación 1



en la que

- U es =N- o =C(R<sup>5</sup>);  
 5 V es -CH= o -N=;  
 W es =CH- o =N-;  
 con la condición de que solamente uno de U, V o W pueda ser nitrógeno;  
 R<sup>5</sup> es hidrógeno, metilo o halógeno;  
 R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 10 R<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>2</sup>/R<sup>2'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, CH<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub> o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un anillo que contiene -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-;  
 15 R<sup>3</sup>/R<sup>3'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, CH<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub> o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;  
 o R<sup>3</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un anillo que contiene -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-;  
 o R<sup>6</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;  
 20 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

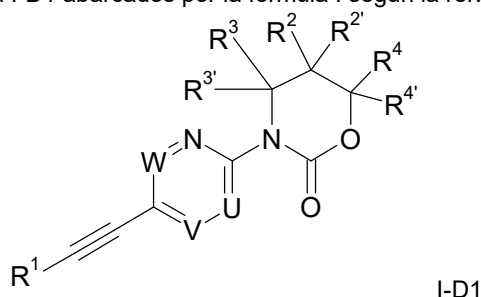
7. Derivados de etinilo de la fórmula I-C1 según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, dichos compuestos son:

- 4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona  
 3,4,4-trimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona  
 3-etil-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona  
 30 3-isopropil-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona  
 1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-1,3-diaza-espiro-[4.4]nonan-2-ona  
 (RS)-4-ciclopentil-3-metil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona  
 3,4,4-trimetil-1-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona  
 1-[5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona  
 35 3,4,4-trimetil-1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-iletinil)-piridin-2-il]-imidazolidin-2-ona  
 1-[5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona  
 3,4,4-trimetil-1-(5-piridazin-4-iletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona  
 1-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona  
 1-[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona  
 40 3,4,4-trimetil-1-(5-pirimidin-5-iletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona  
 3,4,4-trimetil-1-(5-m-toliletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona  
 1-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona  
 (RS)-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona  
 (RS)-2-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona  
 45 (RS)-2-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-hexahidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-ona  
 (RS)-4-ciclopropil-3-metil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona  
 (3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-benzoimidazol-2-ona  
 (3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-metil-3-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-octahidro-benzoimidazol-2-ona  
 (3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-[5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-3-metil-octahidro-benzoimidazol-2-ona  
 50 4-metil-6-(5-feniletinil-piridin-2-il)-4,6-diaza-espiro-[2.4]heptan-5-ona  
 (3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-etil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-benzoimidazol-2-ona  
 (3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-etil-3-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-octahidro-benzoimidazol-2-ona  
 (3aSR,7aRS)-(3aRS,7RS)-1-isopropil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-octahidro-benzoimidazol-2-ona  
 (3aRS,6aSR)-1-metil-3-(5-feniletinil)piridin-2-il)hexa-hidrociclopenta[d]imidazol-2(1H)-ona  
 55 (RS)-4-tert-butil-3-metil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona



- 1-[5-(3-fluor-feniletinil)-3-metil-piridin-2-il]-3,4,4-tri-metil-imidazolidin-2-ona  
 (3aSR,6aRS)-1-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3-metil-hexahidro-ciclopenta-imidazol-2-ona  
 1-[3-fluor-5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-tri-metil-imidazolidin-2-ona  
 1-[3-fluor-5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-tri-metil-imidazolidin-2-ona  
 5 6-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-4-metil-4,6-diaza-espiro[2.4]heptan-5-ona  
 6-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-4-metil-4,6-diaza-espiro[2.4]heptan-5-ona  
 3,4,4-trimetil-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-imidazolidin-2-ona  
 1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona  
 1-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3,4,4-tri-metil-imidazolidin-2-ona  
 10 1-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona  
 1-[5-(3,4-di-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3,4,4-tri-metil-imidazolidin-2-ona  
 3-isopropil-4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-imidazolidin-2-ona  
 1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-isopropil-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona  
 1-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-isopropil-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona  
 15 1-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-etil-4,4-di-metil-imidazolidin-2-ona  
 1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-3-etil-4,4-di-metil-imidazolidin-2-ona  
 4-metil-6-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-4,6-diaza-espiro[2.4]heptan-5-ona  
 3,4,4-trimetil-1-(6-(m-toliletinil)piridazin-3-il)-imidazolidin-2-ona  
 1-(6-((3-clorofenil)etnil)piridazin-3-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona  
 20 3,4,4-trimetil-1-(5-(feniletinil)pirazin-2-il)imidazolidin-2-ona  
 3,4,4-trimetil-1-(5-(piridin-3-iletinil)pirazin-2-il)-imidazolidin-2-ona  
 1-(5-((3-fluorfenil)etnil)pirazin-2-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona  
 1-(5-((4-fluorfenil)etnil)pirazin-2-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona  
 (3aRS,6aSR)-1-metil-3-(6-feniletinil-piridazin-3-il)-hexa-hidro-ciclopentaimidazol-2-ona o  
 25 (3aSR,6aRS)-1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridazin-3-il]-3-metil-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona.

8. Derivados de etinilo de la fórmula I-D1 abarcados por la fórmula I según la reivindicación 1



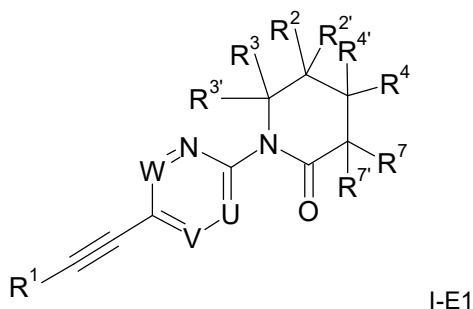
en la que

- 30 U es =N- o =C(R<sup>5</sup>);  
 V es -CH= o -N=;  
 W es =CH- o =N-;  
 con la condición de que solamente uno de U, V o W pueda ser nitrógeno;  
 35 R<sup>5</sup> es hidrógeno, metilo o halógeno;  
 R<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos entre halógeno,  
 alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>2</sup>/R<sup>2'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxil, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, CH<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub> o  
 junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un anillo que contiene -  
 40 CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-;  
 R<sup>3</sup>/R<sup>3'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, CH<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub> o junto con el átomo de carbono al  
 que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;  
 o R<sup>3</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un anillo que  
 contiene -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-;  
 45 R<sup>4</sup>/R<sup>4'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, CH<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub> o junto con el átomo de carbono al que  
 están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;  
 R<sup>4</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;  
 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o sus correspondientes  
 50 enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

9. Derivados de etinilo de la fórmula I-D1 según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, dichos compuestos son:

- 55 5,5-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona  
 6,6-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona

- 6,6-dimetil-3-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-[1,3]-oxazinan-2-ona  
 3-[5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona  
 3-[5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-piridin-2-il]-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona  
 3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-6,6-dimetil-[1,3]-oxazinan-2-ona  
 5 3-[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-6,6-dimetil-[1,3]-oxazinan-2-ona  
 6,6-dimetil-3-(5-m-toliletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona  
 3-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-6,6-dimetil-[1,3]-oxazinan-2-ona  
 3-[5-(3,4-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona  
 3-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona  
 10 7,7-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazepan-2-ona  
 (RS)-5-hidroxi-6,6-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona  
 (4aRS,7aSR)-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclo-penta[e][1,3]oxazin-2-ona  
 (4aRS,7aRS)-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclo-penta[e][1,3]oxazin-2-ona  
 (RS)-5,6,6-trimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]-oxazinan-2-ona  
 15 (RS)-6-metoximetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]-oxazinan-2-ona  
 (RS)-5-metoxi-6,6-dimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazinan-2-ona  
 (RS)-5,6,6-trimetil-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-[1,3]-oxazinan-2-ona  
 (RS)-3-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,6,6-trimetil-[1,3]oxazinan-2-ona  
 (RS)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,6,6-tri-metil-[1,3]oxazinan-2-ona  
 20 (RS)-3-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,6,6-tri-metil-[1,3]oxazinan-2-ona  
 6,6-dimetil-3-(6-(feniletinil)piridazin-3-il)-1,3-oxazinan-2-ona  
 6,6-dimetil-3-(5-(feniletinil)pirazin-2-il)-1,3-oxazinan-2-ona  
 (RS)-3-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5-metoxi-6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona.
- 25 10. Derivados de etinilo de la fórmula I-E1 abarcados por la fórmula I según la reivindicación 1

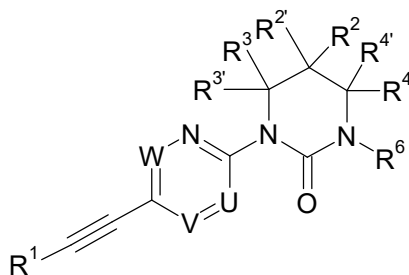


en la que

- 30 U es =N- o =C(R<sup>5</sup>);  
 V es -CH= o -N=;  
 W es =CH- o =N-;  
 con la condición de que solamente uno de U, V o W pueda ser nitrógeno;  
 R<sup>5</sup> es hidrógeno, metilo o halógeno;  
 35 R<sup>7</sup>/R<sup>7'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos entre halógeno,  
 alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>2</sup>/R<sup>2'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, CH<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub> o  
 junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un anillo que contiene -  
 40 CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-;  
 R<sup>3</sup>/R<sup>3'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, CH<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub> o junto con el átomo de carbono al  
 que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;  
 o R<sup>3</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un anillo que  
 contiene -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-;  
 45 R<sup>4</sup>/R<sup>4'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, CH<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub> o junto con el átomo de carbono al que  
 están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;  
 R<sup>4</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;  
 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o sus correspondientes  
 50 enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.
11. Derivados de etinilo de la fórmula I-E1 según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, dichos  
 compuestos son:

- 55 5,5-dimetil-5'-feniletinil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bi-piridinil-2-ona  
 5'-[3-fluor-feniletinil]-5,5-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-2-ona

- 5,5-dimetil-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-piperidin-2-ona  
 4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-piperidin-2-ona  
 1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-4,4-dimetil-piperidin-2-ona  
 1-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-4,4-dimetil-piperidin-2-ona  
 5 4,4-dimetil-1-(6-(feniletinil)piridazin-3-il)piperidin-2-ona  
 1-(5-((3-fluorfenil)etnil)pirazin-2-il)-4,4-dimetil-piperidin-2-ona  
 4,4-dimetil-1-(5-(piridin-3-iletinil)pirazin-2-il)piperidin-2-ona o  
 4,4-dimetil-1-(5-(feniletinil)pirazin-2-il)piperidin-2-ona.
- 10 12. Derivados de etinilo de la fórmula I-F1 abarcados por la fórmula I según la reivindicación 1



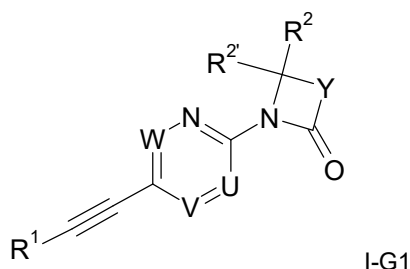
I-F1

en la que

- 15 U es =N- o =C(R<sup>5</sup>);  
 V es -CH= o -N=;  
 W es =CH- o =N-;  
 con la condición de que solamente uno de U, V o W pueda ser nitrógeno;  
 R<sup>5</sup> es hidrógeno, metilo o halógeno;  
 20 R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos entre halógeno,  
 alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>2</sup>/R<sup>2'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxil, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, CH<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub> o  
 25 CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-;  
 R<sup>3</sup>/R<sup>3'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, CH<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub> o junto con el átomo de carbono al que  
 están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;  
 o R<sup>3</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un anillo que  
 contiene -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-;  
 30 R<sup>4</sup>/R<sup>4'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, CH<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub> o junto con el átomo de carbono al que  
 están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;  
 R<sup>4</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;  
 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o sus correspondientes  
 35 enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.
13. Derivados de etinilo de la fórmula I-F1 según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, dichos  
 compuestos son:

- 5,5-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-tetrahydro-pirimidin-2-ona  
 40 1,5,5-trimetil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-tetrahydro-pirimidin-2-ona  
 3,4,4-trimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-tetrahydro-pirimidin-2-ona  
 1-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-tetrahydro-pirimidin-2-ona  
 1-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-3,4,4-trimetil-tetrahydro-pirimidin-2-ona  
 3,4,4-trimetil-5'-feniletinil-3,4,5,6-tetrahydro-[1,2']bipirimidinil-2-ona  
 45 5'-(3-fluor-feniletinil)-3,4,4-trimetil-3,4,5,6-tetrahydro-[1,2']bipirimidinil-2-ona  
 5'-(2,5-difluor-feniletinil)-3,4,4-trimetil-3,4,5,6-tetrahydro-[1,2']bipirimidinil-2-ona  
 4,4-dimetil-1-(5-(feniletinil)pirazin-2-il)tetrahydro-pirimidin-2(1H)-ona  
 3,4,4-trimetil-1-(5-(feniletinil)pirazin-2-il)tetrahydro-pirimidin-2(1H)-ona  
 1-(5-((3-fluorfenil)etnil)pirazin-2-il)-4,4-dimetiltetra-hidropirimidin-2(1H)-ona o  
 50 1-(5-((3-fluorfenil)etnil)pirazin-2-il)-3,4,4-trimetil-tetrahidropirimidin-2(1H)-ona.

14. Derivados de etinilo de la fórmula I-G1 abarcados por la fórmula I según la reivindicación 1



en la que

U es =N- o =C(R<sup>5</sup>)-;

5 V es -CH= o -N=;

W es =CH- o =N-;

con la condición de que solamente uno de U, V o W pueda ser nitrógeno;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, metilo o halógeno;

Y es -N(R<sup>6</sup>)-, -O-, -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>7</sup>)-, -CH<sub>2</sub>O- o -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>-;

10 dicho R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sup>7</sup>/R<sup>7</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>;

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

15 R<sup>2</sup>/R<sup>2</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, CH<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub> o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un anillo que contiene -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-;

o R<sup>6</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

20 o R<sup>2</sup> y R<sup>7</sup> junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

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

25 15. Derivados de etinilo de la fórmula I-G1 según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, dichos compuestos son:

(1RS,5SR)-6-(5-feniletinil-piridin-2-il)-6-aza-biciclo-[3.2.0]heptan-7-ona

3,3-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-azetidín-2-ona o

30 (1RS,5SR)-6-(5-piridin-3-iletinil-piridin-2-il)-6-aza-bi-ciclo[3.2.0]heptan-7-ona.

16. Derivados de etinilo según la reivindicación 1, en los que Y es -CH<sub>2</sub>O-.

17. Derivados de etinilo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16, dichos compuestos son:

35 (RS)-6-metil-4-(5-feniletinil-piridin-2-il)-morfolín-3-ona o 6,6-dimetil-4-(5-feniletinil-piridin-2-il)-morfolín-3-ona.

18. Derivados de etinilo según la reivindicación 1, en los que Y es -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>-.

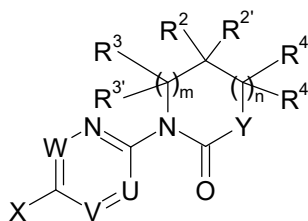
40 19. Derivados de etinilo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18, dicho compuesto es la 1,1-di-oxo-4-(5-feniletinil-piridin-2-il)-tiomorfolín-3-ona.

20. Derivados de etinilo según la reivindicación 1, en los que m es el número 2.

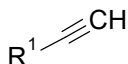
45 21. Derivados de etinilo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20, dicho compuesto es la 7,7-di-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-il)-[1,3]oxazepán-2-ona.

22. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I descrita en la reivindicación 1, que consiste en la variante de:

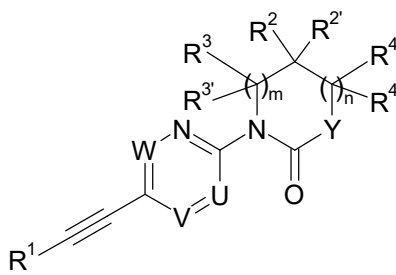
50 hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



en la que X es un grupo saliente apropiado, que puede sustituirse por un resto acetileno, por ejemplo un átomo de bromo o de yodo, un grupo trialquilestanilo, un grupo ácido borónico o un grupo éster de ácido borónico, con un aril-acetileno apropiado de la fórmula



5 para obtener un compuesto de la fórmula



10 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.

- 10 23. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1–21 para el uso de sustancia terapéuticamente activa.
- 15 24. Una composición farmacéutica que contiene por lo menos uno de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 21 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 20 25. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1–21, si procede en forma de mezcla de enantiómeros, diastereómeros o en forma enantioméricamente pura; así como sus sales farmacéuticamente aceptables; para el uso como medicamento.
- 25 26. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 21 o sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o la prevención de la esquizofrenia, las enfermedades cognitivas, el síndrome de la X frágil o el autismo.
27. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 para el tratamiento o la prevención de la esquizofrenia, las enfermedades cognitivas, el síndrome de la X frágil o el autismo.