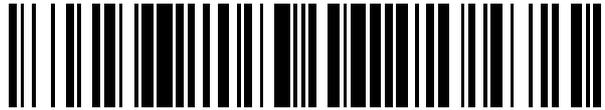


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 579 435**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4433 (2006.01)

C07D 213/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2010** **E 10773287 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016** **EP 2493856**

54 Título: **Moduladores alostéricos positivos (MAP)**

30 Prioridad:

27.10.2009 EP 09174136

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

11.08.2016

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

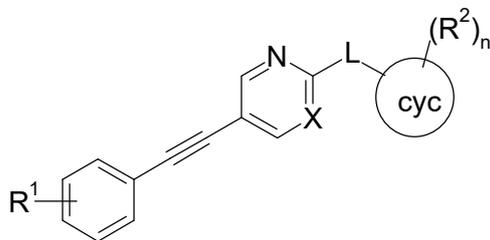
ES 2 579 435 T3

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

Moduladores alostéricos positivos (MAP)

5 La presente invención está relacionada con derivados de feniletinilo de fórmula



I

en los que

- 10 R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;
 R^2 es hidrógeno, alquilo inferior, =O, alcoxi inferior, fenilo, hidroxilo o alquilo inferior sustituido por hidroxilo;
 X es N, CF o CH;
 L es $-NR^3-$, $-NHC(R^3)_2-$, $-O-$, $-OC(R^3)_2-$, $-CR^4R^4-$;
 15 R^3 es hidrógeno o alquilo inferior;
 R^4/R^4 son independientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo inferior;
 cyc es cicloalquilo o heterocicloalquilo, seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropiran-2, 3 o 4-ilo, oxetan-3-ilo, oxazolidinilo, pirrolidinilo, 1,3-oxazinano, tetrahidromirimidilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, o es un bicyclo no aromático seleccionado de entre 7-oxa-bicyclo [2.2,1]hept-1-ilo o bicyclo [2.2,1]hept-1-ilo;
 20 n es 1, 2 o 3;

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

25 Se ha encontrado recientemente de forma sorprendente que los compuestos con la fórmula general I son moduladores alostéricos positivos (MAP) del receptor de glutamato metabotrópico subtipo 5 (mGluR5).

30 WO2009/098208 describe derivados de feniletinilo que difieren de los compuestos de la presente fórmula I por la presencia de un grupo 8-aza-bicyclo(3.2.1)octano. Estos compuestos también son útiles para el tratamiento de trastornos neurológicos así como dolor.

Además, WO 2006/005608 describe compuestos que difieren por la naturaleza del heterociclo así como por la sustitución en el anillo fenilo.

35 WO 02/068409 describe un compuesto, que difiere del presente tema de interés por la naturaleza de la sustitución.

En el sistema nervioso central (SNC) la transmisión de estímulos tiene lugar mediante la interacción de un neurotransmisor, que se envía a través de una neurona, con un neuroreceptor.

40 El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el cerebro y juega un papel único en una serie de funciones del sistema nervioso central (SNC). Los receptores de estímulos dependientes de glutamato se dividen en dos grupos principales. El primer grupo, denominado receptores ionotrópicos, forman canales de iones controlados por ligandos. Los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR) pertenecen al segundo grupo y, además, pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteína G.

En la actualidad se conocen ocho miembros diferentes de estos mGluR y de estos, algunos incluso tienen subtipos. De acuerdo con su homología de secuencia, los mecanismos de transducción de señales y la selectividad agonista, estos ocho receptores pueden subdividirse en tres subgrupos:

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

55 Los ligandos de los receptores de glutamato metabotrópicos que pertenecen al primer grupo pueden utilizarse para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos como psicosis, epilepsia, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y pérdidas de memoria, así como dolor crónico y agudo.

Otras indicaciones tratables en este sentido son las funciones cerebrales restringidas provocadas por operaciones de bypass o trasplante, pobre aporte de sangre hacia el cerebro, daños medulares, lesiones en la cabeza, hipoxia provocada por el embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia. Otras indicaciones tratables son isquemia, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia provocada por SIDA, daños oculares, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo causado por medicamentos así como los estados que dan lugar a disfunciones por deficiencia de glutamato, como por ejemplo espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, adicción a los opiáceos, ansiedad, vómitos, discinesia y depresiones.

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

Una nueva vía para el desarrollo de moduladores selectivos es identificar compuestos que actúan a través de un mecanismo alostérico, modulando el receptor mediante la unión a un sitio diferente del sitio de unión ortostérico altamente conservado. Los moduladores alostéricos positivos de mGluR5 han irrumpido recientemente como nuevas entidades farmacéuticas que ofrecen esta atractiva alternativa. Los moduladores alostéricos positivos se han descrito, por ejemplo en WO2008/151184, WO2006/048771, WO2006/129199 y WO2005/044797 y en Molecular Pharmacology, 40, 333 – 336, 1991; The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol 313, No. 1, 199-206, 2005;

Los moduladores alostéricos positivos son compuestos que no activan directamente por sí mismos los receptores, pero que potencian de forma marcada las respuestas estimuladas por agonista, aumento de potencia y máxima eficacia. La unión de estos compuestos aumenta la afinidad de un agonista del sitio de glutamato en su sitio de unión extracelular N-terminal. La modulación alostérica positiva es de este modo un mecanismo atractivo para aumentar de forma apropiada la activación fisiológica del receptor. Existe una escasez de moduladores alostéricos positivos selectivos para el receptor mGluR5. Los moduladores convencionales del receptor mGluR5 normalmente carecen de una solubilidad en agua satisfactoria y presentan una biodisponibilidad oral baja. Por lo tanto, existe una necesidad en compuestos que superan estas deficiencias y que proporcionan de forma efectiva moduladores alostéricos positivos selectivos para el receptor mGluR5.

Los compuestos de fórmula I se distinguen por tener propiedades terapéuticas valiosas. Estos pueden utilizarse en el tratamiento o prevención de trastornos, relacionados con moduladores alostéricos positivos para el receptor mGluR5.

Las indicaciones más preferibles para los compuestos que son moduladores alostéricos positivos son la esquizofrenia y enfermedades cognitivas.

La presente invención está relacionada con compuestos de fórmula I y con sus sales farmacéuticamente aceptables, con estos compuestos como sustancias farmacéuticamente valiosas, a los procesos para su producción así como a su utilización en el tratamiento o prevención de trastornos, relacionados con moduladores alostéricos positivos para el receptor mGluR5, como esquizofrenia, esclerosis tuberosa, y enfermedades cognitivas y a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula I.

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

Tal como se utiliza en este documento, el término "alquilo inferior" denota un grupo hidrocarburo saturado, es decir, alifático que incluye una cadena de carbonos lineal o ramificada con 1 – 4 átomos de carbono. Ejemplos para "alquilo" son metilo, etilo, n-propilo, y isopropilo.

El término "alcoxi" denota un grupo -O-R' en el que R' es alquilo inferior como se ha definido antes.

El término "etinilo" denota el grupo $-C\equiv C-$.

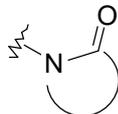
El término "alquilo inferior sustituido por halógeno" denota un grupo alquilo inferior como el que se ha definido anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por halógeno.

El término "alquilo inferior sustituido por hidroxilo" denota un grupo alquilo inferior como el que se ha definido anteriormente en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo está sustituido por OH. Son ejemplos hidroximetilo o hidroxietilo, en particular hidroximetilo.

El término cicloalquilo denota un anillo de carbono saturado, que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

El término heterocicloalquilo denota un anillo de carbono saturado de 4, 5 o 6 miembros como se ha descrito

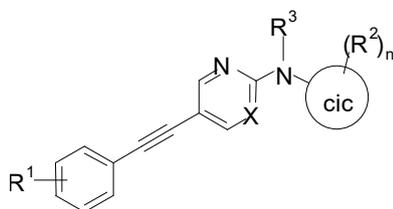
anteriormente para cicloalquilo, en el que uno o más átomos de carbono están sustituidos por un heteroátomo, seleccionado de entre N, O o S, los heteroátomos preferibles son N o O. Ejemplos de dichos anillos son tetrahidropirano-2, 3 o 4-ilo, oxetan-3-ilo, oxazolidinilo, pirrolidinilo, 1,3-oxazinano, tetrahidropirimidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo. Si al menos un átomo del anillo es N, entonces los siguientes grupos heterocíclico son preferibles:



seleccionado de entre el grupo que consiste en morfolin-3-ona, oxazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, piperidin-2-ona, [1,3]oxazin-2-ona, imidazolin-2-ona o pirimidin-2-ona;

10 El término "sal farmacéuticamente aceptable" o "sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable" abarca las sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico.

15 Una realización de la invención son los compuestos de fórmula IA,



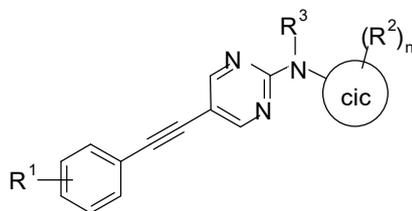
IA

en los que

20 R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo inferior, =O, alcoxi inferior, fenilo, hidroxilo o alquilo inferior sustituido por hidroxilo;
 X es N, CF o CH;
 R³ es hidrógeno o alquilo inferior;
 25 cic es cicloalquilo o heterocicloalquilo, seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropiran-2, 3 o 4-ilo, oxetan-3-ilo, oxazolidinilo, pirrolidinilo, 1,3-oxazinano, tetrahidropirimidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, o es un bicyclo no aromático seleccionado de entre 7-oxa-bicyclo [2.2,1]hept-1-ilo o bicyclo [2.2,1]hept-1-ilo;
 n es 1, 2 o 3;

o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero de la misma.

35 Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula IA-1,



IA-1

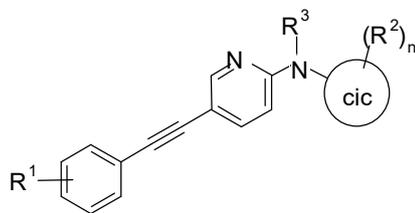
en los que

40 R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo inferior, =O, alcoxi inferior, fenilo, hidroxilo o alquilo inferior sustituido por hidroxilo;
 R³ es hidrógeno o alquilo inferior;
 cic es cicloalquilo o heterocicloalquilo, seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropiran-2, 3 o 4-ilo, oxetan-3-ilo, oxazolidinilo, pirrolidinilo, 1,3-oxazinano, tetrahidropirimidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, o es un bicyclo no aromático seleccionado de entre 7-oxa-bicyclo [2.2,1]hept-1-ilo o bicyclo

[2.2,1]hept-1-ilo;
n es 1, 2 o 3;

5 o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero de la misma.

Una realización de la invención son otros compuestos de fórmula IA-2,



IA-2

10 en los que

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;

R² es hidrógeno, alquilo inferior, =O, alcoxi inferior, fenilo, hidroxilo o alquilo inferior sustituido por hidroxilo;

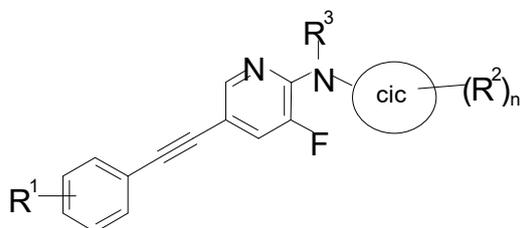
15 R³ es hidrógeno o alquilo inferior;

cic es cicloalquilo o heterocicloalquilo, seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropiran-2, 3 o 4-ilo, oxetan-3-ilo, oxazolidinilo, pirrolidinilo, 1,3-oxazinano, tetrahidromirimidilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, o es un bicyclo no aromático seleccionado de entre 7-oxa-bicyclo [2.2,1] hept-1-ilo o bicyclo [2.2,1]hept-1-ilo;

20 n es 1, 2 o 3;

o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero de la misma.

25 Una realización de la invención son otros compuestos de fórmula IA-3,



IA-3

30 en los que

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;

R² es hidrógeno, alquilo inferior, =O, alcoxi inferior, fenilo, hidroxilo o alquilo inferior sustituido por hidroxilo;

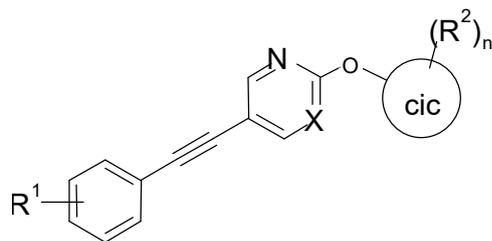
R³ es hidrógeno o alquilo inferior;

35 cic es cicloalquilo o heterocicloalquilo, seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropiran-2, 3 o 4-ilo, oxetan-3-ilo, oxazolidinilo, pirrolidinilo, 1,3-oxazinano, tetrahidromirimidilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, o es un bicyclo no aromático seleccionado de entre 7-oxa-bicyclo [2.2,1]hept-1-ilo o bicyclo [2.2,1]hept-1-ilo;

n es 1, 2 o 3;

40 o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero de la misma.

Una realización de la invención son los compuestos de fórmula IB,

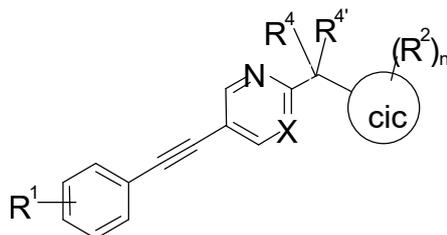


IB

en los que

- 5 R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo inferior, =O, alcoxi inferior, fenilo, hidroxilo o alquilo inferior sustituido por hidroxilo;
 X es N, CF o CH;
 R³ es hidrógeno o alquilo inferior;
 cic es cicloalquilo o heterocicloalquilo, seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropiran-2, 3 o 4-ilo, oxetan-3-
 10 ilo, oxazolidinilo, pirrolidinilo, 1,3-oxazinano, tetrahidromirimidilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo,
 piperazinilo o morfolinilo, o es un biciclo no aromático seleccionado de entre 7-oxa-biciclo [2.2,1]hept-1-ilo o biciclo
 [2.2,1]hept-1-ilo;
 n es 1, 2 o 3;
- 15 o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente
 y/o isómero óptico y/o estereoisómero de la misma.

Una realización de la invención son los compuestos de fórmula IC,

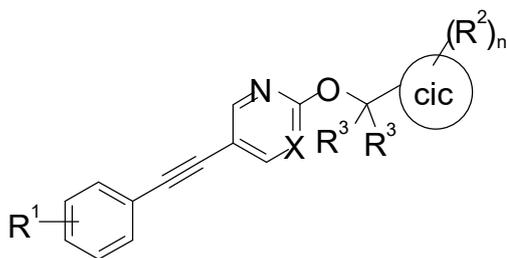


IC

en los que

- 25 R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo inferior, =O, alcoxi inferior, fenilo, hidroxilo o alquilo inferior sustituido por hidroxilo;
 X es N, CF o CH;
 R⁴/R^{4'} son independientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo inferior;
 cic es cicloalquilo o heterocicloalquilo, seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropiran-2, 3 o 4-ilo, oxetan-3-
 30 ilo, oxazolidinilo, pirrolidinilo, 1,3-oxazinano, tetrahidromirimidilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo,
 piperazinilo o morfolinilo, o es un biciclo no aromático seleccionado de entre 7-oxa-biciclo [2.2,1]hept-1-ilo o biciclo
 [2.2,1]hept-1-ilo;
 n es 1, 2 o 3;
- 35 o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente
 y/o isómero óptico y/o estereoisómero de la misma.

Una realización de la invención son los compuestos de fórmula ID,

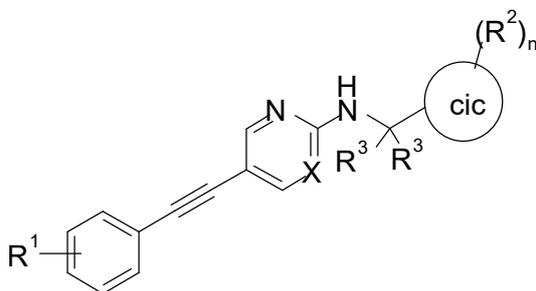


ID

en los que

- 5 R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo inferior, =O, alcoxi inferior, fenilo, hidroxilo o alquilo inferior sustituido por hidroxilo;
 X es N, CF o CH;
 R³ es hidrógeno o alquilo inferior;
 10 cic es cicloalquilo o heterocicloalquilo, seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropiran-2, 3 o 4-ilo, oxetan-3-ilo, oxazolidinilo, pirrolidinilo, 1,3-oxazinano, tetrahidromirimidilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, o es un bicyclo no aromático seleccionado de entre 7-oxa-bicyclo [2.2,1]hept-1-ilo o bicyclo [2.2,1]hept-1-ilo;
 n es 1, 2 o 3;
- 15 o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero de la misma.

Una realización de la invención son los compuestos de fórmula IE,

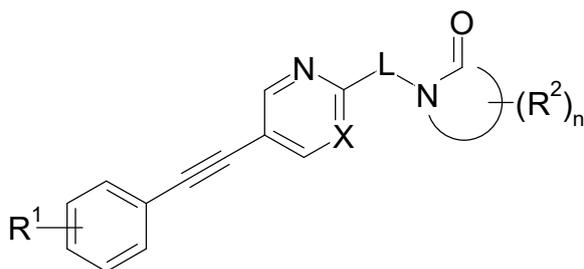


IE

en los que

- 25 R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo inferior, =O, alcoxi inferior, fenilo, hidroxilo o alquilo inferior sustituido por hidroxilo;
 X es N, CF o CH;
 R³ es hidrógeno o alquilo inferior;
 30 cic es cicloalquilo o heterocicloalquilo, seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropiran-2, 3 o 4-ilo, oxetan-3-ilo, oxazolidinilo, pirrolidinilo, 1,3-oxazinano, tetrahidromirimidilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, o es un bicyclo no aromático seleccionado de entre 7-oxa-bicyclo [2.2,1]hept-1-ilo o bicyclo [2.2,1]hept-1-ilo;
 n es 1, 2 o 3;
- 35 o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero de la misma.

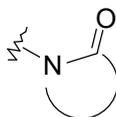
Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula



IF

en los que

- 5 R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo inferior, =O, alcoxi inferior, fenilo, hidroxilo o alquilo inferior sustituido por hidroxilo;
 X es N, CF o CH;
 L es -NR³-, -NHC(R³)₂-, -O-, -OC(R³)₂-, -CR⁴R⁴'-;



- 10 es un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, seleccionado de entre el grupo que consiste en morfolin-3-ona, oxazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, piperidin-2-ona, [1,3]oxazinan-2-ona, imidazolin-2-ona o pirimidin-2-ona;
 n es 1, 2 o 3;

- 15 o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero de la misma.

- Una realización de la invención son los compuestos de fórmula I para los que L es -NR³- y X es N, por ejemplo los siguientes compuestos, abarcados por la fórmula IA-1: ciclopentil-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina, (5-feniletinil-pirimidin-2-il)-(tetrahidro-pirano-4-il)-amina, rac-(2,2-dimetil-tetrahidro-pirano-4-il)-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina, rac-7-oxa-biciclo[2.2,1]hept-2-il-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina, mezcla isomérica de (2,6-dimetoxi-ciclohexil)-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina, trans-[4-(5-feniletinil-pirimidin-2-ilamino)-ciclo-hexil]-metanol, trans-4-(5-feniletinil-pirimidin-2-ilamino)-ciclo-hexanol, mezcla cis y trans de 2-(5-feniletinil-pirimidin-2-ilamino)-ciclohexanol, mezcla cis y trans de 3-(5-feniletinil-pirimidin-2-ilamino)-ciclopentanol, mezcla cis y trans de 2-(5-feniletinil-pirimidin-2-ilamino)-ciclopentanol, ciclohexil-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina, 2,2-dimetil-4-(5-feniletinil-pirimidin-2-ilamino)-ciclohexanol o (1S,4S o 1R,4R)-2,2-dimetil-4-(5-feniletinil-pirimi-din-2-ilamino)-ciclohexanol.

- Otros compuestos preferibles de este grupo son los compuestos de fórmula I para los que L es -NR³- y X es CH, abarcados por la fórmula IA-2, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 30 ciclopentil-(5-feniletinil-piridin-2-il)-amina o
 (5-feniletinil-piridin-2-il)-(tetrahidro-pirano-4-il)-amina.

- Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula I, en el que L es -O- y X es N, abarcados por la fórmula IB, por ejemplo los siguientes compuestos rac-4-(5-feniletinil-pirimidin-2-iloxi)-ciclohexanol, trans-4-(5-feniletinil-pirimidin-2-iloxi)-ciclohexanol o trans-[3-(5-feniletinil-pirimidin-2-iloxi)-ciclobu-til]-metanol.

- Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula I, en el que L es -CR⁴R⁴'- y X es CH, abarcados por la fórmula IC, por ejemplo los siguientes compuestos 3-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-oxazolidin-2-ona, 1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-imidazo-lidin-2-ona, 5,5-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-pirro-lidin-2-ona, 1-fenil-3-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-imidazo-lidin-2-ona o, rac-3-[1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-etil]-oxazoli-din-2-ona.

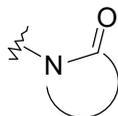
- Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula I, en el que L es -CR⁴R⁴'- y X es N, abarcados por la fórmula IC, por ejemplo el siguiente compuesto 3-(5-feniletinil-pirimidin-2-ilmetil)-oxazolidin-2-ona.

- Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula I, en los que L es -OC(R³)₂- y X es N, abarcados por la fórmula ID, por ejemplo el siguiente compuesto 2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-5-feniletinil-pirimidina.

- Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula I, en el que L es -NHC(R³)₂- y X es N, abarcados por la fórmula IE, por ejemplo los siguientes compuestos (3-metil-oxetan-3-ilmetil)-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina o metil-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-(tetrahidro-pirano-4-il)-amina.

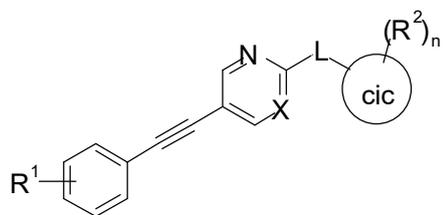
Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula I, en el que L es $-\text{NHC}(\text{R}^3)_2-$ y X es CH, abarcados por la fórmula IE, por ejemplo el siguiente compuesto 3-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-oxazolidin-2-ona.

5 Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula IF, en el que el heterocicloalquilo es



por ejemplo los siguientes compuestos 4-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-morfolin-3-ona, 3-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-oxazolidin-2-ona, 1-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-piperidin-2-ona, 4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona, 3-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-[1,3]oxazinan-2-ona, 1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-imidazo-lidin-2-ona, 5,5-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-pirro-lidin-2-ona, 1-fenil-3-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-imidazo-lidin-2-ona, 5,5-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-pipe-ridin-2-ona, rac-3-metil-1-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-pirro-lidin-2-ona, 1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-tetra-hidropirimidin-2-ona, rac-3-[1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-etil]-oxazo-lidin-2-ona o 3-(5-feniletinil-pirimidin-2-ilmetil)-oxazolidin-2-ona.

15 Una realización de la invención son los compuestos de fórmula



I'

en los que

20 R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;
 R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, =O, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido por halógeno, $\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo inferior, hidroxilo o alquilo inferior sustituido por hidroxilo;
 X es N o CH;
 25 L es $-\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{R}^3)_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{CHR}^4-$ o $-\text{S}(\text{O}_2)-$;
 R^3 es hidrógeno o alquilo inferior;
 R^4 es hidrógeno, hidroxilo o alcoxi inferior;
 cic es cicloalquilo o heterocicloalquilo, seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropiran-2, 3 o 4-ilo, oxetan-3-ilo, oxazolidinilo, pirrolidinilo, 1,3-oxazinano, tetrahidromirimidilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, o es un biciclo no aromático seleccionado de entre 7-oxa-biciclo [2.2,1]hept-1-ilo o biciclo [2.2,1]hept-1-ilo;
 30 n es 1, 2 o 3;

35 o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero de la misma.

La preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención puede llevarse a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. La síntesis de los compuestos de la invención se muestran en los siguientes esquemas 1 a 8. Las competencias necesarias para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidas por los expertos en la materia. Los sustituyentes e índices utilizados en la siguiente descripción de los procesos poseen el significado dado en este documento.

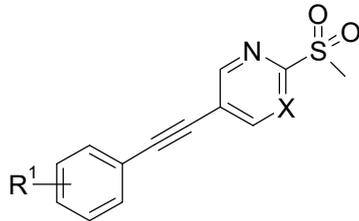
Los compuestos de fórmula I pueden fabricarse mediante los métodos dados anteriormente, mediante los métodos dados en los ejemplos o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para los pasos de reacción individuales son conocidas por un experto en la materia. La secuencia de reacción no está limitada a lo descrito en los esquemas, no obstante, dependiendo de los materiales de partida y sus correspondientes reactividades los pasos de la secuencia de reacción puede alterarse libremente. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante los métodos análogos al método dados anteriormente, mediante métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante métodos conocidos en la materia.

Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse mediante

métodos, conocidos en la materia, por ejemplo mediante las variantes del proceso descrito a continuación, que comprende

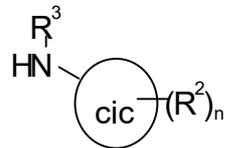
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

5



5

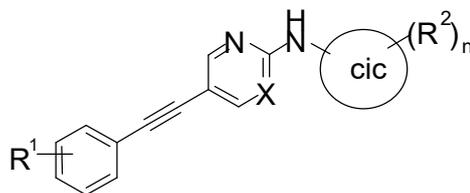
con una amina adecuada de fórmula



10

6

en presencia de una base, seleccionada de entre trietilamina, y un solvente, seleccionado de entre THF, para formar un compuesto de fórmula



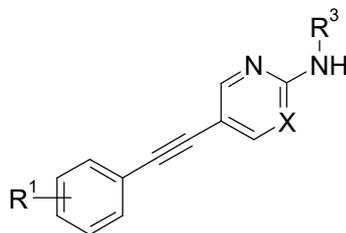
15

IA

en el que los sustituyentes se han descrito anteriormente, o

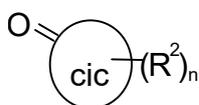
b) aminor reductivamente un compuesto de fórmula

20



8

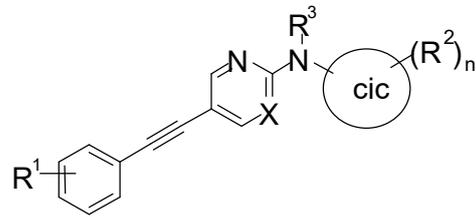
con un compuesto de fórmula



25

9

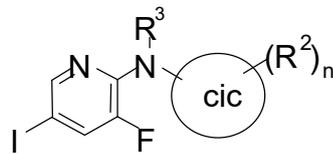
para formar un compuesto de fórmula



IA

5 en el que los sustituyentes se han descrito anteriormente, o

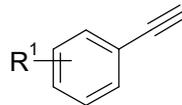
c) a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



11

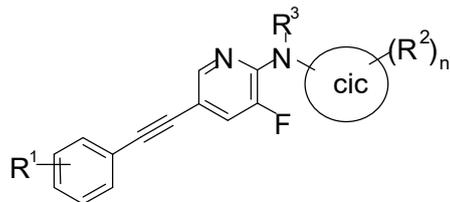
10

con un compuesto fenilacetileno adecuado de fórmula



2

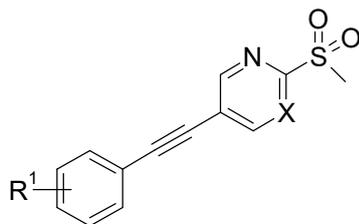
15 en presencia de bis-(tpp)-Pd(II)Cl₂, CuI y una base, seleccionada de entre trietilamina, y un solvente, seleccionado de entre THF, para formar un compuesto de fórmula



IA-3

20 en el que los sustituyentes se han descrito anteriormente, o

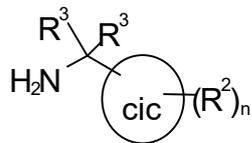
d) a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



5

25

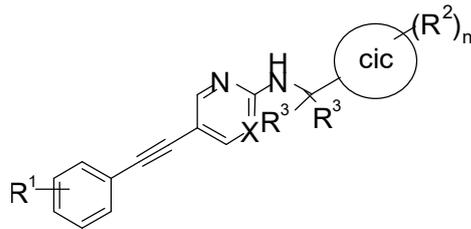
con una amina adecuada de fórmula



12

en presencia de una base, seleccionada de entre trietilamina, y un solvente, seleccionado de entre THF, para formar un compuesto de fórmula

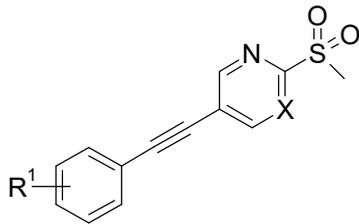
5



IE

en el que los sustituyentes se han descrito anteriormente, o

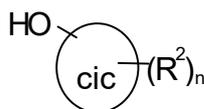
10 e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



5

con un compuesto adecuado de fórmula

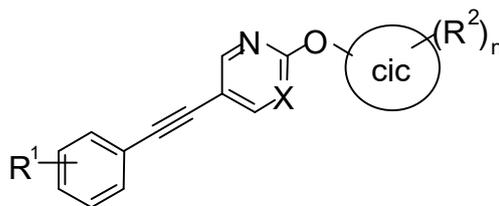
15



13

en presencia de CsCO₃ y dioxano

20 para formar un compuesto de fórmula

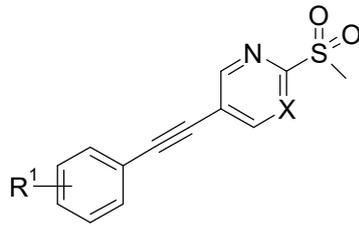


IB

en el que los sustituyentes se han descrito anteriormente, o

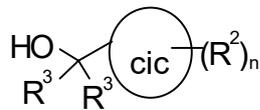
25

f) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



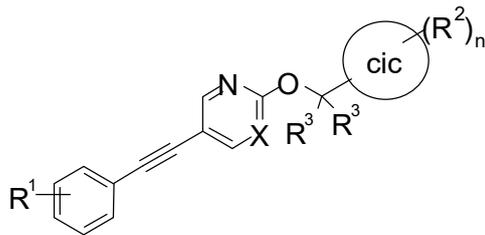
5

5 con un compuesto adecuado de fórmula



14

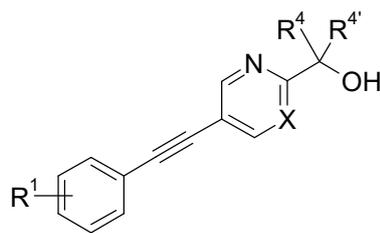
10 en presencia de una base, seleccionada de entre trietilamina, y un solvente, seleccionado de entre THF, para formar un compuesto de fórmula



ID

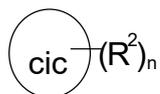
15 en el que los sustituyentes se han descrito anteriormente, o

g) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



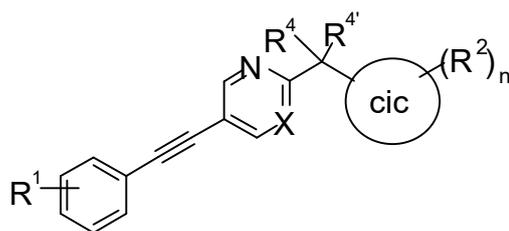
16

20 con un compuesto adecuado de fórmula



17

25 en presencia de MeSO₂Cl
para formar un compuesto de fórmula



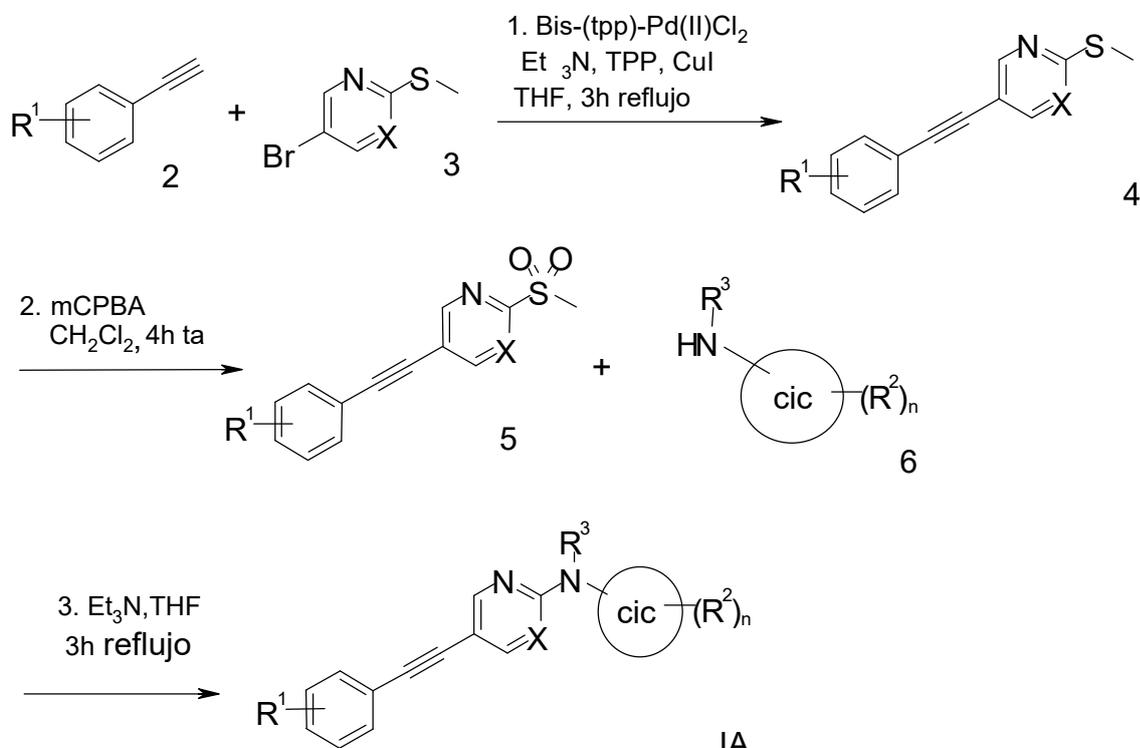
IC

en el que los sustituyentes se han descrito anteriormente, o

- 5 si se desea, convertir los compuestos obtenidos en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

La preparación de compuestos de fórmula I se describe en más detalle en los esquemas 1 a 8 y en los ejemplos 1 – 44.

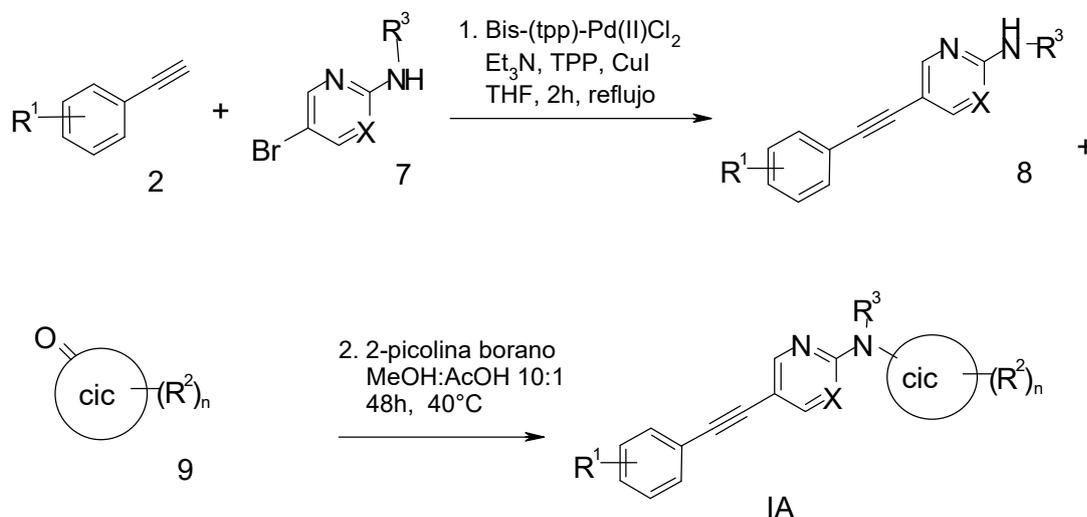
10 Esquema 1



IA

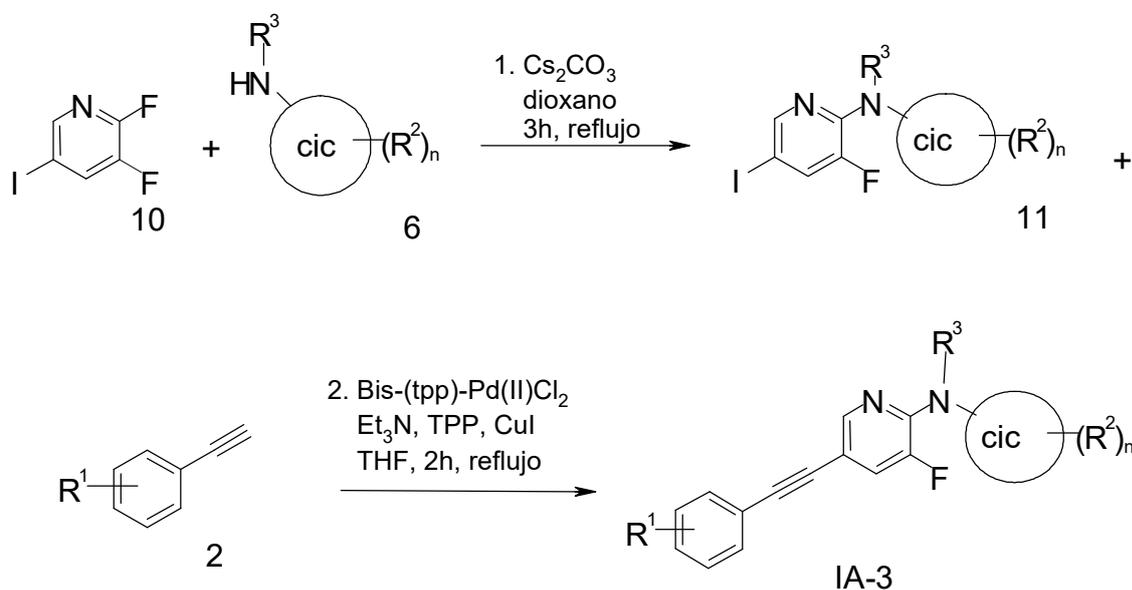
- 15 Una (5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina de fórmula IA puede obtenerse mediante acoplamiento de Sonogashira de un fenilacetileno apropiadamente sustituido (2) con 5-bromo-2-metilsulfanil-pirimidina (3) para proporcionar los correspondientes derivados de metansulfanilo (4). La oxidación del compuesto tioéter con un agente oxidante como mCPBA en un solvente como diclorometano proporciona los correspondientes derivados de sulfona (5). La reacción de los derivados de sulfona con una amina apropiadamente sustituida (6) en presencia de una base como trietilamina en un solvente como THF proporciona la (5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina deseada de fórmula IA.

Esquema 2



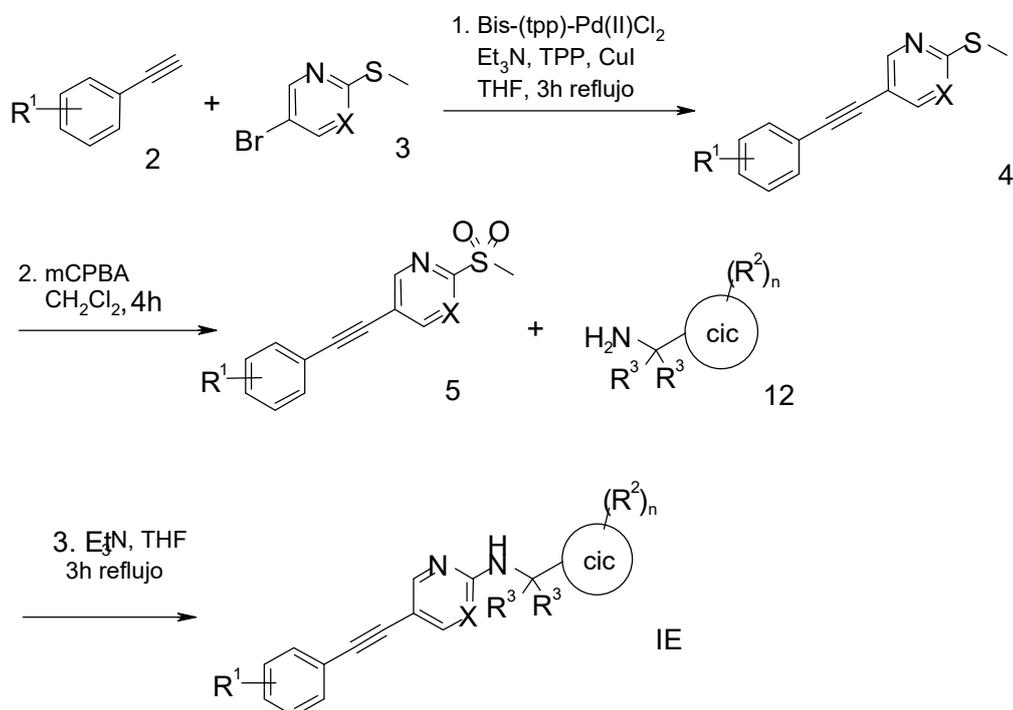
Una (5-feniletinil-piridin-2-il)-amina de fórmula IA puede obtenerse mediante acoplamiento de Sonogashira de un fenilacetileno apropiadamente sustituido (2) con una amina (7) para proporcionar los correspondientes derivados de 5-feniletinil-piridin-2-ilamina (8). La aminación reductiva de los derivados de 5-feniletinil-piridin-2-ilamina con una cetona apropiadamente sustituida (9) con un agente reductor como 2-picolin borano en una mezcla de solventes como metanol:ácido acético (10:1 v/v) proporcionó las (5-feniletinil-piridin-2-il)-aminas deseadas de fórmula IA.

Esquema 3



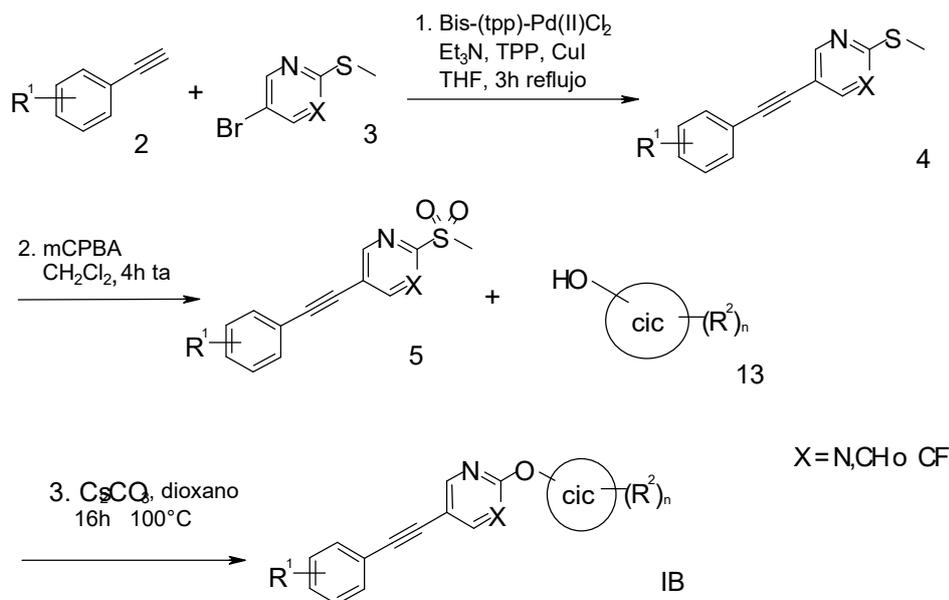
Una (5-feniletinil-3-fluoropiridin-2-il)-amina de fórmula IA-3 puede obtenerse mediante la reacción de 2,3-difluoro-5-yodopiridina con una amina apropiadamente sustituida (6) en presencia de una base como Cs₂CO₃ en un solvente como dioxano para proporcionar la (5-yodo-3-fluoropiridin-2-il)-amina deseada (11). El acoplamiento de Sonogashira con un fenilacetileno apropiadamente sustituido (2) proporcionó la (5-feniletinil-3-fluoropiridin-2-il)-amina deseada de fórmula IA-3.

Esquema 4



Una (5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina de fórmula IE (X = N) puede obtenerse mediante acoplamiento de Sonogashira de un fenilacetileno apropiadamente sustituido (2) con 5-bromo-2-metilsulfanil-pirimidina (3) para proporcionar los correspondientes derivados de metansulfanilo (4). La oxidación del compuesto tioéter con un agente oxidante como mCPBA en un solvente como diclorometano proporciona los correspondientes derivados de sulfona (5). La reacción de los derivados de sulfona con una amina apropiadamente sustituida (12) en presencia de una base como trietilamina en un solvente como THF proporciona la (5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina deseada de fórmula IE.

10 Esquema 5



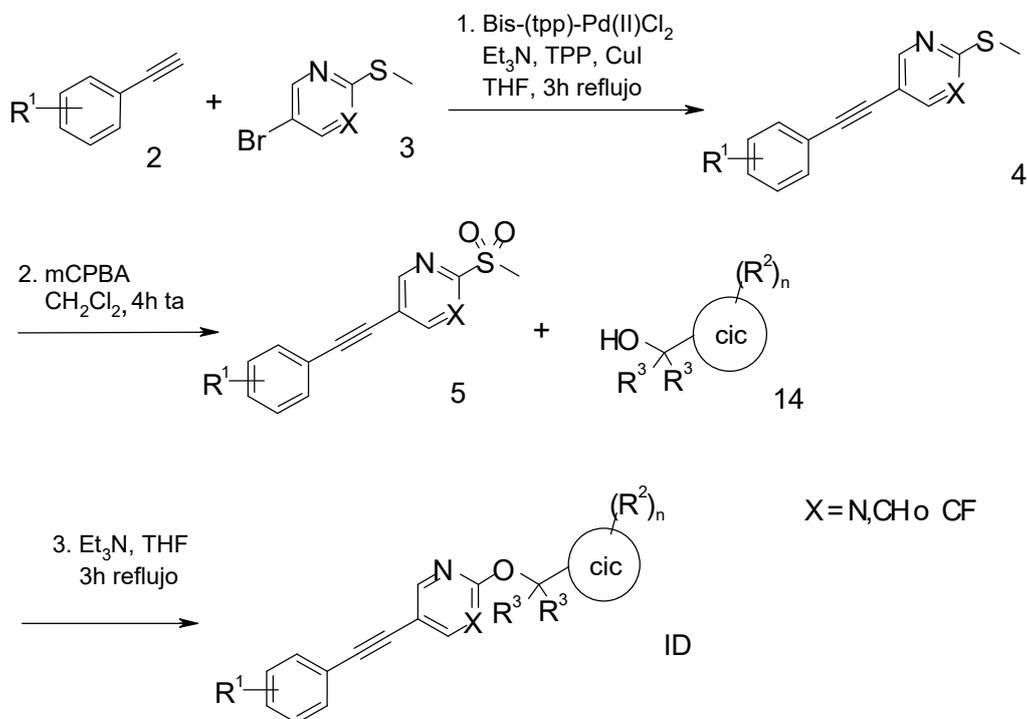
Unos derivados de (5-feniletinil-pirimidin-2-iloxi)- o derivados de (5-feniletinil-piridin-2-iloxi)- de fórmula IB (X = -N= o -CH=) pueden obtenerse mediante acoplamiento de Sonogashira de un fenilacetileno apropiadamente sustituido (2) con 5-bromo-2-metilsulfanil-pirimidina o piridina (3) para proporcionar los correspondientes derivados de metansulfanilo (4). La oxidación del compuesto tioéter con un agente oxidante como mCPBA en un solvente como

15

diclorometano proporciona los correspondientes derivados de sulfona (5). La reacción con los derivados de sulfona con un alcohol apropiadamente sustituido (13) en presencia de una base como Cs₂CO₃ en un solvente como dioxano proporciona los derivados de (5-feniletinil-pirimidin-2-iloxi)-deseados o derivados de (5-feniletinil-piridin-2-iloxi)-de fórmula IB.

5

Esquema 6

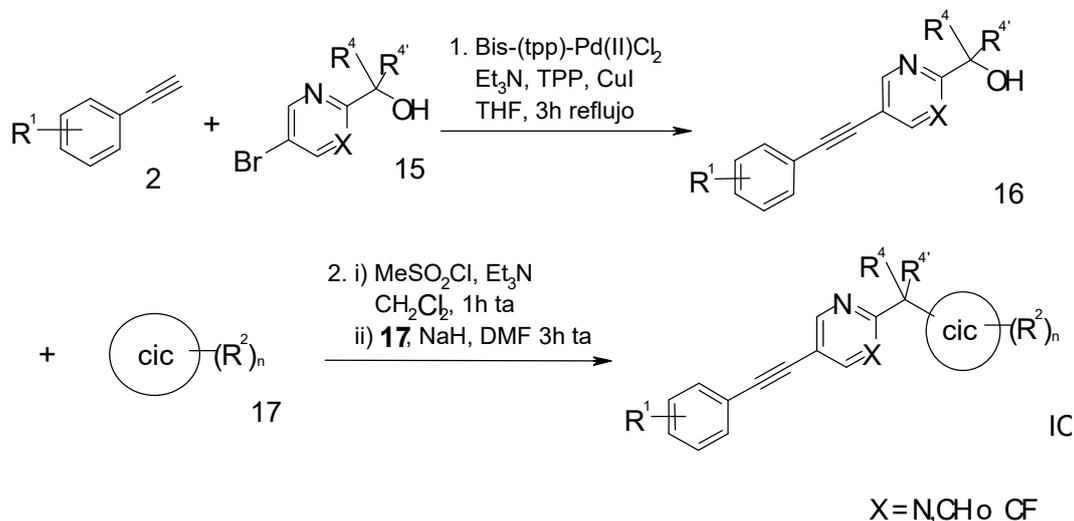


Unos derivados de (5-feniletinil-pirimidin-2-iloxi)- o derivados de (5-feniletinil-piridin-2-iloxi)- de fórmula ID puede obtenerse mediante acoplamiento de Sonogashira de un fenilacetileno apropiadamente sustituido (2) con 5-bromo-2-metilsulfanyl-pirimidina o piridina (3) para proporcionar los correspondientes derivados de metansulfanilo (4). La oxidación del compuesto tioéter con un agente oxidante como mCPBA en un solvente como diclorometano proporciona los correspondientes derivados de sulfona (5). La reacción con los derivados de sulfona con un alcohol apropiadamente sustituido (14) en presencia de una base como Cs₂CO₃ en un solvente como dioxano proporciona los derivados de (5-feniletinil-pirimidin-2-iloxi)-deseados o derivados de (5-feniletinil-piridin-2-iloxi)-de fórmula ID.

10

15

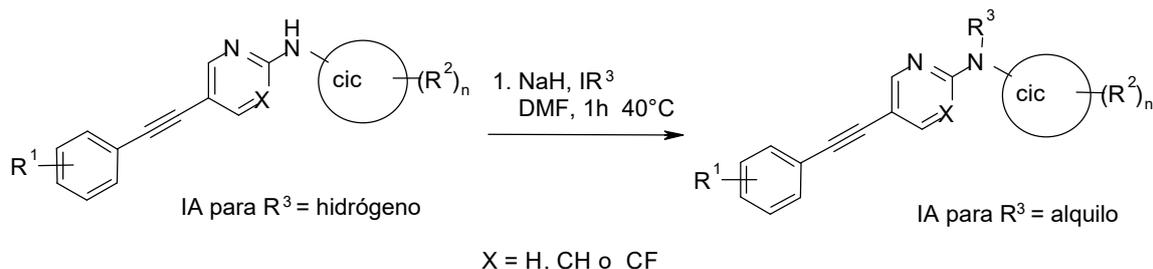
Esquema 7



Unos derivados de (5-feniletinil-piridin-2-il)-alcohol o derivados de (5-feniletinil-pirimidin-2-il)-alcohol de fórmula IC

puede obtenerse mediante acoplamiento de Sonogashira de un fenilacetileno apropiadamente sustituido (2) con un 5-bromo-2-piridin-2-il)-alcohol o 5-bromo-2-pirimidin-2-il)-alcohol correspondiente (15) para proporcionar los correspondientes derivados de alcohol (16). La reacción del alcohol (16) con los correspondientes éster de metanosulfonilo con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base como trietilamina en un solvente como diclorometano; seguido del acoplamiento con una lactama apropiadamente sustituida, urea heterocíclica o carbamato heterocíclico (17) que se desprotona con hidruro sódico en un solvente como DMF; proporciona los derivados de (5-feniletinil-piridin-2-il)-alcohol deseados o derivados de (5-feniletinil-pirimidina-2-il)-alcohol de fórmula IC.

10 Esquema 8



Una (5-feniletinil-piridin-2-il)-amina terciaria o (5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina de fórmula IA en las que R3 es alquilo inferior puede obtenerse mediante desprotonación de una amina secundaria apropiadamente sustituida (IA) con una base fuerte como hidruro sódico en un solvente como DMF seguido de la alquilación con el correspondiente halogenuro de alquilo para proporcionar la (5-feniletinil-piridin-2-il)-amina terciaria deseada o (5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina de fórmula IA.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula I como se ha descrito aquí así como sus sales farmacéuticamente aceptables se utilizan en el tratamiento o prevención de psicosis, epilepsia, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y pérdidas de memoria, dolor agudo y crónico, las funciones cerebrales restringidas provocadas por operaciones de bypass o trasplante, pobre aporte de sangre hacia el cerebro, daños medulares, lesiones en la cabeza, hipoxia provocada por el embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia, isquemia, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia provocada por SIDA, daños oculares, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo causado por medicamentos, espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, trastorno de reflujo gastrointestinal, daño o fallo hepático inducido por enfermedad o fármaco, síndrome de frágil-X, síndrome de Down, autismo, adicción a la nicotina, adicción a los opiáceos, ansiedad, vómitos, disquinesia, trastornos alimenticios, en particular bulimia o anorexia nerviosa, y depresiones, particularmente para el tratamiento y prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, ansiedad, tratamiento de dolor crónico y agudo, incontinencia urinaria y obesidad.

Las indicaciones preferibles son esquizofrenia y trastornos cognitivos.

La presente invención está relacionada además con el uso de un compuesto de fórmula I como se ha descrito aquí, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento, preferiblemente para el tratamiento y prevención de los trastornos mencionados anteriormente.

Ensayo biológico y datos:

40 Ensayo de movilización de Ca²⁺ intracelular

Se generó una línea celular monoclonal de HEK-293 transfectada de forma estable con un cDNA que codifica el receptor humano mGlu5a; para trabajar con mGlu5, se seleccionaron moduladores alostéricos positivos (MAP), una línea celular con niveles bajos de expresión del receptor y baja actividad constitutiva del receptor para permitir la diferenciación de actividad agonista versus actividad MAP. Las células se cultivaron de acuerdo con los protocolos estándar (Freshney, 2000) en medio Eagle modificado de Dulbecco con alta glucosa suplementada con glutamina 1 mM, suero fetal bovino inactivado por calor al 10% (vol/vol), penicilina/estreptomina, higromicina 50 µg/ml y blasticidina 15 µg/ml (todos los reactivos de cultivo celular y antibióticos de Invitrogen, Basilea, Suiza).

50 Alrededor de 24 horas antes del experimento, se sembraron 5x10⁴ células/pocillo en placas de 96 pocillos de fondo claro/oscuras recubiertas de poli-D-lisina. Las células se cargaron con Fluo-4AM 2,5 µM en tampón de carga (1xHBSS, HEPES 20 mM) durante 1 hora a 37°C y se lavó cinco veces con tampón de carga. Las células se transfirieron en un Funcional Drug Screening System 7000 (Hamamatsu, Paris, Francia), y se añadieron 11 diluciones seriadas medio logarítmicas del compuesto prueba a 37°C y las células se incubaron durante 10-30 min. 55 con un registro en línea de la fluorescencia. Tras este paso de preincubación, se añadió el agonista L-glutamato a

ES 2 579 435 T3

las células a una concentración que corresponde con el CE₂₀ (normalmente alrededor de 80 μM) con un registro en línea de la fluorescencia; para poder contar las variaciones entre días de la respuesta de las células, la CE₂₀ del glutamato se determinó inmediatamente después de cada experimento registrando toda la curva de dosis-respuesta del glutamato.

5 Las respuestas se midieron como el incremento del pico en la fluorescencia menos la basal (es decir, fluorescencia sin la adición de L-glutamato), normalizado al máximo efecto estimulador obtenido con concentraciones saturantes de L-glutamato. Las gráficas se representaron con el % máximo estimulador utilizando XLfit, un programa de ajuste de curvas que representa de forma iterativa los datos utilizando el algoritmo Levenburg Marquardt. La ecuación del análisis de competición de sitio único utilizado fue $y = A + \frac{(B-A)}{(1+(x/C)^D)}$, en la que y es el % de efecto máximo estimulador, A es el mínimo y, B es el máximo y, C es la CE₅₀, X es el log₁₀ de la concentración del compuesto de competición y D es la pendiente de la curva (el coeficiente de Hill). Se calculó a partir de estas curvas la CE₅₀ (concentración en la que se alcanza la mitad de la estimulación máxima), el coeficiente de Hill así como la respuesta máxima en % del efecto máximo estimulador obtenido con concentraciones saturantes de L-glutamato.

15 Las señales positivas obtenidas durante la preincubación con los compuestos prueba de MAP (es decir, antes de la aplicación de una concentración CE₂₀ de L-glutamato) fueron indicativas de una actividad agonista, la ausencia de dichas señales demostraron la falta de actividad agonista. Una depresión de la señal observada tras la adición de la concentración CEC₂₀ de L-glutamato fue indicativo de una actividad inhibidora del compuesto prueba.

20 En la siguiente tabla se muestran los correspondientes resultados de los compuestos preferibles con CE₅₀<1000 nM.

Ejemplo	CE ₅₀ (nM) mGluR5 MAP	Eficacia (%)
1	26	40
2	65	46
3	172	89
4	195	113
5	345	105
6	844	147
7	179	100
10	340	72
11	322	78
12	560	80
13	43	43
14	110	59
15	52	112
16	324	113
17	94	93
18	192	116
19	75	55
20	206	80
21	78	45
22	168	121
23	110	94
24	101	88
25	291	133
26	99	117
27	200	90
28	45	61
29	135	71
30	83	121
31	56	122
32	268	145
33	132	177
34	174	119
35	68	119
36	84	82
37	103	84
38	161	94
39	93	120
40	140	123
41	94	59
42	631	120
43	195	84

Ejemplo	CE ₅₀ (nM) mGluR5 MAP	Eficacia (%)
44	338	103

5 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas blandas y duras de gelatina, soluciones, emulsiones o suspensiones. No obstante, la administración puede también efectuarse por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables.

10 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas pueden procesarse con transportadores orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inertes, para la producción de preparaciones farmacéuticas. Pueden utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales y similares, por ejemplo, como tales transportadores para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas blandas de gelatina. Los transportadores adecuados para las cápsulas blandas de gelatina son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares; dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, no obstante, no son normalmente necesarios los transportadores en el caso de las cápsulas blandas de gelatina. Los transportadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Pueden utilizarse adyuvantes, como alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares, para soluciones inyectables acuosas de sales solubles en agua de compuestos de fórmula (I), pero como norma no son necesarios. Los transportadores adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos y líquidos y similares.

25 Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener aún otras sustancias terapéuticamente valiosas.

30 Tal como se ha mencionado anteriormente, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y un excipiente terapéuticamente inerte también son un objeto de la presente invención, como es un proceso para la producción de tales medicamentos que comprenden proporcionar uno o más compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o más sustancias diferentes terapéuticamente valiosas en una forma de dosis galénica junto con uno o más transportadores terapéuticamente inertes.

35 Tal como se ha mencionado anteriormente, la utilización de compuestos de fórmula (I) para la preparación de medicamentos útiles en la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas es también un objeto de la presente invención.

40 La dosificación puede variar dentro de amplios límites y deberá, por supuesto, ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. En general, la dosificación efectiva para la administración oral o parenteral está entre 0,01-20 mg/kg/día, con una dosificación preferible para todas las indicaciones descritas de 0,1-10 mg/kg/día. La dosificación diaria para una persona adulta que pesa 70 kg, de acuerdo con lo anterior está entre 0,7-1400 mg por día, preferiblemente entre 7 y 700 mg por día.

45 Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención:

Ejemplo I

Los comprimidos de la siguiente composición se producen de forma convencional:

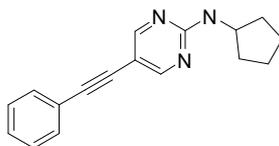
50 mg/comprimido

Ingrediente activo	100
Lactosa en polvo	95
Almidón de maíz blanco	35
55 Polivinilpirrolidona	8
carboximetilalmidón sódico	10
Estearato magnésico	2
Peso de comprimido	<u>250</u>

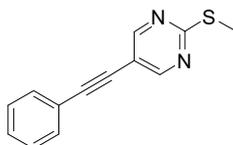
60 Sección experimental:

Ejemplo 1

Ciclopentil-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina



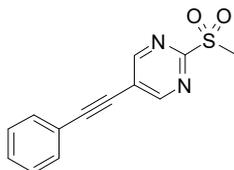
Paso 1: 2-Metilsulfanil-5-feniletinil-pirimidina



5 Se disolvió dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) (120 mg, 0,16 mmol) en 50 ml de THF y se añadieron 5-bromo-2-metilsulfanil-pirimidina (840 mg, 4,1 mmol) y fenilacetileno (410 μ l, 4,1 mmol) a temperatura ambiente. Se añadieron trietilamina (1,36 ml, 12,3 mmol), trifenilfosfina (28 mg, 0,12 mmol) y yoduro de cobre (I) (19 mg, 0,08 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas a 65°C. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo una vez con solución saturada de NaHCO₃ y tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y evaporaron hasta la sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (heptano:acetato de etilo 100:0 -> 50:50). El compuesto deseado se obtuvo como un sólido amarillo claro (400 mg, 44%), EM: m/e = 227,3 (M+H⁺).

Paso 2: 2-Metanosulfonyl-5-feniletinil-pirimidina

15



20 Se disolvió 2-metilsulfanil-5-feniletinil-pirimidina (360 mg, 1,60 mmol) en 20 ml de diclorometano y se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (870 mg, 3,50 mmol) en varias porciones a 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (diclorometano). El compuesto deseado se obtuvo como un sólido blanco (400 mg, 97%), EM: m/e = 259,2 (M+H⁺).

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

25

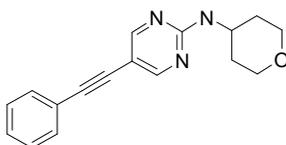
2-Metanosulfonyl-5-feniletinil-pirimidina (100 mg, 3,11 mmol), ciclopentilamina (80 μ l, 6,22 mmol) y Et₃N (110 μ l, 6,22 mmol) se suspendieron en 1 ml de THF y se agitaron durante 1 hora a 65°C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida mediante la carga directa del material bruto en una columna de gel de sílice y eluyendo con (heptano:acetato de etilo 100:0 -> 0:100). El compuesto deseado se obtuvo como un sólido blanco (85 mg, 83%), EM: m/e = 264,2 (M+H⁺).

30

Ejemplo 2

35

(5-Feniletinil-pirimidin-2-il)-(tetrahidro-pirano-4-il)-amina

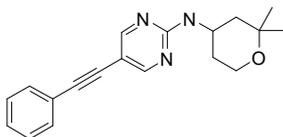


El compuesto del título, EM: m/e = 280,3 (M+H⁺), puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 1, paso 3 a partir de 2-metanosulfonyl-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 1, paso 2) y tetrahidro-pirano-4-ilamina.

40

Ejemplo 3

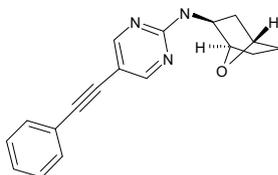
rac-(2,2-Dimetil-tetrahidro-pirano-4-il)-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina



5 El compuesto del título, EM: $m/e = 308,2 (M+H^+)$, puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 1, paso 3 a partir de 2-metanosulfonyl-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 1, paso 2) y rac-2,2-dimetil-tetrahidro-pirano-4-ilamina.

10 Ejemplo 4

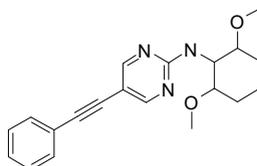
rac-7-Oxa-biciclo [2,2,1]hept-2-il-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina



15 El compuesto del título, EM: $m/e = 292,1 (M+H^+)$, puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 1, paso 3 a partir de 2-metanosulfonyl-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 1, paso 2) y rac-(7-oxa-biciclo [2,2,1]hept-2-il)amina (puede prepararse de acuerdo con la bibliografía descrita en la patente PE 1958666).

20 Ejemplo 5

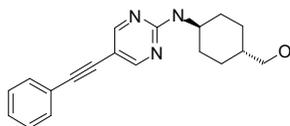
Mezcla isomérica de (2,6-dimetoxi-ciclohexil)-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina



25 El compuesto del título, EM: $m/e = 338,4 (M+H^+)$, puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 1, paso 3 a partir de 2-metanosulfonyl-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 1, paso 2) y una mezcla isomérica de 2,6-dimetoxi-ciclohexilamina.

Ejemplo 6

30 trans-[4-(5-Feniletinil-pirimidin-2-ilamino)-ciclohexil]-metanol



Paso 1: trans-4-(5-Feniletinil-pirimidin-2-ilamino)-ciclohexanocarboxilato de metilo

35 El compuesto del título, EM: $m/e = 336,4 (M+H^+)$, puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 1, paso 3 a partir de 2-metanosulfonyl-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 1, paso 2) y clorhidrato de trans-4-amino-ciclohexilcarboxilato de metilo.

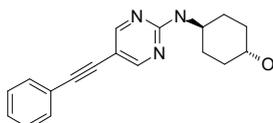
Paso 2: trans-[4-(5-feniletinil-pirimidin-2-ilamino)-ciclohexil]-metanol

40 A una suspensión de $LiAlH_4$ (17 mg, 0,44 mmol) en 10 ml de THF se le añadió a 0-5°C durante 15 min una solución

de trans-4-(5-feniletinil-pirimidin-2-ilamino)-ciclohexanocarboxilato de metilo (40 mg, 0,12 mmol) en 5 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0-5°C. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera a la mezcla de reacción que se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (heptano:acetato de etilo 2:1). El compuesto deseado se obtuvo como un sólido amarillo claro (29 mg, 81%), EM: m/e = 308,5 (M+H⁺).

Ejemplo 7

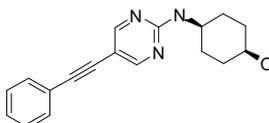
10 trans-4-(5-Feniletinil-pirimidin-2-ilamino)-ciclohexanol



15 El compuesto del título, EM: m/e = 294,3 (M+H⁺), puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 1, paso 3 a partir de 2-metanosulfonyl-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 1, paso 2) y clorhidrato de trans-4-aminociclohexanol.

Ejemplo 8

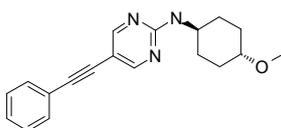
20 cis-4-(5-feniletinil-pirimidin-2-ilamino)-ciclohexanol



25 El compuesto del título, EM: m/e = 294,2 (M+H⁺), puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 1, paso 3 a partir de 2-metanosulfonyl-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 1, paso 2) y clorhidrato de cis-4-aminociclohexanol.

Ejemplo 9

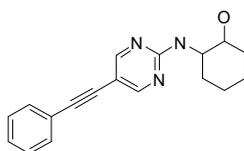
trans-(4-Metoxi-ciclohexil)-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina



30 El compuesto del título, EM: m/e = 308,5 (M+H⁺), puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 1, paso 3 a partir de 2-metanosulfonyl-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 1, paso 2) y clorhidrato de trans-4-metoxiciclohexanamina.

35 Ejemplo 10

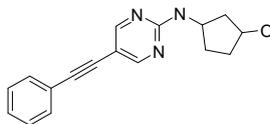
Mezcla cis y trans de 2-(5-feniletinil-pirimidin-2-ilamino)-ciclohexanol



40 El compuesto del título, EM: m/e = 294,3 (M+H⁺), puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 1, paso 3 a partir de 2-metanosulfonyl-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 1, paso 2) y una mezcla cis y trans de 2-aminociclohexanol.

Ejemplo 11

Mezcla cis y trans de 3-(5-feniletinil-pirimidin-2-ilamino)-ciclopentanol

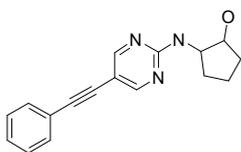


- 5 El compuesto del título, EM: $m/e = 280,3 (M+H^+)$, puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 1, paso 3 a partir de 2-metanosulfonil-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 1, paso 2) y una mezcla cis y trans de 3-aminociclopentanol.

Ejemplo 12

10

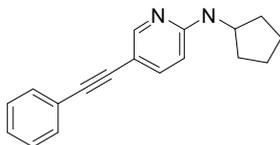
Mezcla cis y trans de 2-(5-feniletinil-pirimidin-2-ilamino)-ciclopentanol



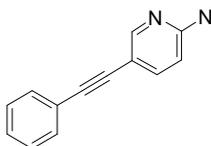
- 15 El compuesto del título, EM: $m/e = 280,3 (M+H^+)$, puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 1, paso 3 a partir de 2-metanosulfonil-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 1, paso 2) y a mezcla cis y trans de 2-aminociclopentanol.

Ejemplo 13

20 Ciclopentil-(5-feniletinil-piridin-2-il)-amina



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



- 25 Se disolvió dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) (320 mg, 0,45 mmol) en 50 ml de THF y se añadieron 2-amino-5-yodopiridina (2,0 g, 9,1 mmol) y fenilacetileno (2,0 ml, 18,2 mmol) a temperatura ambiente. Se añadieron Et_3N (3,8 ml, 27,3 mmol), trifenilfosfina (72 mg, 0,27 mmol) y yoduro de cobre (I) (52 mg, 0,27 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a $65^\circ C$. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo una vez con una solución saturada de $NaHCO_3$ y tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y evaporaron hasta la sequedad. El producto bruto se suspendió en 5 ml de diclorometano, se agitó durante 15 minutos y se filtró. Los cristales se lavaron con un volumen pequeño de diclorometano y se secaron durante 1 hora a $50^\circ C$ y $< 20\text{mbar}$. El compuesto deseado se obtuvo como un sólido amarillo claro (1,1 g, 63%), EM: $m/e = 195,3 (M+H^+)$.

35

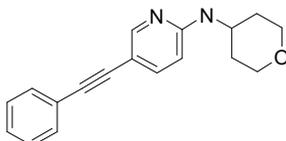
Paso 2: Ciclopentil-(5-feniletinil-piridin-2-il)-amina

- 40 5-Feniletinil-piridin-2-ilamina (100 mg, 0,515 mmol), ciclopentanona (77 mg, 0,927 mmol) y 2-picolin borano (85 mg, 0,927 mmol) se disolvieron en 5,5 ml de MeOH:AcOH (10:1 v/v) y se agitó durante 48 horas a $40^\circ C$. Se evaporó MeOH entonces y el residuo se acidificó hasta pH 1 con 6 ml de HCl al 10%. La suspensión blanca resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla se extrajo con diclorometano y salmuera. El pH de la fase acuosa se ajustó a 12 mediante la adición de NaOH conc. y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se

secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (heptano / acetato de etilo gradiente 100:0 -> 50:50). El compuesto deseado se obtuvo como un sólido amarillo claro (70 mg, 53%), EM: m/e = 263,3 (M+H⁺).

5 Ejemplo 14

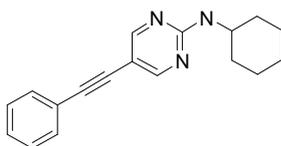
(5-Feniletinil-piridin-2-il)-(tetrahidro-pirano-4-il)-amina



10 El compuesto del título, EM: m/e = 279,3 (M+H⁺), puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 13, paso 2 a partir de 5-feniletinil-piridin-2-ilamina (ejemplo 13, paso 1) y tetrahidro-4H-pirano-4-ona.

Ejemplo 15

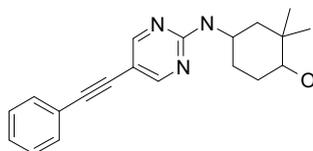
15 Ciclohexil-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina



20 El compuesto del título, sólido blanco, EM: m/e = 278,2 (M+H⁺), puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 1, paso 3 a partir de 2-metanosulfonil-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 1, paso 2) y ciclohexanamina.

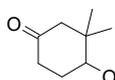
Ejemplo 16

2,2-Dimetil-4-(5-feniletinil-pirimidin-2-ilamino)-ciclohexanol



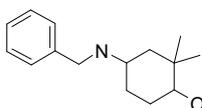
25

Paso 1: 4-Hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexanona



30 El compuesto del título puede prepararse de acuerdo con el ejemplo 7 en la bibliografía Journal of Medicinal Chemistry, 2006, Vol. 49, No. 11.

Paso 2: 4-Bencilamino-2,2-dimetil-ciclohexanol

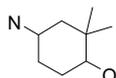


35 Se disolvió (0,43 g, 3,0 mmol) de 4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexanona (ejemplo 16, paso 1) en diclorometano (15 ml) y la mezcla se enfrió a 0-5°C. Se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (640 mg, 3,0 mmol, 1,0 equiv.), bencilamina (400 µl, 3,63 mmol, 1,2 equiv.) y ácido acético (173 µl, 3,0 mmol, 1,0 equiv.) a 0°C. La mezcla se agitó durante 3

horas a 0-5°C.

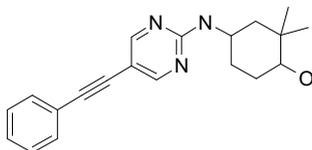
La mezcla de reacción se trató con solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo dos veces con un volumen pequeño de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se cargaron directamente en la columna de gel de sílice y el material bruto se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (20 g, gradiente de metanol/diclorometano, 0:100 a 10:90). El diast. deseado rac 4-bencilamino-2,2-dimetil-ciclohexanol (420 mg, 60% rendimiento) se obtuvo como un semisólido incoloro, EM: m/e = 234,2 (M+H⁺).

Paso 3: 4-Amino-2,2-dimetil-ciclohexanol



El compuesto del título, un aceite incoloro, EM: m/e = 144,1 (M+H⁺), puede prepararse a partir de 4-bencilamino-2,2-dimetil-ciclohexanol (ejemplo 16, paso 2) mediante la hidrogenación durante 16 horas a temperatura ambiente utilizando Pd/C (10%) en acetato de etilo.

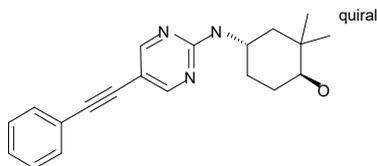
Paso 4: 2,2-Dimetil-4-(5-feniletinil-pirimidin-2-ilamino)-ciclohexanol



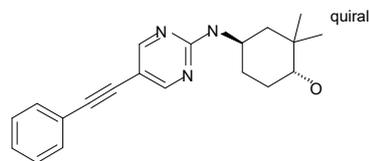
El compuesto del título, sólido amarillo, EM: m/e = 322,2 (M+H⁺), puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 1, paso 3 a partir de 2-metanosulfonyl-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 1, paso 2) y diast. rac 4-amino-2,2-dimetil-ciclohexanol (ejemplo 16, paso 3).

Ejemplo 17

(1S,4S o 1R,4R)-2,2-Dimetil-4-(5-feniletinil-pirimidin-2-ilamino)-ciclohexanol



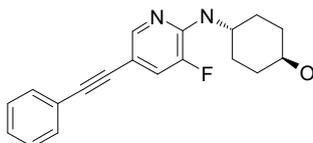
o



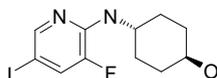
El compuesto del título, sólido blanco, EM: m/e = 322,2 (M+H⁺), puede prepararse mediante la separación de 2,2-dia. rac dimetil-4-(5-feniletinil-pirimidin-2-ilamino)-ciclohexanol (ejemplo 16) utilizando una columna quirale (chiralpak AD con heptano:isopropanol 80:20 como solvente).

Ejemplo 18

trans-4-(3-Fluoro-5-feniletinil-piridin-2-ilamino)-ciclohexanol

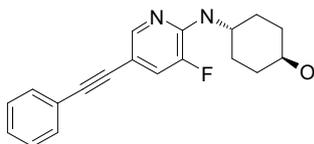


Paso 1: trans-4-(3-Fluoro-5-yodo-piridin-2-ilamino)-ciclohexanol



2,3-Difluoro-5-yodopiridina (300 mg, 1,24 mmol) se disolvió en dioxano (3 ml) y se añadieron clorhidrato de trans-4-aminociclohexanol (227 mg, 1,49 mmol, 1,2 equiv.) y Cs₂CO₃ (1,01 g, 3,11 mmol, 2,5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas a 100°C. La mezcla de reacción se evaporó y se trató con solución sat. NaHCO₃ y se extrajo dos veces con un volumen pequeño de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se cargaron directamente en una columna de gel de sílice y el material bruto se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (20 g, acetato de etilo/ de heptano, gradiente 0:100 a 0:100). El trans-4-(3-fluoro-5-yodopiridin-2-ilamino)ciclohexanol deseado (65 mg, 16% rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco, EM: m/e = 337,1 (M+H⁺).

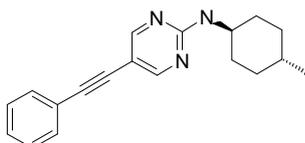
Paso 2: trans-4-(3-Fluoro-5-feniletinil-piridin-2-ilamino)-ciclohexanol



El compuesto del título, sólido amarillo, EM: m/e = 311,2 (M+H⁺), puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 1, paso 1 a partir de trans-4-(3-fluoro-5-yodopiridin-2-ilamino)ciclohexanol (ejemplo 18, paso 1) y fenilacetileno.

Ejemplo 19

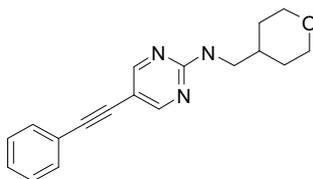
trans-(4-Metil-ciclohexil)-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina



El compuesto del título, sólido blanco, EM: m/e = 292,2 (M+H⁺), puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 1, paso 3 a partir de 2-metanosulfonil-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 1, paso 2) y 4-metil-ciclohexilamina.

Ejemplo 20

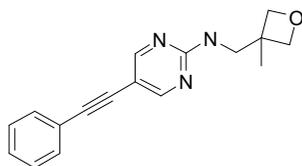
(5-Feniletinil-pirimidin-2-il)-(tetrahidro-pirano-4-ilmetil)-amina



El compuesto del título, sólido blanco, EM: m/e = 294,2 (M+H⁺), puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 1, paso 3 a partir de 2-metanosulfonil-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 1, paso 2) y (tetrahidro-2H-pirano-4-il)metanamina.

Ejemplo 21

(3-Metil-oxetan-3-ilmetil)-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina

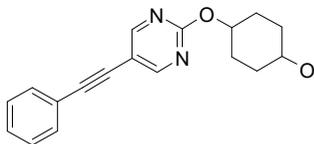


El compuesto del título, sólido blanco, EM: m/e = 280,2 (M+H⁺), puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 1, paso 3 a partir de 2-metanosulfonil-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 1, paso 2) y (3-metiloxetan-3-il)metanamina.

Ejemplo 22

rac-4-(5-Feniletinil-pirimidin-2-iloxi)-ciclohexanol

5

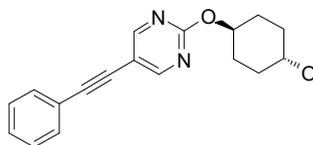


El compuesto del título, sólido amarillo, EM: $m/e = 295,3 (M+H^+)$, puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 1, paso 3 a partir de 2-metanosulfonyl-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 1, paso 2) y ciclohexano-1,4-diol utilizando Cs_2CO_3 como base y dioxano como solvente durante 16 horas a $100^\circ C$.

10

Ejemplo 23

trans-4-(5-Feniletinil-pirimidin-2-iloxi)-ciclohexanol



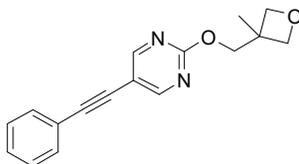
15

El compuesto del título, sólido amarillo, EM: $m/e = 295,1 (M+H^+)$, puede prepararse mediante la separación de rac-4-(5-feniletinil-pirimidin-2-iloxi)-ciclohexanol (ejemplo 22) utilizando una columna quiral (chiralpak AD con heptano:isopropanol 82:18 como solvente).

20

Ejemplo 24

2-(3-Metil-oxetan-3-ilmetoxi)-5-feniletinil-pirimidina



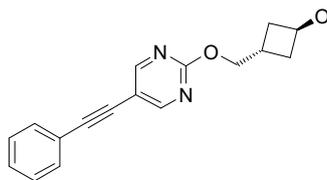
25

El compuesto del título, sólido amarillo, EM: $m/e = 281,1 (M+H^+)$, puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 1, paso 3 a partir de 2-metanosulfonyl-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 1, paso 2) y (3-metil-oxetan-3-il)-metanol mediante el uso de Cs_2CO_3 como base y dioxano como solvente durante 16 horas a $100^\circ C$.

Ejemplo 25

30

trans-3-(5-Feniletinil-pirimidin-2-iloximetil)-ciclobutanol

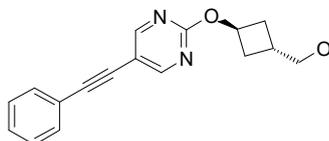


35

El compuesto del título, sólido amarillo, EM: $m/e = 281,1 (M+H^+)$, puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 1, paso 3 a partir de 2-metanosulfonyl-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 1, paso 2) y 3-(hidroximetil)ciclobutanol mediante el uso de Cs_2CO_3 como base y dioxano como solvente durante 16 horas a $100^\circ C$ y mediante la separación de la mezcla de isómeros recibidos utilizando una columna quiral (Lux2 Celulosa con heptano:isopropanol 85:15 como solvente).

Ejemplo 26

trans-[3-(5-Feniletinil-pirimidin-2-iloxi)-ciclobutil]-metanol



5

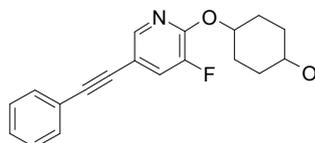
El compuesto del título, sólido amarillo, EM: $m/e = 281,1 (M+H^+)$, puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 1, paso 3 a partir de 2-metanosulfonil-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 1, paso 2) y 3-(hidroximetil)ciclobutanol mediante el uso de Cs_2CO_3 como base y dioxano como solvente durante 16 horas a $100^\circ C$ y mediante la separación de la mezcla de isómeros recibidos utilizando una columna quiral (Lux2 Celulosa con heptano:isopropanol 85:15 como solvente).

10

Ejemplo 27

rac-4-(3-Fluoro-5-feniletinil-piridin-2-iloxi)-ciclohexanol

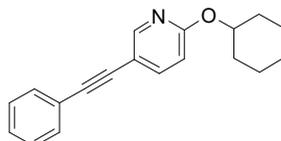
15



El compuesto del título, aceite amarillo, EM: $m/e = 312,1 (M+H^+)$, puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 18 a partir de 2,3-difluoro-5-yodopiridina, ciclohexano-1,4-diol y fenilacetileno.

20 Ejemplo 28

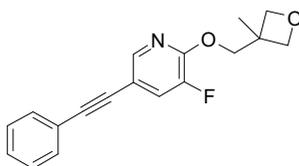
2-Ciclohexiloxi-5-feniletinil-piridina



25 El compuesto del título, aceite marrón, EM: $m/e = 278,1 (M+H^+)$, puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 18, paso 2 a partir de 2-(ciclohexiloxi)-5-yodopiridina y fenilacetileno.

Ejemplo 29

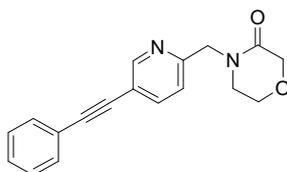
30 3-Fluoro-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-5-feniletinil-piridina



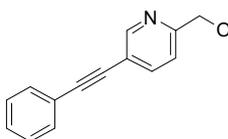
35 El compuesto del título, sólido amarillo, EM: $m/e = 298,3 (M+H^+)$, puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 18 a partir de 2,3-difluoro-5-yodopiridina, (3-metiloxetan-3-il)metanol y fenilacetileno.

Ejemplo 30

4-(5-Feniletinil-piridin-2-ilmetil)-morfolin-3-ona



Paso 1: (5-Feniletinil-piridin-2-il)-metanol



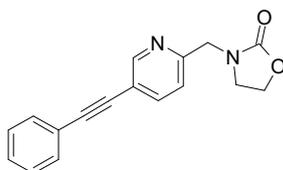
- 5 El compuesto del título, sólido marrón claro, EM: $m/e = 210,2 (M+H^+)$, puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 1, paso 1 a partir de (5-bromopiridin-2-il)metanol y fenilacetileno.

Paso 2: 4-(5-Feniletinil-piridin-2-ilmetil)-morfolin-3-ona

- 10 (0,20 g, 0,96 mmol) (5-Feniletinil-piridin-2-il)-metanol (ejemplo 31, paso 1) se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadieron cloruro de metanosulfonilo (75 μ l, 0,96 mmol, 1,0 equiv.) y trietilamina (270 μ l, 1,91 mmol, 2 equiv.) a 0-5°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó, se disolvió en 2 ml de DMF y se añadió a una suspensión de morfolin-3-ona (97 mg, 0,96 mmol, 1,0 equiv.) tratada previamente con hidruro sódico (60%) (69 mg, 1,43 mmol, 1,5 equiv.) en 2 ml de DMF. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con solución sat. de NaHCO_3 y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se extrajeron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron hasta la sequedad. El material bruto se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (20 g, acetato de etilo/ de heptano, gradiente 0:100 hasta 0:100). La 4-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-morfolin-3-ona deseada (150 mg, 54% rendimiento) se obtuvo como un sólido marrón claro, EM: $m/e = 293,1 (M+H^+)$.

20 Ejemplo 31

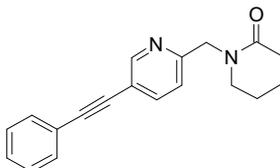
3-(5-Feniletinil-piridin-2-ilmetil)-oxazolidin-2-ona



- 25 El compuesto del título, sólido blanco, EM: $m/e = 279,2 (M+H^+)$, puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 31, paso 2 a partir de (5-feniletinil-piridin-2-il)-metanol (ejemplo 31, paso 1) y oxazolidin-2-ona.

30 Ejemplo 32

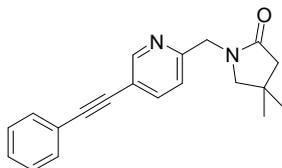
1-(5-Feniletinil-piridin-2-ilmetil)-piperidin-2-ona



- 35 El compuesto del título, aceite marrón, EM: $m/e = 291,2 (M+H^+)$, puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 31, paso 2 a partir de (5-feniletinil-piridin-2-il)-metanol (ejemplo 31, paso 1) y piperidin-2-ona.

Ejemplo 33

4,4-Dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona

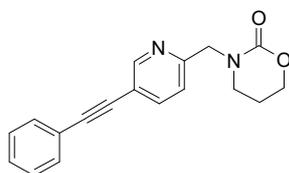


El compuesto del título, aceite marrón claro, EM: $m/e = 305,2 (M+H^+)$, puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 31, paso 2 a partir de (5-feniletinil-piridin-2-il)-metanol (ejemplo 31, paso 1) y 4,4-dimetilpirrolidin-2-ona.

5

Ejemplo 34

3-(5-Feniletinil-piridin-2-ilmetil)-[1,3]oxazinan-2-ona

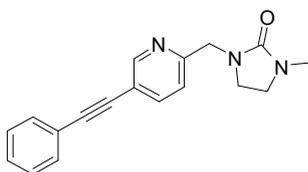


10

El compuesto del título, sólido marrón claro, EM: $m/e = 293,1 (M+H^+)$, puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 31, paso 2 a partir de (5-feniletinil-piridin-2-il)-metanol (ejemplo 31, paso 1) y 1,3-oxazinan-2-ona.

15 Ejemplo 35

1-Metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-imidazolidin-2-ona

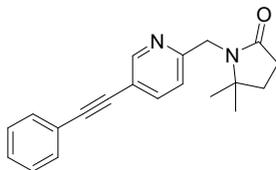


20 El compuesto del título, sólido marrón claro, EM: $m/e = 293,1 (M+H^+)$, puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 31, paso 2 a partir de (5-feniletinil-piridin-2-il)-metanol (ejemplo 31, paso 1) y 1-metilimidazolidin-2-ona.

Ejemplo 36

25

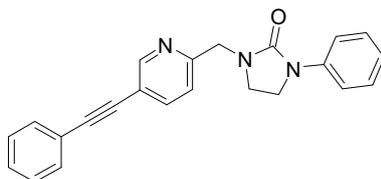
5,5-Dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona



30 El compuesto del título, aceite amarillo claro, EM: $m/e = 305,2 (M+H^+)$, puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 31, paso 2 a partir de (5-feniletinil-piridin-2-il)-metanol (ejemplo 31, paso 1) y 5,5-dimetilpirrolidin-2-ona.

Ejemplo 37

35 1-Fenil-3-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-imidazolidin-2-ona

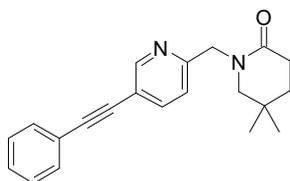


El compuesto del título, sólido amarillo claro, EM: $m/e = 354,3 (M+H^+)$, puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 31, paso 2 a partir de (5-feniletinil-piridin-2-il)-metanol (ejemplo 31, paso 1) y 1-fenil-imidazolidin-2-ona.

5

Ejemplo 38

5,5-Dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-piperidin-2-ona



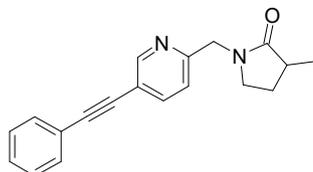
10

El compuesto del título, aceite amarillo, EM: $m/e = 319,2 (M+H^+)$, puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 31, paso 2 a partir de (5-feniletinil-piridin-2-il)-metanol (ejemplo 31, paso 1) y 5,5-dimetil-piperidin-2-ona.

15

Ejemplo 39

rac-3-Metil-1-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona



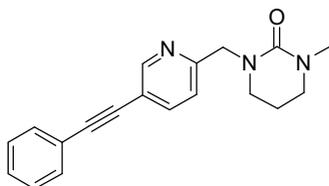
20

El compuesto del título, aceite amarillo claro, EM: $m/e = 291,1 (M+H^+)$, puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 31, paso 2 a partir de (5-feniletinil-piridin-2-il)-metanol (ejemplo 31, paso 1) y rac-3-metil-pirrolidin-2-ona.

Ejemplo 40

25

1-Metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-tetrahidro-pirimidin-2-ona



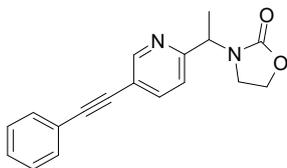
30

El compuesto del título, aceite amarillo claro, EM: $m/e = 306,2 (M+H^+)$, puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 31, paso 2 a partir de (5-feniletinil-piridin-2-il)-metanol (ejemplo 31, paso 1) y 1-metil-tetrahidro-pirimidin-2-ona.

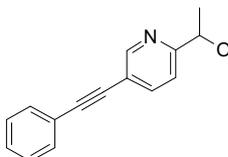
Ejemplo 41

35

rac-3-[1-(5-Feniletinil-piridin-2-il)-etil]-oxazolidin-2-ona

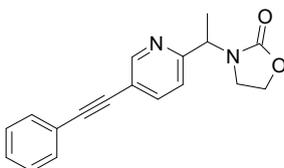


Paso 1: rac-1-(5-Feniletinil-piridin-2-il)-etanol



- 5 El compuesto del título, sólido marrón, EM: $m/e = 224,2 (M+H^+)$, puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 31, paso 1 a partir de rac-1-(5-bromopiridin-2-il)etanol y fenilacetileno.

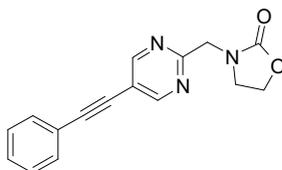
Paso 2: rac-3-[1-(5-Feniletinil-piridin-2-il)-etil]-oxazolidin-2-ona



- 10 El compuesto del título, sólido blanco, EM: $m/e = 293,1 (M+H^+)$, puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 31, paso 2 a partir de rac-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-etanol (ejemplo 42, paso 1) y oxazolidin-2-ona.

Ejemplo 42

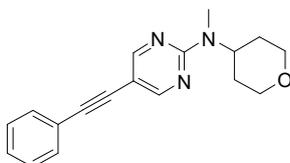
- 15 3-(5-Feniletinil-pirimidin-2-ilmetil)-oxazolidin-2-ona



- 20 El compuesto del título, sólido blanco, EM: $m/e = 280,2 (M+H^+)$, puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 31, paso 1 y paso 2 a partir de (5-bromo-pirimidin-2-il)-metanol (Synlett (2008), (4), 543-546), fenilacetileno y oxazolidin-2-ona.

Ejemplo 43

- 25 Metil-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-(tetrahidro-pirano-4-il)-amina

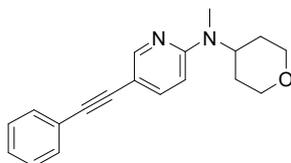


- 30 (12 mg, 43 μmol) (5-Feniletinil-pirimidin-2-il)-(tetrahidro-pirano-4-il)-amina (ejemplo 2) se disolvió en DMF (0,2 ml) e hidruro sódico (60%) (2 mg, 52 μmol , 1,2 equiv.) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente y se añadió yodometano (3 μl , 52 μmol , 1,2 equiv.). La mezcla se agitó durante 1 hora a 40°C.

5 La mezcla de reacción se trató con solución sat. de NaHCO_3 y se extrajo dos veces con un volumen pequeño de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se cargaron directamente a una columna de gel de sílice y el material bruto se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (20 g, EtOAc/ de heptano, gradiente 0:100 hasta 60:40). La metil-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-(tetrahidro-pirano-4-il)-amina deseada (7,4 mg, 59% rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro, EM: $m/e = 294,2$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 44

10 3-(5-Feniletinil-piridin-2-ilmetil)-oxazolidin-2-ona

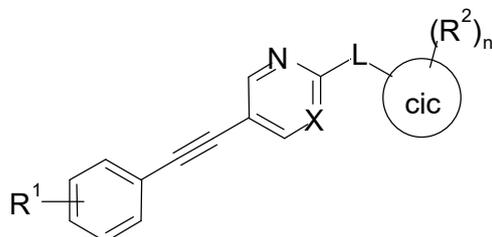


El compuesto del título, aceite incoloro, EM: $m/e = 293,2$ ($\text{M}+\text{H}^+$), puede prepararse de acuerdo con el método general del ejemplo 44 a partir de (5-feniletinil-pirimidin-2-il)-(tetrahidro-pirano-4-il)-amina (ejemplo 14).

15

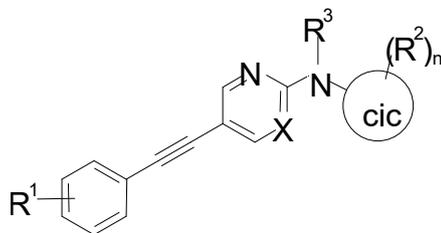
REIVINDICACIONES

1. Derivados de feniletinilo de fórmula I



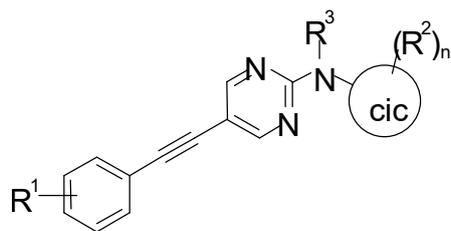
- 5 en los que
- R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo- C_{1-4} o alquilo- C_{1-4} sustituido por halógeno;
 R^2 es hidrógeno, alquilo- C_{1-4} , =O, alcoxi- C_{1-4} , fenilo, hidroxilo o alquilo- C_{1-4} sustituido por hidroxilo;
 10 X es N, CF o CH;
 L es $-NR^3$, $-NHC(R^3)_2$, $-O-$, $-OC(R^3)_2$, $-CR^4R^4$;
 R^3 es hidrógeno o alquilo- C_{1-4} ;
 R^4/R^4 son independientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo- C_{1-4} ;
 15 cic es cicloalquilo o heterocicloalquilo, seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropiran-2, 3 o 4-ilo, oxetan-3-ilo, oxazolidinilo, pirrolidinilo, 1,3-oxazinanilo, tetrahidromirimidilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, o es un bicyclo no aromático seleccionado de entre 7-oxa-bicyclo [2.2,1]hept-1-ilo o bicyclo [2.2,1]hept-1-ilo;
 n es 1, 2 o 3;
- 20 o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero de la misma.

2. Compuestos de fórmula IA de acuerdo con la reivindicación 1



- 25 en los que
- R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo- C_{1-4} o alquilo- C_{1-4} sustituido por halógeno;
 R^2 es hidrógeno, alquilo- C_{1-4} , =O, alcoxi- C_{1-4} , fenilo, hidroxilo o alquilo- C_{1-4} sustituido por hidroxilo;
 30 X es N, CF o CH;
 R^3 es hidrógeno o alquilo- C_{1-4} ;
 cic es cicloalquilo- C_{3-7} o heterocicloalquilo, seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropiran-2, 3 o 4-ilo, oxetan-3-ilo, oxazolidinilo, pirrolidinilo, 1,3-oxazinanilo, tetrahidromirimidilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, o es un bicyclo no aromático seleccionado de entre 7-oxa-bicyclo [2.2,1]hept-1-ilo o bicyclo [2.2,1]hept-1-ilo;
 35 n es 1, 2 o 3;
- 40 o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero de la misma.

3. Compuestos de fórmula IA-1 de acuerdo con la reivindicación 1



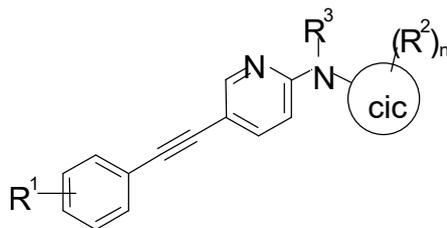
IA-1

en los que

- 5 R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁₋₄ o alquilo-C₁₋₄ sustituido por halógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo-C₁₋₄, =O, alcoxi-C₁₋₄, fenilo, hidroxilo o alquilo-C₁₋₄ sustituido por hidroxilo;
 R³ es hidrógeno o alquilo-C₁₋₄;
 cic es cicloalquilo-C₃₋₇ o heterocicloalquilo, seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropiran-2, 3 o 4-ilo, oxetan-3-ilo, oxazolidinilo, pirrolidinilo, 1,3-oxazinanilo, tetrahidromirimidilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, o es un bicyclo no aromático seleccionado de entre 7-oxa-bicyclo [2.2,1]hept-1-ilo o bicyclo [2.2,1]hept-1-ilo;
 10 n es 1, 2 o 3;

15 o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero de la misma.

4. Los compuestos de fórmula IA-2 de acuerdo con la reivindicación 1,



IA-2

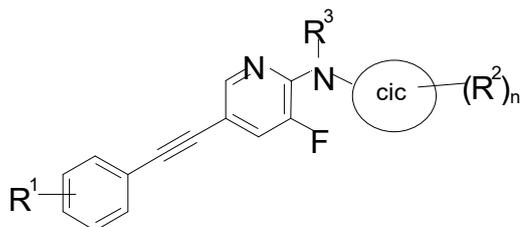
20

en los que

- 25 R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁₋₄ o alquilo-C₁₋₄ sustituido por halógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo-C₁₋₄, =O, alcoxi-C₁₋₄, fenilo, hidroxilo o alquilo-C₁₋₄ sustituido por hidroxilo;
 R³ es hidrógeno o alquilo-C₁₋₄;
 cic es cicloalquilo-C₃₋₇ o heterocicloalquilo, seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropiran-2, 3 o 4-ilo, oxetan-3-ilo, oxazolidinilo, pirrolidinilo, 1,3-oxazinanilo, tetrahidromirimidilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, o es un bicyclo no aromático seleccionado de entre 7-oxa-bicyclo [2.2,1]hept-1-ilo o bicyclo [2.2,1]hept-1-ilo;
 30 n es 1, 2 o 3;

o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero de la misma.

35 5. Compuestos de fórmula IA-3 de acuerdo con la reivindicación 1



IA-3

en los que

- 40 R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁₋₄ o alquilo-C₁₋₄ sustituido por halógeno;

R² es hidrógeno, alquilo-C₁₋₄, =O, alcoxi-C₁₋₄, fenilo, hidroxilo o alquilo-C₁₋₄ sustituido por hidroxilo;

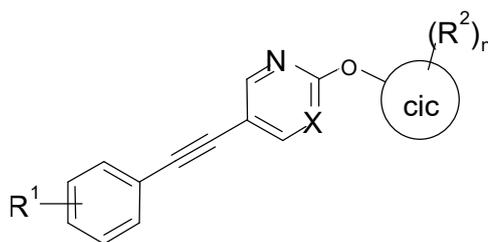
R³ es hidrógeno o alquilo-C₁₋₄;

cic es cicloalquilo-C₃₋₇ o heterocicloalquilo, seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropiran-2, 3 o 4-ilo, oxetan-3-ilo, oxazolidinilo, pirrolidinilo, 1,3-oxazinanilo, tetrahidromirimidilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, o es un biciclo no aromático seleccionado de entre 7-oxa-biciclo [2.2,1]hept-1-ilo o biciclo [2.2,1]hept-1-ilo;

n es 1, 2 o 3;

o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero de la misma.

6. Compuestos de fórmula IB de acuerdo con la reivindicación 1



IB

en los que

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁₋₄ o alquilo-C₁₋₄ sustituido por halógeno;

R² es hidrógeno, alquilo-C₁₋₄, =O, alcoxi-C₁₋₄, fenilo, hidroxilo o alquilo-C₁₋₄ sustituido por hidroxilo;

X es N, CF o CH;

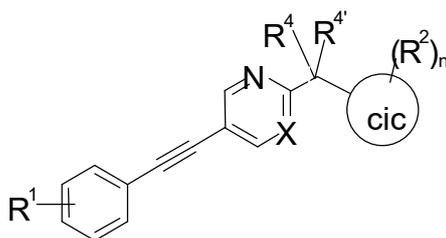
R³ es hidrógeno o alquilo-C₁₋₄;

cic es cicloalquilo-C₃₋₇ o heterocicloalquilo, seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropiran-2, 3 o 4-ilo, oxetan-3-ilo, oxazolidinilo, pirrolidinilo, 1,3-oxazinanilo, tetrahidromirimidilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, o es un biciclo no aromático seleccionado de entre 7-oxa-biciclo [2.2,1]hept-1-ilo o biciclo [2.2,1]hept-1-ilo;

n es 1, 2 o 3;

o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero de la misma.

7. Compuestos de fórmula IC de acuerdo con la reivindicación 1



IC

en los que

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁₋₄ o alquilo-C₁₋₄ sustituido por halógeno;

R² es hidrógeno, alquilo-C₁₋₄, =O, alcoxi-C₁₋₄, fenilo, hidroxilo o alquilo-C₁₋₄ sustituido por hidroxilo;

X es N, CF o CH;

R⁴/R^{4'} son independientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo-C₁₋₄;

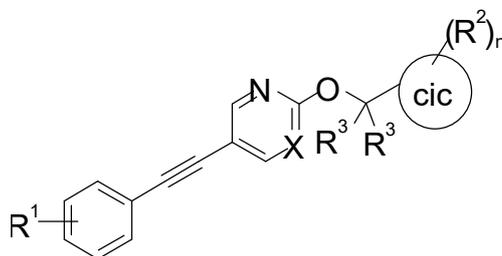
cic es cicloalquilo-C₃₋₇ o heterocicloalquilo, seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropiran-2, 3 o 4-ilo, oxetan-3-ilo, oxazolidinilo, pirrolidinilo, 1,3-oxazinanilo, tetrahidromirimidilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, o es un biciclo no aromático seleccionado de entre 7-oxa-biciclo [2.2,1]hept-1-ilo o biciclo [2.2,1]hept-1-ilo;

n es 1, 2 o 3;

o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente

y/o isómero óptico y/o estereoisómero de la misma.

8. Compuestos de fórmula ID de acuerdo con la reivindicación 1



5

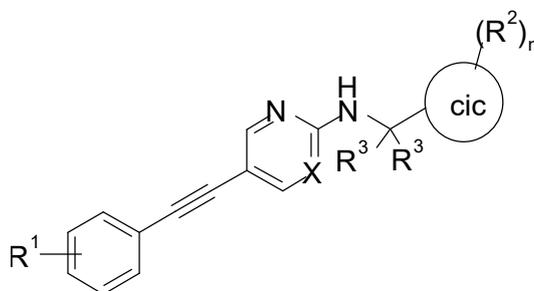
ID

en los que

- 10 R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁₋₄ o alquilo-C₁₋₄ sustituido por halógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo-C₁₋₄, =O, alcoxi-C₁₋₄, fenilo, hidroxilo o alquilo-C₁₋₄ sustituido por hidroxilo;
 X es N, CF o CH;
 R³ es hidrógeno o alquilo-C₁₋₄;
 15 cic es cicloalquilo-C₃₋₇ o heterocicloalquilo, seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropiran-2, 3 o 4-ilo, oxetan-3-ilo, oxazolidinilo, pirrolidinilo, 1,3-oxazinanilo, tetrahidromirimidilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, o es un biciclo no aromático seleccionado de entre 7-oxa-biciclo [2.2,1]hept-1-ilo o biciclo [2.2,1]hept-1-ilo;
 n es 1, 2 o 3;

20 o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero de la misma.

9. Compuestos de fórmula IE de acuerdo con la reivindicación 1



25

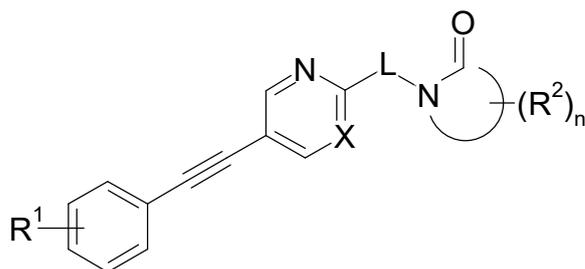
IE

en los que

- 30 R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁₋₄ o alquilo-C₁₋₄ sustituido por halógeno;
 R² es hidrógeno, alquilo-C₁₋₄, =O, alcoxi-C₁₋₄, fenilo, hidroxilo o alquilo-C₁₋₄ sustituido por hidroxilo;
 X es N, CF o CH;
 R³ es hidrógeno o alquilo-C₁₋₄;
 35 cic es cicloalquilo-C₃₋₇ o heterocicloalquilo, seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropiran-2, 3 o 4-ilo, oxetan-3-ilo, oxazolidinilo, pirrolidinilo, 1,3-oxazinanilo, tetrahidromirimidilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, o es un biciclo no aromático seleccionado de entre 7-oxa-biciclo [2.2,1]hept-1-ilo o biciclo [2.2,1]hept-1-ilo;
 n es 1, 2 o 3;

40 o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero de la misma.

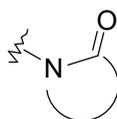
10. Compuestos de fórmula IF de acuerdo con la reivindicación 1



IF

en los que

- 5 R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo- C_{1-4} o alquilo- C_{1-4} sustituido por halógeno;
 R^2 es hidrógeno, alquilo- C_{1-4} , =O, alcoxi- C_{1-4} , fenilo, hidroxilo o alquilo- C_{1-4} sustituido por hidroxilo;
 X es N, CF o CH;
 L es $-NR^3-$, $-NHC(R^3)_2-$, $-O-$, $-OC(R^3)_2-$, $-CR^4R^4-$;



- 10 es un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, seleccionado de entre el grupo que consiste en morfolin-3-ona, oxazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, piperidin-2-ona, [1,3]oxazinan-2-ona, imidazolin-2-ona o pirimidin-2-ona;

15 n es 1, 2 o 3;

o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su enantiómero correspondiente y/o isómero óptico y/o estereoisómero de la misma.

- 20 11. Compuestos de fórmula IA-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 3, cuyos compuestos son ciclopentil-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina, (5-feniletinil-pirimidin-2-il)-(tetrahidro-pirano-4-il)-amina rac-(2,2-dimetil-tetrahidro-pirano-4-il)-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina, rac-7-oxa-biciclo[2,2,1]hept-2-il-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina, mezcla isomérica de (2,6-dimetoxi-ciclohexil)-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina, trans-[4-(5-feniletinil-pirimidin-2-ilamino)-ciclo-hexil]-metanol, trans-4-(5-feniletinil-pirimidin-2-ilamino)-ciclo-hexanol, mezcla cis y trans de 2-(5-feniletinil-pirimidin-2-ilamino)-ciclohexanol, mezcla cis y trans de 3-(5-feniletinil-pirimidin-2-ilamino)-ciclopentanol, mezcla cis y trans de 2-(5-feniletinil-pirimidin-2-ilamino)-ciclopentanol, ciclohexil-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina, 2,2-dimetil-4-(5-feniletinil-pirimidin-2-ilamino)-ciclohexanol o, (1S,4S o 1R,4R)-2,2-dimetil-4-(5-feniletinil-pirimi-din-2-ilamino)-ciclohexanol.

- 30 12. Compuestos de fórmula IA-2 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4, cuyos compuestos son

Otros compuestos preferibles a partir de este grupo son los compuestos de fórmula I para los que L es $-NR^3-$ y X es CH, abarcados por la fórmula IA-2, por ejemplo los siguientes compuestos: ciclopentil-(5-feniletinil-piridin-2-il)-amina o (5-feniletinil-piridin-2-il)-(tetrahidro-pirano-4-il)-amina.

- 35 13. Compuestos de fórmula IB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1or 6, cuyos compuestos son rac-4-(5-feniletinil-pirimidin-2-iloxi)-ciclohexanol, trans-4-(5-feniletinil-pirimidin-2-iloxi)-ciclohexanol o trans-[3-(5-feniletinil-pirimidin-2-iloxi)-ciclobutil]-metanol.

- 40 14. Compuestos de fórmula IC de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1or 7, cuyos compuestos son 3-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-oxazolidin-2-ona, 1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-imidazo-lidin-2-ona, 5,5-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-pirro-lidin-2-ona, 1-fenil-3-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-imidazo-lidin-2-ona o rac-3-[1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-etil]-oxazo-lidin-2-ona.

- 45 15. Compuestos de fórmula IC de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1or 7, cuyo compuesto es 3-(5-feniletinil-pirimidin-2-ilmetil)-oxazolidin-2-ona.

16. Compuestos de fórmula ID de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 8, cuyo compuesto es 2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-5-feniletinil-pirimidina.

- 50 17. Compuestos de fórmula IE de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 9, cuyos compuestos son (3-

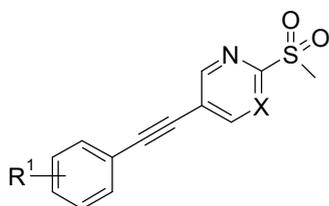
metil-oxetan-3-ilmetil)-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-amina o metil-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-(tetrahidro-pirano-4-il)-amina.

18. Compuestos de fórmula IE de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 9, cuyo compuesto es 3-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-oxazolidin-2-ona.

19. Compuestos de fórmula IF de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 10, cuyos compuestos son 4-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-morfolin-3-ona, 3-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-oxazolidin-2-ona, 1-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-piperidin-2-ona, 4,4-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona, 3-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-[1,3]oxazinan-2-ona, 1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-imidazo-lidin-2-ona, 5,5-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-pirro-lidin-2-ona, 1-fenil-3-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-imidazo-lidin-2-ona, 5,5-dimetil-1-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-pipe-ridin-2-ona, rac-3-metil-1-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-pirro-lidin-2-ona, 1-metil-3-(5-feniletinil-piridin-2-ilmetil)-tetra-hidro-pirimidin-2-ona, rac-3-[1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-etil]-oxazo-lidin-2-ona o 3-(5-feniletinil-pirimidin-2-ilmetil)-oxazolidin-2-ona.

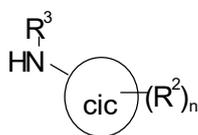
20. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I descrito en la reivindicación 1, que comprende las variantes

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



5

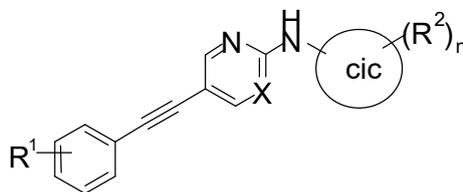
con una amina adecuada de fórmula



6

en presencia de una base, seleccionada de entre trietilamina, y un solvente, seleccionado de entre THF,

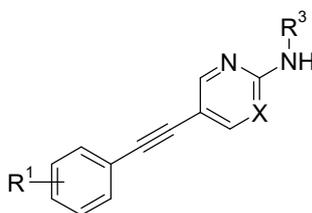
para formar un compuesto de fórmula



IA

en el que los sustituyentes se han descrito anteriormente, o

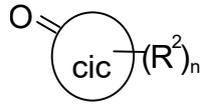
b) aminor reductivamente un compuesto de fórmula



8

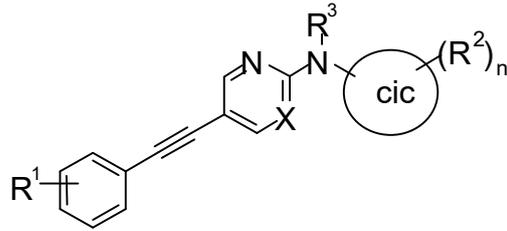
35

con un compuesto de fórmula



9

5 para formar un compuesto de fórmula

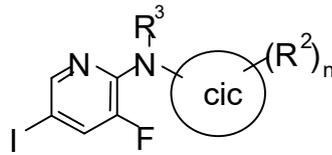


IA

en el que los sustituyentes se han descrito anteriormente, o

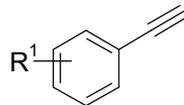
10

c) a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



11

15 con un compuesto amina adecuado de fórmula

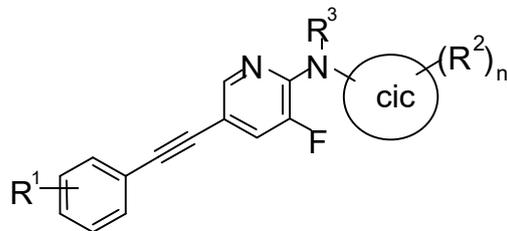


2

en presencia de bis-(tpp)-Pd(II)Cl₂, CuI y una base, seleccionada de entre trietilamina, y un solvente, seleccionado de entre THF,

20

para formar un compuesto de fórmula

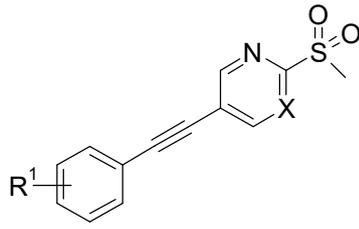


IA-3

25

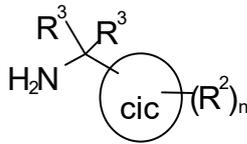
en el que los sustituyentes se han descrito anteriormente, o

d) a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



5

con una amina adecuada de fórmula

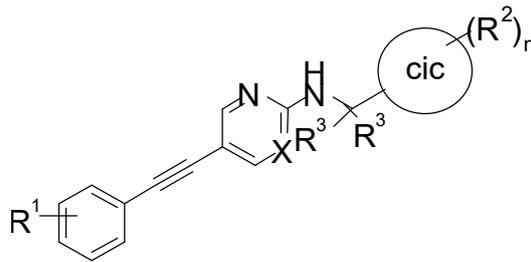


5

12

en presencia de una base, seleccionada de entre trietilamina, y un solvente, seleccionado de entre THF,
para formar un compuesto de fórmula

10

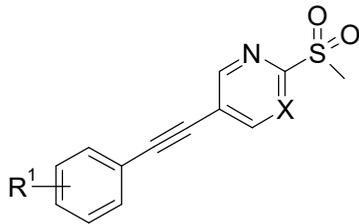


IE

en el que los sustituyentes se han descrito anteriormente, o

15

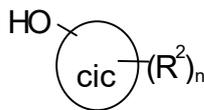
e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



5

con un compuesto adecuado de fórmula

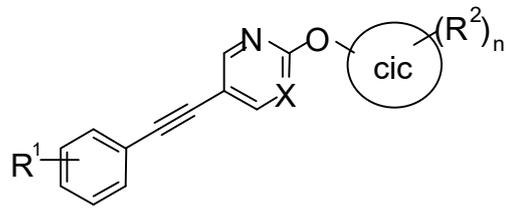
20



13

en presencia de CsCO₃ y dioxano

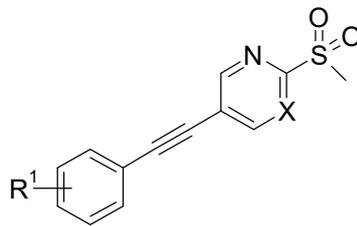
para formar un compuesto de fórmula



IB

5 en el que los sustituyentes se han descrito anteriormente, o

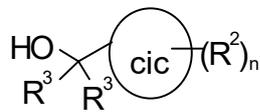
f) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



5

10

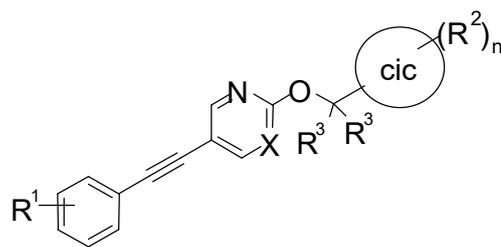
con un compuesto adecuado de fórmula



14

15 en presencia de una base, seleccionada de entre trietilamina, y un solvente, seleccionado de entre THF,

para formar un compuesto de fórmula

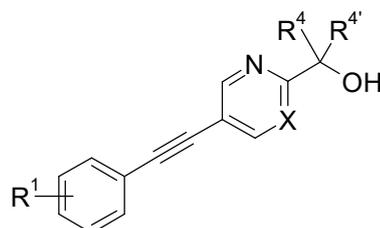


ID

20

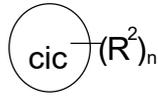
en el que los sustituyentes se han descrito anteriormente, o

g) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto adecuado de fórmula

16

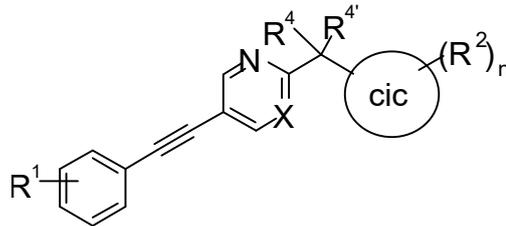


17

5

en presencia de MeSO_2Cl

para formar un compuesto de fórmula



10

IC

en el que los sustituyentes se han descrito anteriormente, o

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

15

21. un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 –19 para su utilización como sustancia terapéuticamente activa.

20

22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 –19 y un transportador terapéuticamente activo.

23. La utilización de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-19 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de esquizofrenia o enfermedades cognitivas.

25

24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 –19 para el tratamiento de esquizofrenia o enfermedades cognitivas.