(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 580 333**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/45 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2012 E 12716007 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2702050**

(54) Título: **Derivados de pirazolidin-3-ona**

(30) Prioridad:

26.04.2011 EP 11163708

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.08.2016

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

JAESCHKE, GEORG;
JOLIDON, SYNESE;
LINDEMANN, LOTHAR;
RICCI, ANTONIO;
RUEHER, DANIEL;
STADLER, HEINZ y
VIEIRA, ERIC

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

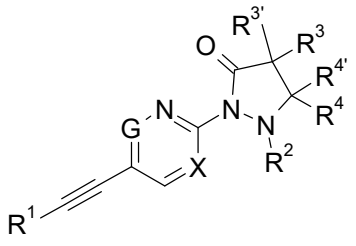
ES 2 580 333 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazolidin-3-ona

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



I

en la que:

X es N o CH;
G es N o CH;
a condición de que como máximo uno de X o G pueda ser nitrógeno;
R^1 es fenilo o piridilo, que están opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;
R^2 es hidrógeno, alquilo inferior o puede formar junto con R^4 un cicloalquilo C_3-C_6;
$R^3/R^{3'}/R^4/R^{4'}$ son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior o CF_3;

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

Se ha descubierto ahora sorprendentemente que los compuestos de fórmula general I son moduladores alostéricos positivos (MAP) del receptor metabotrópico de glutamato del subtipo 5 (mGluR5).

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

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del cerebro y desempeña un papel único en una diversidad de funciones del sistema nervioso central (SNC). Los receptores de estímulos dependientes de glutamato se dividen en dos grupos principales. El primer grupo principal, es decir, los receptores ionotrópicos, forma canales iónicos controlados por ligandos. Los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) pertenecen al segundo grupo principal y, además, pertenecen al grupo de receptores asociados a proteína G.

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

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

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

Otras indicaciones que pueden tratarse en este contexto son la función cerebral limitada causada por revascularizaciones quirúrgicas o trasplantes, el riego sanguíneo insuficiente al cerebro, las lesiones de la columna vertebral, las lesiones de la cabeza, la hipoxia causada por el embarazo, la parada cardíaca y la hipoglucemia. Indicaciones adicionales que pueden tratarse son la isquemia, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la demencia causada por el SIDA, las lesiones oculares, la retinopatía, el parkinsonismo idiopático o el parkinsonismo causado por medicamentos así como las afecciones que conducen a funciones por deficiencia de glutamato, por ejemplo, los espasmos musculares, las convulsiones, la migraña, la incontinencia urinaria, la adicción a la nicotina, la adicción a los opiáceos, la ansiedad, los vómitos, la discinesia y las depresiones.

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

Una nueva vía para desarrollar moduladores selectivos es identificar compuestos que actúen a través de un mecanismo alostérico, modulando el receptor mediante la unión a un sitio diferente del sitio de unión ortostérico altamente conservado. Recientemente han surgido moduladores alostéricos positivos del mGluR5 como nuevas entidades farmacéuticas que ofrecen esta atractiva alternativa. Se han descrito moduladores alostéricos positivos por ejemplo en los documentos WO 2008/151184, WO 2006/048771, WO 2006/129199 y WO 2005/044797 y en *Molecular Pharmacology*, 40, 333-336, 1991; *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 313, n.º 1, 199-206, 2005.

Los moduladores alostéricos positivos son compuestos que por sí mismos no activan directamente a los receptores, pero que potencian notablemente las respuestas estimuladas por los agonistas y aumentan la potencia y la eficacia máxima. La unión de estos compuestos aumenta la afinidad de un agonista del sitio de glutamato en su sitio de unión N-terminal extracelular. La modulación alostérica positiva es, por tanto, un mecanismo atractivo para mejorar la activación del receptor fisiológico apropiado. Existe escasez de moduladores alostéricos positivos selectivos para el receptor mGluR5. Los moduladores del receptor mGluR5 convencionales normalmente carecen de una solubilidad acuosa satisfactoria y muestran una mala biodisponibilidad oral. Por tanto, sigue existiendo una necesidad de compuestos que superen estas deficiencias y que proporcionen eficazmente moduladores alostéricos positivos selectivos para el receptor mGluR5.

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

Las indicaciones más preferidas para los compuestos que son moduladores alostéricos positivos son la esquizofrenia y las funciones intelectuales.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I y a sus sales farmacéuticamente aceptables, a estos compuestos como sustancias farmacéuticamente activas, a los procesos para su producción así como a estos compuestos para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos en relación a los moduladores alostéricos positivos para el receptor mGluR5, tales como la esquizofrenia, la esclerosis tuberosa y las funciones intelectuales, y a las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula I.

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

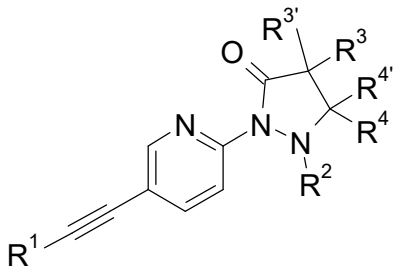
Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo inferior" indica un grupo hidrocarbonado saturado, es decir, alifático, que incluye una cadena carbonada lineal o ramificada con 1-4 átomos de carbono. Son ejemplos de "alquilo": metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

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

El término "halógeno" indica fluoro, cloro, bromo o yodo.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" o "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" abarca sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Son una realización de la invención los compuestos de fórmula IA



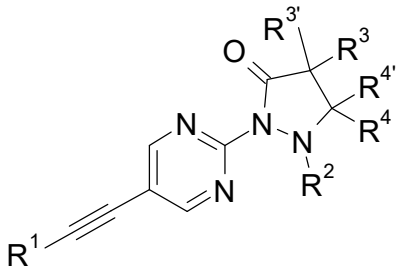
IA

en la que

R^1 es fenilo o piridilo, que están opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;
R^2 es hidrógeno, alquilo inferior o puede formar junto con R^4 un cicloalquilo C_3-C_6;
$R^3/R^{3'}/R^4/R^{4'}$ son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior o CF_3;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero correspondientes,
por ejemplo los siguientes compuestos: 5,5-dimetil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona (RS)-5-isopropil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona 1,5,5-trimetil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona 1,5,5-trimetil-2-(5-m-toliletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona 2-[5-(3-fluoro-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona 2-[5-(3-fluoro-feniletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona 2-[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona 2-[5-(4-fluoro-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (RS)-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-tetrahidro-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-ona 2-[5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona 2-[5-(2,5-difluoro-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona 1-etil-5,5-dimetil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona 1-etil-2-[5-(4-fluoro-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (RS)-1-etil-5-isopropil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona o (RS)-5-metil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-pirazolidin-3-ona.

Son una realización adicional de la invención los compuestos de fórmula IB



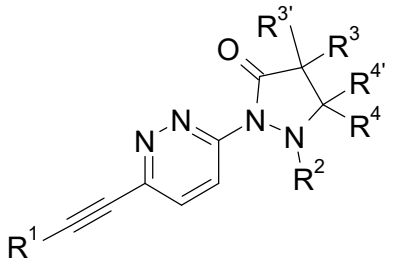
IB

en la que

R^1 es fenilo o piridilo, que están opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;
R^2 es hidrógeno, alquilo inferior o puede formar junto con R^4 un cicloalquilo C_3-C_6;
$R^3/R^{3'}/R^4/R^{4'}$ son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior o CF_3;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero correspondientes,
por ejemplo los siguientes compuestos: 5,5-dimetil-2-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirazolidin-3-ona (RS)-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-tetrahidro-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-ona (RS)-1-[5-(3-fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-tetrahidro-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-ona (RS)-1-[5-(4-fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-tetrahidro-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-ona 1,5,5-trimetil-2-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirazolidin-3-ona 2-[5-(3-fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona 2-[5-(4-fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona o 2-[5-(2,5-difluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona.

Son una realización adicional de la invención los compuestos de fórmula IC



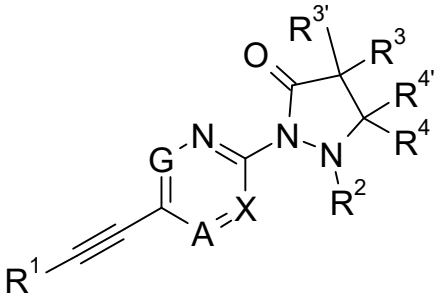
IC

en la que

X es N o CH;
G es N o CH;
a condición de que como máximo uno de X o G pueda ser nitrógeno;
R^1 es fenilo o piridilo, que están opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;
R^2 es hidrógeno, alquilo inferior o puede formar junto con R^4 un cicloalquilo C_3-C_6;
$R^3/R^{3'}/R^4/R^{4'}$ son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior o CF_3;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero correspondientes, por ejemplo el siguiente compuesto:
2-[6-(2,5-difluoro-feniletinil)-piridazin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona.

Son una realización adicional de la invención los derivados de etinilo de fórmula II



II

en la que

X es N o C-R^5, en la que R^5 es hidrógeno, metilo o halógeno;
G y A son independientemente N o CH;
a condición de que como máximo uno de X, G o A pueda ser nitrógeno;
R^1 es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;
R^2 es hidrógeno, alquilo inferior o puede formar junto con R^4 un cicloalquilo C_3-C_6;
R^3/$R^{3'}$/R^4/$R^{4'}$ son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, CH_2-alcoxi inferior;

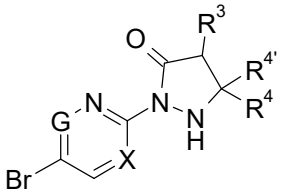
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero correspondientes.

La preparación de los compuestos de fórmula I de la presente invención puede realizarse mediante métodos de síntesis secuenciales o convergentes. Se muestran síntesis de los compuestos de la invención en el siguiente esquema 1. Los expertos en la materia conocen las habilidades necesarias para realizar la reacción y la purificación de los productos resultantes. Los sustituyentes y los índices utilizados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados proporcionados anteriormente.

Los compuestos de fórmula I pueden fabricarse mediante los métodos que se proporcionan a continuación, mediante los métodos que se proporcionan en los ejemplos o mediante métodos análogos. Los expertos en la materia conocen las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales. La secuencia de la reacción no se limita a la que se presenta en los esquemas, sino que dependiendo de los materiales de partida y de su correspondiente reactividad, la secuencia de las etapas de reacción puede alterarse libremente. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante métodos análogos a los métodos que se proporcionan a continuación, mediante métodos descritos en las referencias que se citan en la descripción o en los ejemplos, o mediante métodos conocidos en la técnica.

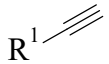
Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante las variantes del proceso que se describen a continuación, proceso que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



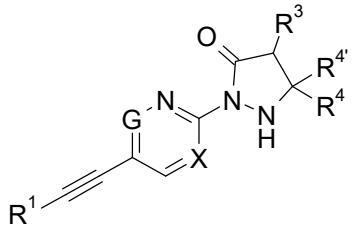
5

con un compuesto de fórmula



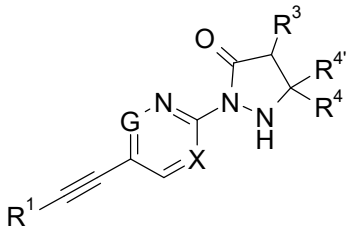
6

para formar un compuesto de fórmula



I-1

en la que los sustituyentes se han descrito anteriormente o
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

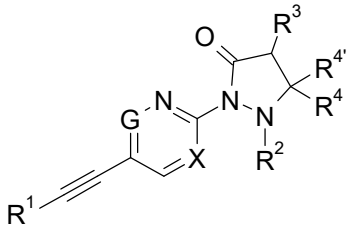


I-1

con un compuesto de fórmula

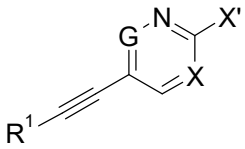
R^2-X'

en la que X' es Br o I,
para formar un compuesto de fórmula



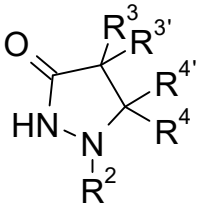
I-2

en la que los sustituyentes se han descrito anteriormente o
c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



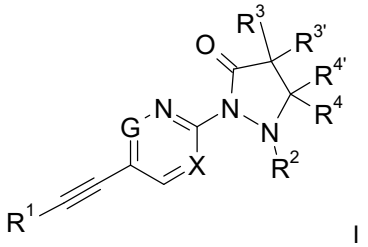
10

en la que X' es Br, I, F, I
con un compuesto de fórmula



8

para formar un compuesto de fórmula

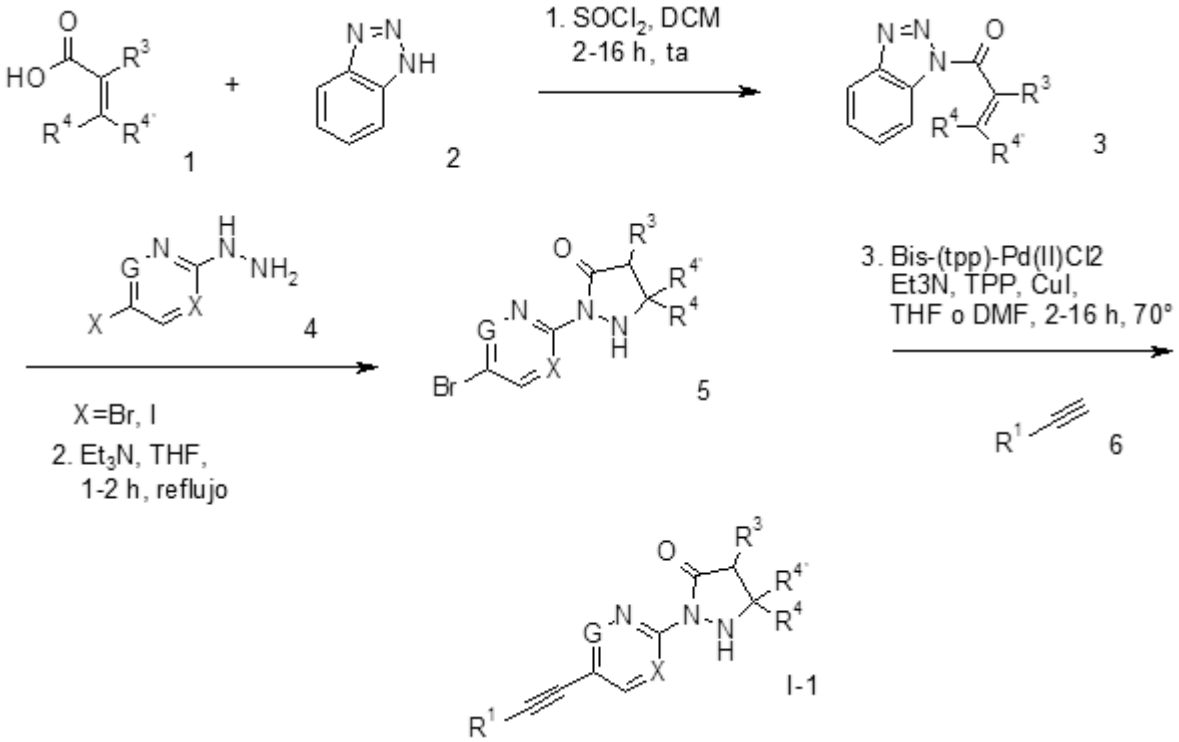


I

en la que los sustituyentes se han descrito anteriormente, o, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

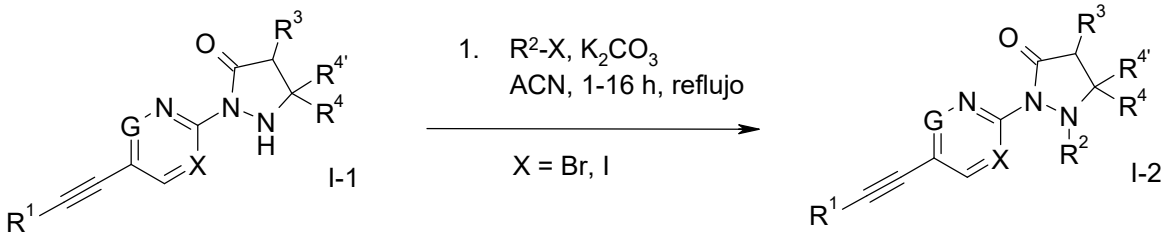
La preparación de compuestos de fórmula I se describe adicionalmente con más detalle en los esquemas de 1 a 4 y en los ejemplos 1-24.

Esquema 1



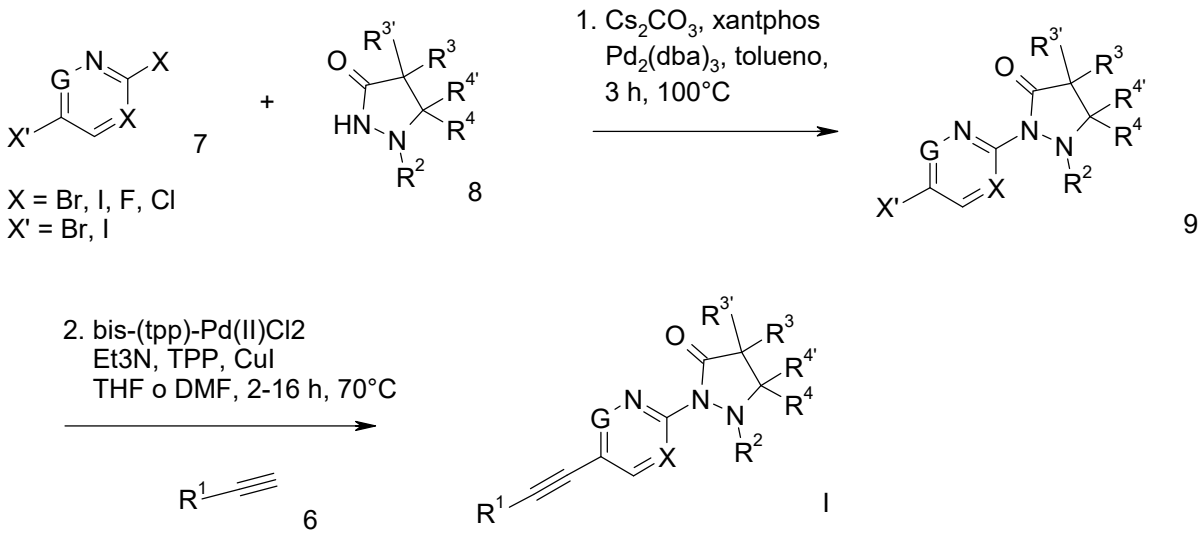
Puede obtenerse un compuesto de etinil-piridina o etinil-pirimidina de fórmula I-1, por ejemplo, haciendo reaccionar un ácido α-β-insaturado 1 apropiado con benzotriazol 2 en presencia de un agente de cloración, tal como $SOCl_2$, en un disolvente como diclorometano, para proporcionar la benzotriazol-amida 3 correspondiente. La reacción de la benzotriazol-amida 3 con un derivado de 5-yodo- o 5-bromo-2-hidrazino heterocíclico 4 en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente como THF proporciona los derivados de pirazolidin-3-ona 5 correspondientes. El acoplamiento de Sonogashira de los derivados de pirazolidin-3-ona 5 con un arilacetileno 6 sustituido apropiadamente proporciona los compuestos de etinilo deseados de fórmula general I-1 (esquema 1).

Esquema 2



Puede obtenerse un compuesto de etinil-piridina o etinil-pirimidina de fórmula I-2, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de etinilo de fórmula general I-1 con un agente alquilante sustituido apropiadamente, en presencia de una base tal como K_2CO_3, en un disolvente como acetonitrilo (ACN) para proporcionar los compuestos de etinilo deseados de fórmula general I-2 (esquema 2).

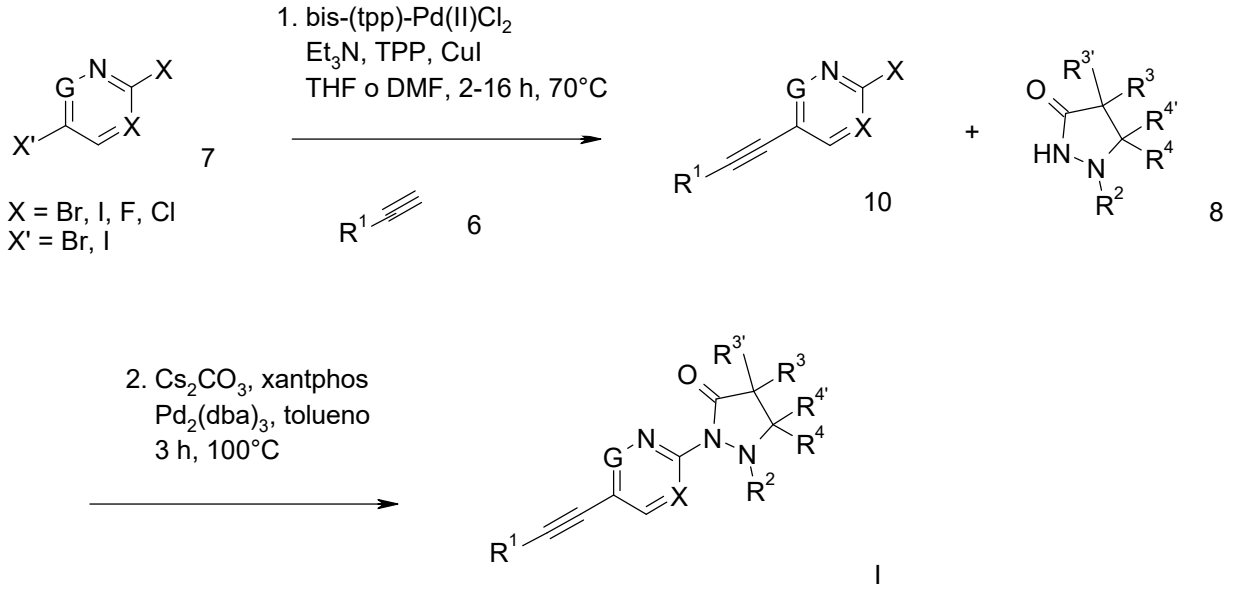
Esquema 3



También puede obtenerse un compuesto de etinilo de fórmula I mediante la sustitución de un derivado 7 heterocíclico dihalosustituido en posición para apropiado, tal como 2-bromo-5-yodopiridina, 5-yodo-2-fluoro-piridina, 5-yodo-2-bromopirimidina, 2-cloro-5-yodopiridazina o 2-bromo-5-yodopirazina o similares y una pirazolidin-3-ona 8 apropiada, en presencia de una base tal como carbonato de cesio (X = Cl, F), o utilizando condiciones de acoplamiento catalizado por paladio (X = Br, I) con ligandos apropiados tales como Xantphos y $Pd_2(dba)_3$, en un disolvente como tolueno, para proporcionar los derivados de 2-heteroaril-pirazolidin-3-ona 9 correspondientes. La condensación de Sonogashira del compuesto 9 con un arilacetileno 6 apropiadamente sustituido proporciona los compuestos de etinilo deseados de fórmula general I (esquema 3).

En términos generales, la secuencia de las etapas utilizadas para sintetizar los compuestos de fórmula I-1, I-2 o I también puede modificarse en ciertos casos, por ejemplo, realizando primero la condensación de Sonogashira para formar un derivado de arilo- o heteroaril-etinilo 10 apropiadamente sustituido, seguida de la reacción con pirazolidin-3-ona 8 utilizando procedimientos similares a los descritos en los esquemas de 1 a 3 (esquema 4).

Esquema 4



Ensayo biológico y datos:

Ensayo de movilización de Ca^{2+} intracelular

Se generó una estirpe celular HEK-293 monoclonal transfectada establemente con un ADNc que codifica para el receptor mGlu5a humano; para el trabajo con Moduladores Alostéricos Positivos (MAP) del mGlu5 se eligió una estirpe celular con niveles bajos de expresión del receptor y baja actividad del receptor constitutivo, para permitir la diferenciación de la actividad agonista frente a la actividad de los MAP. Las células se cultivaron de acuerdo con protocolos convencionales (Freshney, 2000) en un medio de Eagle modificado por Dulbecco con alto contenido de glucosa complementado con glutamina 1°mM, suero bovino inactivado térmicamente al 10 % (vol/vol), penicilina/estreptomicina, higromicina 50 µg/ml y blasticidina 15 µg/ml (todos los reactivos de cultivo celular y los antibióticos de Invitrogen, Basilea, Suiza).

Aproximadamente 24 h antes del ensayo, se sembraron 5×10^4 células/pocillo en placas de 96 pocillos, de fondo negro/transparente, recubiertas con poli-D-lisina. Las células se cargaron con Fluo-4AM 2,5 µM en un tampón de carga (1 × HBSS, HEPES 20°mM) a 37 ºC durante 1 h y se lavaron cinco veces con tampón de carga. Las células se transfirieron a un Functional Drug Screening System 7000 (Hamamatsu, París, Francia) y se añadieron diluciones en serie con factor de dilución semilogarítmico de 11 del compuesto de ensayo a 37 ºC y las células se incubaron durante 10-30 min, con registro de la fluorescencia en línea. Después de esta etapa de preincubación, el agonista L-glutamato se añadió a las células en una concentración correspondiente a la CE_{20} (normalmente aproximadamente 80 µM) con registro de la fluorescencia en línea; con el fin de considerar las variaciones diarias en la capacidad de respuesta de las células, la CE_{20} de glutamato se determinó inmediatamente antes de cada ensayo registrando la curva dosis-respuesta completa del glutamato.

Las respuestas se midieron en forma de incremento del máximo de fluorescencia menos el valor basal (es decir, la fluorescencia sin la adición de L-glutamato), normalizado al efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones saturadas de L-glutamato. Las gráficas se trazaron con el efecto estimulador máximo en % utilizando XLfit, un programa de ajuste de curvas que traza por iteraciones los datos utilizando el algoritmo de Levenburg-Marquardt. La ecuación del análisis de competición del sitio individual utilizada fue: $y = A + ((B-A)/(1+((x/C)D)))$, en la que y es el efecto estimulador máximo en %, A es la y mínima, B es la y máxima, C es la CE_{50}, x es el log10 de la concentración del compuesto competidor y D es la pendiente de la curva (el coeficiente de Hill). A partir de estas curvas se calcularon la CE_{50} (concentración a la que se consiguió la estimulación semimáxima), el coeficiente de Hill así como la respuesta máxima en % del efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones saturadas de L-glutamato. Las señales positivas obtenidas durante la preincubación con los compuestos de ensayo MAP (es decir, antes de la aplicación de una concentración CE_{20} de L-glutamato) eran indicativas de la actividad agonista, la ausencia de dichas señales demostraban la falta de actividades agonistas. Una depresión de la señal observada después de la adición de la concentración CE_{20} del L-glutamato era indicativa de una actividad inhibidora del compuesto de ensayo.
En la tabla a continuación se muestran los compuestos preparados 1-24 con los correspondientes resultados (CE_{50} en nM).

Los ejemplos 18, 20-22 se han ensayado en receptor mGluR5 humano utilizando el siguiente método:

Para los experimentos de unión, se transfectó transitoriamente ADNc que codificaba el receptor mGlu5a humano en células EBNA utilizando un procedimiento descrito por Schlaeger y Christensen [*Cytotechnology* 15:1-13, (1998)]. Se almacenaron homogeneizados de membranas celulares a -80 ºC hasta el día del ensayo después de lo cual se descongelaron y se suspendieron de nuevo y se homogeneizaron en un Polytron en tampón de unión Tris-HCl 15°mM, NaCl 120°mM, KCl 100°mM, $CaCl_2$ 25°mM, $MgCl_2$ 25°mM a pH 7,4 a una concentración de ensayo final de 20 µg de proteína/pocillo.

Se determinaron las isotermas de saturación mediante la adición de doce concentraciones de MPEP[H^3] (0,04-100 nM) a estas membranas (en un volumen total de 200 µl) a 4 ºC durante 1 h. Se realizaron ensayos de competición con una concentración fija de MPEP[H^3] (2 nM) y se evaluaron los valores de CI_{50} de los compuestos de ensayo utilizando 11 concentraciones (0,3-10.000 nM). Las incubaciones se realizaron a 4 ºC durante 1 h.

Al final de la incubación, las membranas se filtraron en un filtro Unifilter (microplaca de color blanco de 96 pocillos con filtro GF/C unido, preincubada durante 1 h en PEI al 0,1 % en tampón de lavado, Packard Bio Science, Meriden, CT) con un colector Filtermate 96 (Packard BioScience) y se lavaron 3 tres veces con tampón Tris-HCl 50°mM frío, pH 7,4. La unión no específica se midió en presencia de MPEP 10 µM. La radiactividad sobre el filtro (3 min) se contó en un contador de centelleo de microplacas Packard Top-count con corrección de inactivación después de la adición de 45 µl de Microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Suiza) y agitación durante 20 min.

Para los ensayos funcionales, se realizaron mediciones de [Ca^{2+}]i como se ha descrito anteriormente por Porter et al. [*Br. J. Pharmacol.* 128:13-20, (1999)] en receptores mGlu5a recombinantes humanos en células HEK-293. Las células se tiñeron usando Fluo 4-AM (suministrado por FLUKA, concentración final = 0,2 µM). Las mediciones de [Ca^{2+}]i se realizaron usando un lector de placas de formación de imágenes fluorimétricas (FLIPR, Molecular Devices

Corporation, La Jolla, CA, EE.UU.). La evaluación del antagonista se realizó después de una preincubación de 5 min con los compuestos de ensayo seguida de la adición de una cantidad submáxima de antagonista.

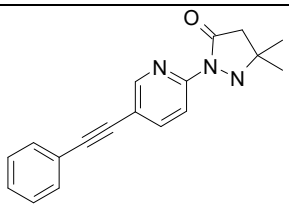
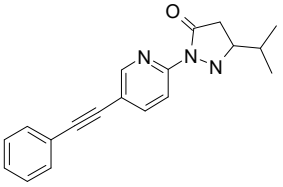
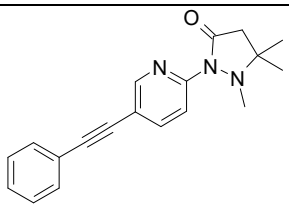
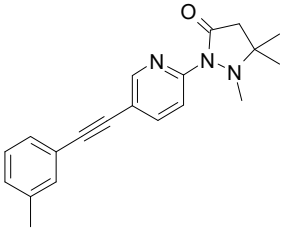
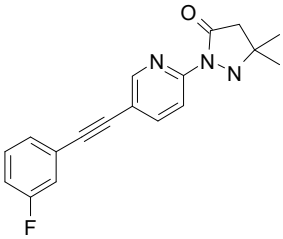
Las curvas de inhibición (antagonistas) se ajustaron con una ecuación logística de cuatro parámetros que proporciona las CI_{50} y el coeficiente de Hill utilizando un software de ajuste de la curva no lineal, por iteraciones, (Xcel fit).

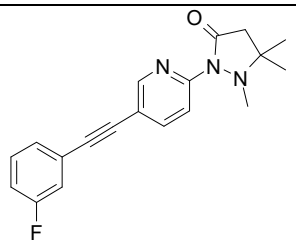
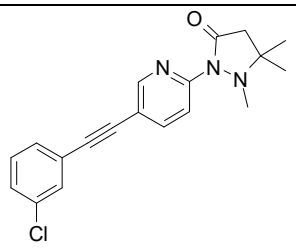
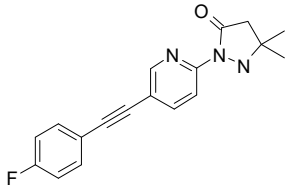
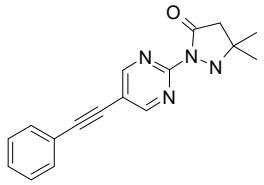
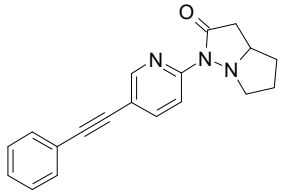
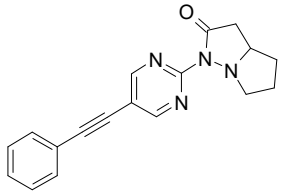
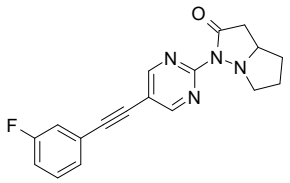
Para los experimentos de unión se proporcionan los valores de Ki de los compuestos ensayados. El valor de Ki se define por la siguiente fórmula:

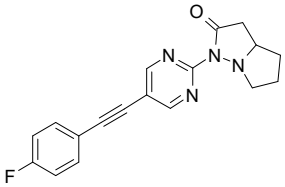
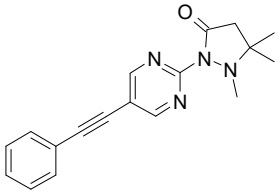
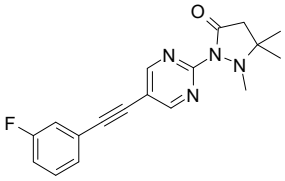
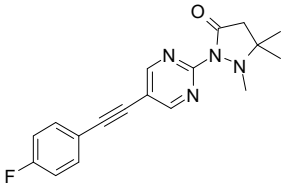
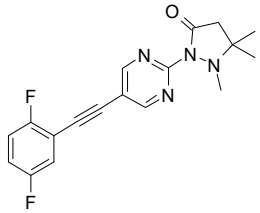
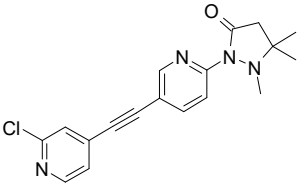
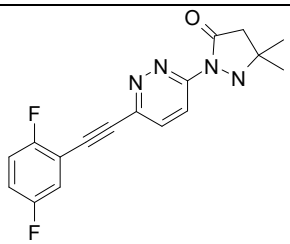
$$K_i = CI_{50} / [1 + L/K_d]$$

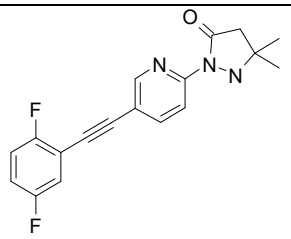
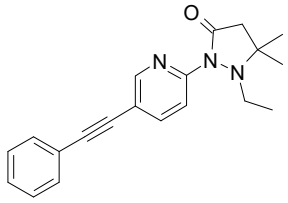
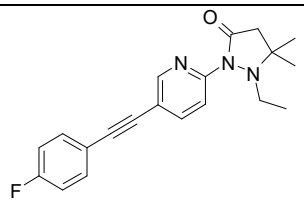
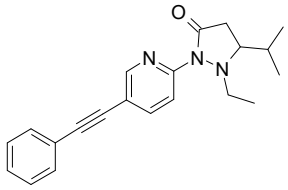
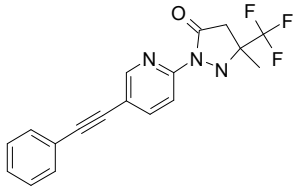
en la que los valores de CI_{50} son las concentraciones de los compuestos ensayados que provocan una inhibición del 50 % del radioligando competidor (MPEP[H^3]). L es la concentración de radioligando utilizada en el experimento de unión y el valor de K_d del radioligando se determina empíricamente para cada partida de membranas preparada.

Lista de ejemplos:

Ej.	Estructura	Nombre	CE_{50} (nM) de MAP de mGlu5	Ef. (%)
1		5,5-dimetil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona	7	60
2		(RS)-5-isopropil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona	24	73
3		1,5,5-trimetil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona	30	96
4		1,5,5-trimetil-2-(5-m-toliletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona	72	72
5		2-[5-(3-fluoro-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona	13	31

Ej.	Estructura	Nombre	CE_{50} (nM) de MAP de mGlu5	Ef. (%)
6		2-[5-(3-fluoro-feniletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona	36	109
7		2-[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona	90	55
8		2-[5-(4-fluoro-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona	13	38
9		5,5-dimetil-2-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirazolidin-3-ona	46	39
10		(RS)-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-tetrahidro-pirrolo[1,2-b]-pirazol-2-ona	35	73
11		(RS)-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-tetrahidro-pirrolo[1,2-b]-pirazol-2-ona	60	55
12		(RS)-1-[5-(3-fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-tetrahidro-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-ona	22	59

Ej.	Estructura	Nombre	CE_{50} (nM) de MAP de mGlu5	Ef. (%)
13		(RS)-1-[5-(4-fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-tetrahidro-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-ona	41	58
14		1,5,5-trimetil-2-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirazolidin-3-ona	33	66
15		2-[5-(3-fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona	34	61
16		2-[5-(4-fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona	56	69
17		2-[5-(2,5-difluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona	35	47
18		2-[5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona	Ki [nM] de mGluR5 humano = 103 nM	
19		2-[6-(2,5-difluoro-feniletinil)-piridazin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona	86	86

Ej.	Estructura	Nombre	CE_{50} (nM) de MAP de mGlu5	Ef. (%)
20		2-[5-(2,5-difluoro-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona	Ki [nM] de mGluR5 humano = 69,7 nM pKi = 7,157	
21		1-etil-5,5-dimetil-2-(5-fenil-etinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona	Ki [nM] de mGluR5 humano = 53,5 nM pKi = 7,272	
22		1-etil-2-[5-(4-fluoro-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona	Ki [nM] de mGluR5 humano = 54,3 nM pKi = 7,266	
23		(RS)-1-etil-5-isopropil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona	106	46
24		(RS)-5-metil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-pirazolidin-3-ona	71	92

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 de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden procesarse junto con vehículos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de preparaciones farmacéuticas. Pueden utilizarse lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácido esteárico o sus sales y similares, por ejemplo, como dichos vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Son vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos y similares; sin embargo, dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa por lo general no se necesitan vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Son vehículos adecuados para la fabricación de soluciones y jarabes, por ejemplo, el agua, los polioles, la sacarosa, el azúcar invertido, la glucosa y similares. Pueden utilizarse adyuvantes, tales como alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares, para soluciones inyectables acuosas de sales hidrosolubles de compuestos de fórmula (I), pero por norma no son necesarios. Son vehículos adecuados para supositorios, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos o líquidos y similares.

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

Como se ha mencionado antes, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte son también un objeto de la presente invención, como también lo es un proceso para la producción de dichos medicamentos, que consiste en conformar uno o más compuestos de fórmula I o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o más de otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma farmacéutica galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

Como se ha mencionado adicionalmente antes, el uso de los compuestos de fórmula (I) para la preparación de medicamentos útiles para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades enumeradas anteriormente es también un objeto de la presente invención.

La dosificación puede variar dentro de límites amplios y, por supuesto, se ajustará a las necesidades individuales de cada caso particular. En general, la posología eficaz para la administración oral o parenteral está entre 0,01 y 20 mg/kg/día, prefiriéndose una posología de 0,1-10 mg/kg/día para todas las indicaciones descritas. La posología diaria para un ser humano adulto que pesa 70 kg se sitúa, en consecuencia, entre 0,7 y 1400 mg por día, preferentemente entre 7 y 700 mg por día.

Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención:

Ejemplo A

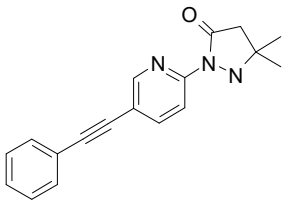
Se producen comprimidos de la siguiente composición de forma convencional:

mg/Comprimido	
Principio activo	100
Lactosa en polvo	95
Almidón de maíz blanco	35
Polivinilpirrolidona	8
Carboximetilalmidón de sodio	10
Estearato de magnesio	2
Peso del comprimido	250

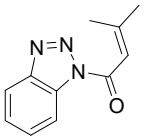
Sección experimental:

Ejemplo 1

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



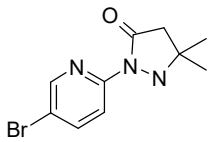
Etapa 1: 1-Benzotriazol-1-il-3-metil-but-2-en-1-ona



Se disolvieron 1H-benzotriazol (2,14 g, 18,0°mmoles, 4 equiv.) en diclorometano (25 ml) y se añadió cloruro de tionilo (330 µl, 4,5°mmoles, 1 equiv.) a temperatura ambiente. Se añadió ácido 3-metil-but-2-enoico [CAS 541-47-9] (450 mg, 4,5°mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión se filtró y el filtrado se extrajo una vez con solución 2N de NaOH y dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó

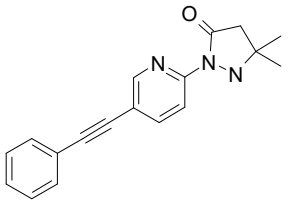
mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:ciclohexano de 0:100 a 50:50. La 1-benzotriazol-1-il-3-metil-but-2-en-1-ona deseada (810 mg, rendimiento del 90 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro, EM: m/e = 202,1 ($M+H^+$).

Etapa 2: 2-(5-Bromo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona



Se disolvieron juntas 1-benzotriazol-1-il-3-metil-but-2-en-1-ona *(Ejemplo 1, etapa 1)* (400 mg, 2,0°mmoles), (5-bromo-piridin-2-il)-hidrazina (410 mg, 2,2°mmoles, 1,1 equiv.) y Et_3N (1,95 ml, 14,0°mmoles, 7 equiv.) en THF (2 ml) y se agitaron a la temperatura de reflujo durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con solución saturada de Na_2CO_3 y dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se extrajeron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:ciclohexano de 0:100 a 50:50. La 2-(5-bromo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona deseada (230 mg, rendimiento del 43 %) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo, EM: m/e = 270,2/272,2 ($M+H^+$).

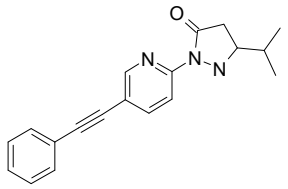
Etapa 3: 5,5-Dimetil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona



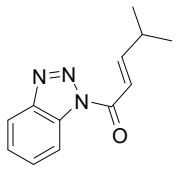
Se disolvió dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) (27 mg, 39 µmol, 0,05 equiv.) en 2 ml de THF. Se añadieron 2-(5-bromo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona *(Ejemplo 1, etapa 2)* (210 mg, 770 µmol) y fenilacetileno (130 mg, 1,24°mmol, 1,6 equiv.) a temperatura ambiente. Se añadieron trietilamina (325 µl, 2,33°mmol, 3 equiv.), trifenilfosfina (6 mg, 23,3 µmol, 0,03 equiv.) y yoduro de cobre (I) (4 mg, 23,3 µmol, 0,03 equiv.) y la mezcla se agitó durante 16 horas a 65 ºC. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con solución saturada de $NaHCO_3$ y dos veces con un pequeño volumen de diclorometano. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida cargando directamente las fases de diclorometano en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 100:0. La 5,5-dimetil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona deseada (102 mg, rendimiento del 45 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, EM: m/e = 292,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 2

(RS)-5-Isopropil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona

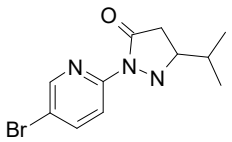


Etapa 1: (E/Z)-1-Benzotriazol-1-il-4-metil-pent-2-en-1-ona



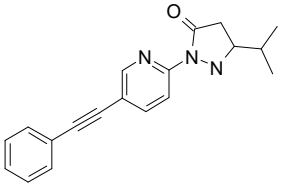
El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido incoloro, EM: m/e = 215 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 1, a partir de ácido 4-metil-pent-2-enoico [CAS 10321-71-8] y 1H-benzotriazol.

Etapa 2: (RS)-2-(5-Bromo-piridin-2-il)-5-isopropil-pirazolidin-3-ona



El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro, EM: m/e = 284,0/286,0 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 2, a partir de (E/Z)-1-benzotriazol-1-il-4-metil-pent-2-en-1-ona *(Ejemplo 2, etapa 1)* y (5-bromo-piridin-2-il)-hidrazina.

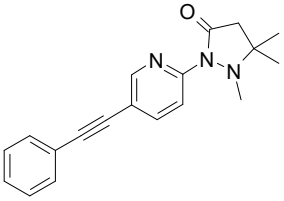
Etapa 3: (RS)-5-Isopropil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona



El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro, EM: m/e = 306,1 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3, a partir de (RS)-2-(5-bromo-piridin-2-il)-5-isopropil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 2, etapa 2) y fenilacetileno.

Ejemplo 3

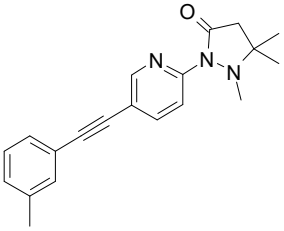
1,5,5-Trimetil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona



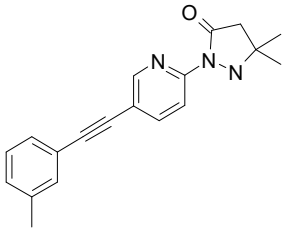
Se disolvió 5,5-dimetil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona *(Ejemplo 1, etapa 4)* (35 mg, 120 µmol) en ACN (2 ml). Se añadieron K_2CO_3 (33 mg, 240 µmol, 2 equiv.) y yodometano (22 mg, 156 µmol, 1,3 equiv.) y la mezcla se agitó durante 16 horas a 80 ºC. La mezcla de reacción se evaporó y se extrajo con agua y dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se extrajeron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna en fase inversa. La 1,5,5-trimetil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona deseada (18 mg, rendimiento del 49 %) se obtuvo en forma de un aceite incoloro, EM: m/e = 306,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 4

1,5,5-Trimetil-2-(5-m-toliletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona

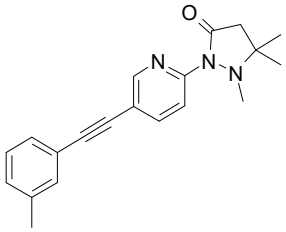


Etapa 1: 5,5-Dimetil-2-(5-m-toliletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona



El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color marrón, EM: m/e = 306,2 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3, a partir de 2-(5-bromo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona *(Ejemplo 1, etapa 2)* y m-tolilacetileno.

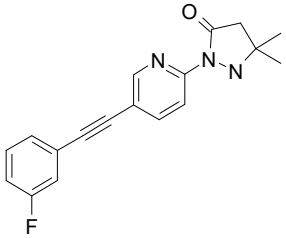
Etapa 2: 1,5,5-Trimetil-2-(5-m-toliletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, EM: m/e = 320,2 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 3 a partir de 5,5-dimetil-2-(5-m-toliletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona *(Ejemplo 4, etapa 1)*.

Ejemplo 5

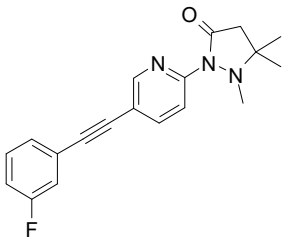
2-[5-(3-Fluoro-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro, EM: m/e = 310,2 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3, a partir de 2-(5-bromo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona *(Ejemplo 1, etapa 2)* y 1-etinil-3-fluoro-benceno.

Ejemplo 6

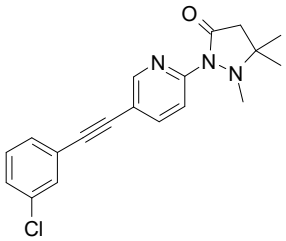
2-[5-(3-Fluoro-feniletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona



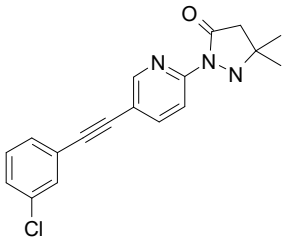
El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro, EM: m/e = 324,2 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 3 a partir de 2-[5-(3-fluoro-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona *(Ejemplo 5)*.

Ejemplo 7

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

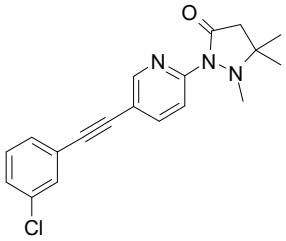


Etapa 1: 2-[5-(3-Cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo, EM: m/e = 326,1/328,1 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3, a partir de 2-(5-bromo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona *(Ejemplo 1, etapa 2)* y 1-etinil-3-cloro-benceno.

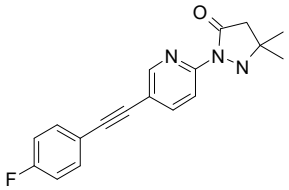
Etapa 2: 2-[5-(3-Cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, EM: m/e = 340,1/342,1 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 3 a partir de 2-[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona *(Ejemplo 7, etapa 1)*.

Ejemplo 8

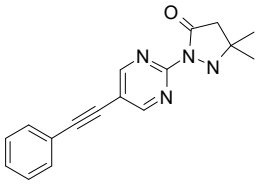
2-[5-(4-Fluoro-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona



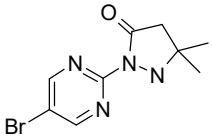
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, EM: m/e = 310,1 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3, a partir de 2-(5-bromo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona *(Ejemplo 1, etapa 2)* y 1-etinil-4-fluoro-benceno.

Ejemplo 9

5,5-Dimetil-2-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirazolidin-3-ona

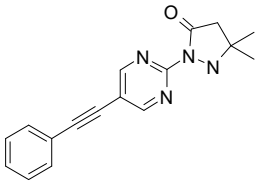


Etapa 1: 2-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro, EM: m/e = 271,2/273,1 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 2, a partir de 1-benzotriazol-1-il-3-metil-but-2-en-1-ona *(Ejemplo 1, etapa 1)* y (5-bromo-pirimidin-2-il)-hidrazina.

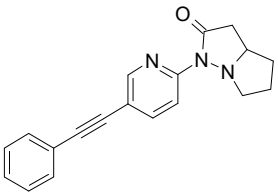
Etapa 2: 5,5-Dimetil-2-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirazolidin-3-ona



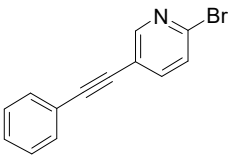
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color gris claro, EM: m/e = 293,2 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3, a partir de 2-(5-bromo-pirimidin-2-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona *(Ejemplo 9, etapa 1)* y fenilacetileno.

Ejemplo 10

(RS)-1-(5-Feniletinil-piridin-2-il)-tetrahidro-pirrolo-[1,2-b]pirazol-2-ona

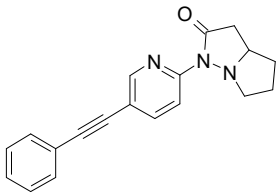


Etapa 1: 2-Bromo-5-feniletinil-piridina



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, EM: m/e = 258/260 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3, a partir de 2-bromo-5-yodopiridina y fenilacetileno.

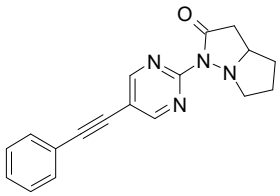
Etapa 2: (RS)-1-(5-Feniletinil-piridin-2-il)-tetrahidro-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-ona



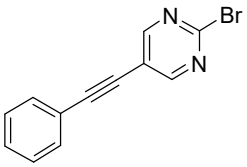
Se disolvió 2-bromo-5-feniletinil-piridina *(Ejemplo 10, etapa 1)* (150 mg, 0,58°mmol) en tolueno (2 ml) y se añadieron (RS)-tetrahidro-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-ona [CAS 1159091-93-6] (73 mg, 0,58°mmol, 1,0 equiv.), carbonato de cesio (280 mg, 0,87°mmol, 1,5 equiv.), xantphos [CAS 161265-03-8] (14 mg, 0,02°mmol, 0,04 equiv.) y $Pd_2(dba)_3$ (11 mg, 0,01°mmol, 0,02 equiv.) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 3 horas a 100 ºC. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida cargando directamente la mezcla de tolueno en una columna de gel de sílice y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 100:0. La (RS)-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-tetrahidro-pirrolo[1,2-b]-pirazol-2-ona deseada (17 mg, rendimiento del 9 %) se obtuvo en forma de un sólido de color marrón claro, EM: m/e = 304,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 11

(RS)-1-(5-Feniletinil-pirimidin-2-il)-tetrahidro-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-ona

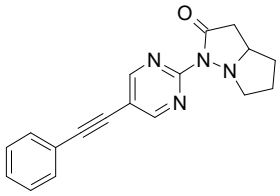


Etapa 1: 2-Bromo-5-feniletinil-pirimidina



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, EM: m/e = 259,0/261,0 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3, a partir de 2-bromo-5-yodopirimidina *(CAS 905856-70-4)* y fenilacetileno.

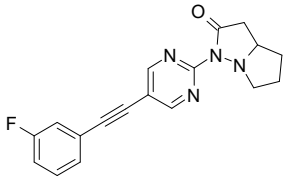
Etapa 2: (RS)-1-(5-Feniletinil-pirimidin-2-il)-tetra-hidro-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-ona



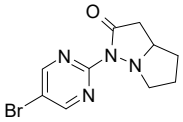
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón, EM: m/e = 305,1 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 10, etapa 2, a partir de 2-bromo-5-feniletinil-pirimidina *(Ejemplo 11, etapa 1)* y (RS)-tetrahidro-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-ona *(CAS 1159091-93-6)*.

Ejemplo 12

(RS)-1-[5-(3-Fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-tetrahidro-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-ona

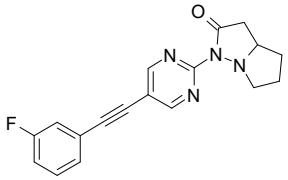


Etapa 1: (RS)-1-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-tetrahidro-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-ona



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo, EM: m/e = 283,0/285,0 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 10, etapa 2, a partir de 2-yodo-5-bromopirimidina y (RS)-tetrahidro-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-ona *(CAS 1159091-93-6)*.

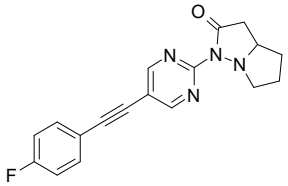
Etapa 2: (RS)-1-[5-(3-Fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-tetrahidro-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-ona



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro, EM: m/e = 323,1 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3, a partir de (RS)-1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-tetrahidro-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-ona *(Ejemplo 12, etapa 1)* y 3-fluorofenilacetileno.

Ejemplo 13

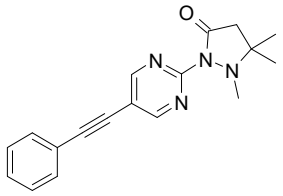
(RS)-1-[5-(4-Fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-tetrahidro-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-ona



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo, EM: m/e = 323,1 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3, a partir de (RS)-1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-tetrahidro-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-ona *(Ejemplo 12, etapa 1)* y 4-fluorofenilacetileno.

Ejemplo 14

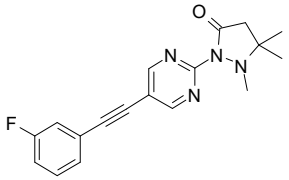
1,5,5-Trimetil-2-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirazolidin-3-ona



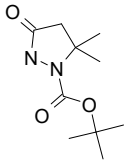
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón, EM: m/e = 307,2 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 3 a partir de 5,5-dimetil-2-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirazolidin-3-ona *(Ejemplo 9, etapa 2)* y yodometano.

Ejemplo 15

2-[5-(3-Fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona

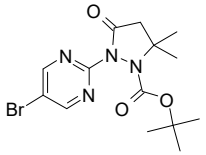


Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 5,5-dimetil-3-oxo-pirazolidina-1-carboxílico



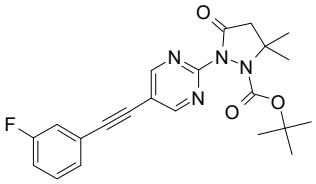
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, EM: m/e = 215,2 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en la bibliografía *Tetrahedron* 66 (2010), páginas 8992-9008, a partir de 5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona *(CAS 24572-33-6)*.

Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido 2-(5-bromo-pirimidin-2-il)-5,5-dimetil-3-oxo-pirazolidina-1-carboxílico



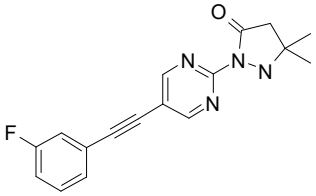
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo, EM: m/e = 371,1/373,0 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 10, etapa 2, a partir de 2-yodo-5-bromopirimidina y éster terc-butílico del ácido 5,5-dimetil-3-oxo-pirazolidina-1-carboxílico *(Ejemplo 15, etapa 1)*.

Etapa 3: Éster terc-butílico del ácido 2-[5-(3-fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,5-dimetil-3-oxo-pirazolidina-1-carboxílico



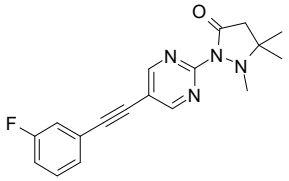
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón, EM: m/e = 411,2 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3, a partir de éster terc-butílico del ácido 2-(5-bromo-pirimidin-2-il)-5,5-dimetil-3-oxo-pirazolidina-1-carboxílico *(Ejemplo 15, etapa 2)* y 3-fluorofenilacetileno.

Etapa 4: 2-[5-(3-Fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona



Se disolvió éster terc-butílico del ácido 2-[5-(3-fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,5-dimetil-3-oxo-pirazolidina-1-carboxílico *(Ejemplo 15, etapa 3)* (118 mg, 0,29°mmol) en diclorometano (2 ml) y se añadió TFA (0,55 ml, 7,2°mmol, 25 equiv.) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo con solución saturada de Na_2CO_3 y una pequeña cantidad de diclorometano. El extracto orgánico se cargó directamente a una columna de gel de sílice. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 100:0. La 2-[5-(3-fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona deseada (61 mg, rendimiento del 69 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro, EM: m/e = 311,2 ($M+H^+$).

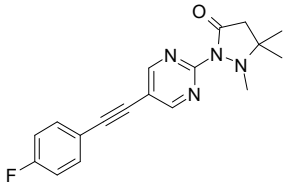
Etapa 5: 2-[5-(3-Fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona



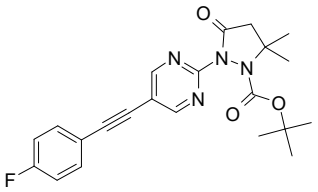
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón claro, EM: m/e = 325,3 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 3 a partir de 2-[5-(3-fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona *(Ejemplo 15, etapa 4)* y yodometano.

Ejemplo 16

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

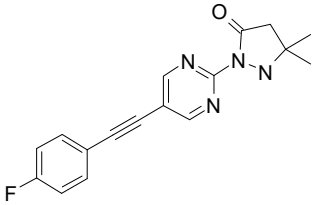


Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 2-[5-(4-fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,5-dimetil-3-oxo-pirazolidina-1-carboxílico



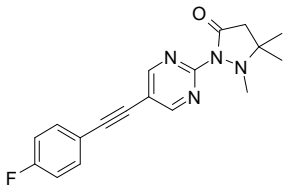
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja, EM: m/e = 411,2 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3, a partir de éster terc-butílico del ácido 2-(5-bromo-pirimidin-2-il)-5,5-dimetil-3-oxo-pirazolidina-1-carboxílico *(Ejemplo 15, etapa 2)* y 4-fluorofenilacetileno.

Etapa 2: 2-[5-(4-Fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro, EM: m/e = 311,2 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 15, etapa 4, a partir de éster terc-butílico del ácido 2-[5-(4-fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,5-dimetil-3-oxo-pirazolidina-1-carboxílico *(Ejemplo 16, etapa 1)*.

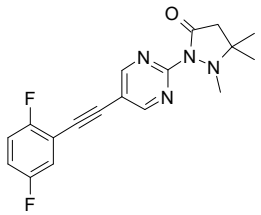
Etapa 3: 2-[5-(4-Fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona



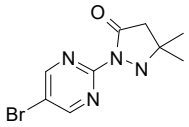
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro, EM: m/e = 325,3 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 3 a partir de 2-[5-(4-fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona *(Ejemplo 16, etapa 2)* y yodometano.

Ejemplo 17

2-[5-(2,5-Difluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona

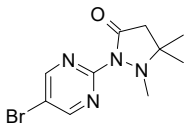


Etapa 1: 2-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona



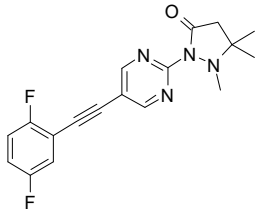
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo, EM: m/e = 271,1/273,1 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 10, etapa 2, a partir de 2-yodo-5-bromopirimidina y 5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona *(CAS 24572-33-6)*.

Etapa 2: 2-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro, EM: m/e = 285,0/286,9 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 3 a partir de 2-(5-bromo-pirimidin-2-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona *(Ejemplo 17, etapa 1)* y yodometano.

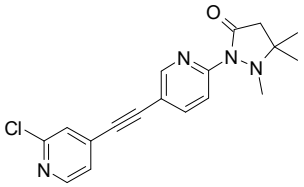
Etapa 3: 2-[5-(2,5-Difluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona



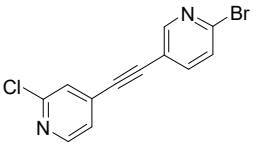
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, EM: m/e = 343,3 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3, a partir de 2-(5-bromo-pirimidin-2-il)-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona *(Ejemplo 17, etapa 2)* y 2,5-difluorofenilacetileno *(CAS 956386-38-2)*.

Ejemplo 18

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

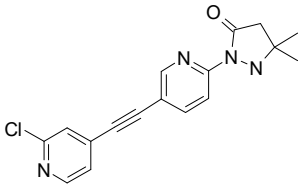


Etapa 1: 2-Bromo-5-feniletinil-pirimidina



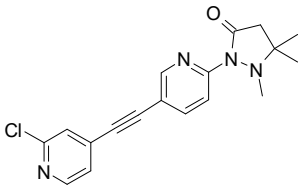
El compuesto del título, un sólido de color amarillo, EM: m/e = 293,2/295,2 ($M+H^+$), puede obtenerse usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3, a partir de 2-bromo-5-yodopiridina y 2-cloro-4-etinil-piridina *(CAS 945717-09-9)*.

Etapa 2: 2-[5-(2-Cloro-piridin-4-iletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo, EM: m/e = 327,4/329,4 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 10, etapa 2, a partir de 2-bromo-5-feniletinil-pirimidina *(Ejemplo 18, etapa 1)* y 5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona *(CAS 24572-33-6)*.

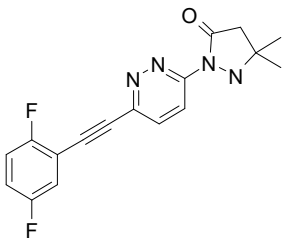
Etapa 3: 2-[5-(2-Cloro-piridin-4-iletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona



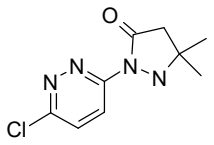
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, EM: m/e = 341,4/343,3 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 3 a partir de 2-[5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona *(Ejemplo 18, etapa 2)* y yodometano.

Ejemplo 19

2-[6-(2,5-Difluoro-feniletinil)-piridazin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona

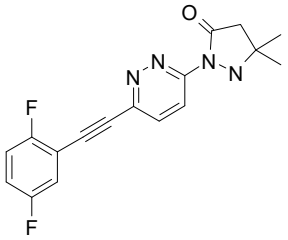


Etapa 1: 2-(6-Cloro-piridazin-3-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona



El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo, EM: m/e = 227,1/229,3 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 2, a partir de 1-benzotriazol-1-il-3-metil-but-2-en-1-ona *(Ejemplo 1, etapa 1)* y (6-cloro-piridazin-3-il)-hidrazina *(CAS 17284-97-8)*.

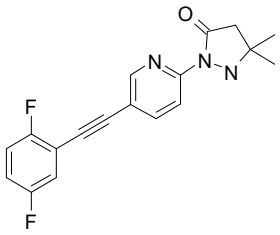
Etapa 2: 2-[6-(2,5-Difluoro-feniletinil)-piridazin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro, EM: m/e = 329,2 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3, a partir de 2-(6-cloro-piridazin-3-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona *(Ejemplo 19, etapa 1)* y 2,5-difluorofenilacetileno *(CAS 956386-38-2)*.

Ejemplo 20

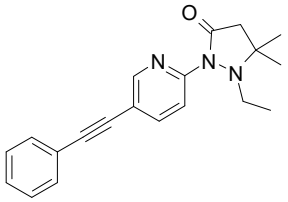
2-[5-(2,5-Difluoro-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona



El compuesto del título, un aceite de color marrón, EM: m/e = 328,1 ($M+H^+$), puede obtenerse usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3, a partir de 2-(5-bromo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona *(Ejemplo 1, etapa 2)* y 2,5-difluorofenilacetileno *(CAS 956386-38-2)*.

Ejemplo 21

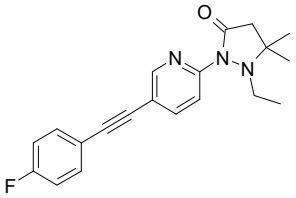
1-Etil-5,5-dimetil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona



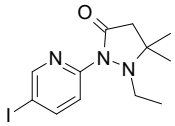
El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo, EM: m/e = 320,4 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 10, etapa 2, a partir de 2-bromo-5-feniletinil-piridina *(Ejemplo 10, etapa 1)* y 1-etil-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona *(CAS 26485-97-2)*.

Ejemplo 22

1-Etil-2-[5-(4-fluoro-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona

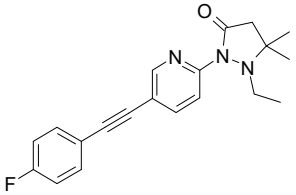


Etapa 1: 1-Etil-2-(5-yodo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona



Se disolvió 2-fluoro-5-yodopiridina (200 mg, 0,90°mmol) en tolueno (1 ml) y se añadieron 1-etil-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona *[CAS 26485-97-2]* (128 mg, 0,90°mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (440 mg, 1,35°mmol, 1,5 equiv.) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 4 horas a 100 ºC. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida cargando directamente la mezcla de tolueno en una columna de gel de sílice y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 50:50. La 1-etil-2-(5-yodo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona deseada (88 mg, rendimiento del 28 %) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo, EM: m/e = 346,3 ($M+H^+$).

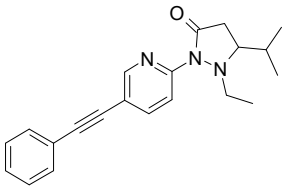
Etapa 2: 1-Etil-2-[5-(4-fluoro-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, EM: m/e = 338,4 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3, a partir de 1-etil-2-(5-yodo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona *(Ejemplo 22, etapa 1)* y 4-fluorofenilacetileno.

Ejemplo 23

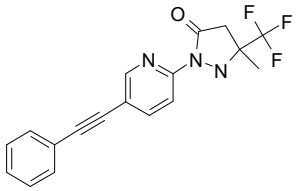
(RS)-1-Etil-5-isopropil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona



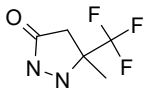
El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro, EM: m/e = 334,4 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 10, etapa 2, a partir de 2-bromo-5-feniletinil-piridina *(Ejemplo 10, etapa 1)* y (RS)-1-etil-5-isopropil-pirazolidin-3-ona *(CAS 1185083-91-3)*.

Ejemplo 24

(RS)-5-Metil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-pirazolidin-3-ona

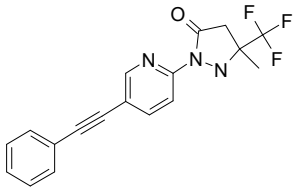


Etapa 1: (RS)-5-Metil-5-trifluorometil-pirazolidin-3-ona



Se disolvió éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-but-2-enoico *(CAS 24490-03-7)* (300 mg, 1,65°mmol) en etanol (3 ml) y se añadió monohidrato de hidrazina al 64 % en etanol (0,13 ml, 1,73°mmol, 1,05 equiv.) a temperatura ambiente y se agitaron en un tubo sellado durante 16 horas a 80 ºC. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. La (RS)-5-metil-5-trifluorometil-pirazolidin-3-ona deseada (280 mg, rendimiento cuantitativo) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, EM: m/e = 169,2 ($M+H^+$).

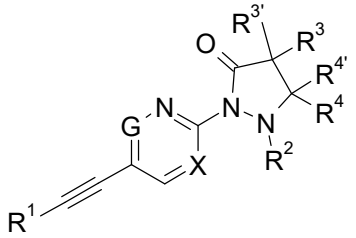
Etapa 1: (RS)-5-Metil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-pirazolidin-3-ona



El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo, EM: m/e = 346,4 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 10, etapa 2, a partir de 2-bromo-5-feniletinil-piridina *(Ejemplo 10, etapa 1)* y (RS)-5-metil-5-trifluorometil-pirazolidin-3-ona *(Ejemplo 24, etapa 1)*.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



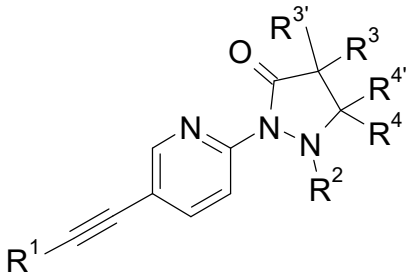
I

en la que

X es N o CH;
G es N o CH; a condición de que como máximo uno de X o G pueda ser nitrógeno;
R^1 es fenilo o piridilo, que están opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4};
R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o puede formar junto con R^4 un cicloalquilo C_3-C_6;
$R^3/R^{3'}/R^4/R^{4'}$ son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C_{1-4} o CF_3;

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

2. Un compuesto de fórmula IA de acuerdo con la reivindicación 1



IA

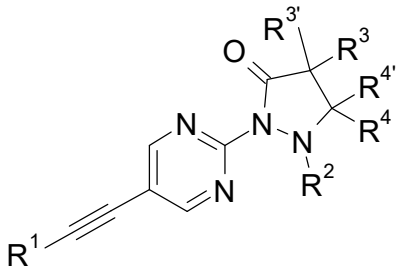
en la que

R^1 es fenilo o piridilo, que están opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4};
R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o puede formar junto con R^4 un cicloalquilo C_3-C_6;
$R^3/R^{3'}/R^4/R^{4'}$ son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C_{1-4} o CF_3;

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

3. Un compuesto de fórmula IA de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que los compuestos son
5,5-dimetil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona (RS)-5-isopropil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona 1,5,5-trimetil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona 1,5,5-trimetil-2-(5-m-toliletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona 2-[5-(3-fluoro-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona 2-[5-(3-fluoro-feniletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona 2-[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona 2-[5-(4-fluoro-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (RS)-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-tetrahidro-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-ona 2-[5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona 2-[5-(2,5-difluoro-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona 1-etil-5,5-dimetil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona 1-etil-2-[5-(4-fluoro-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (RS)-1-etil-5-isopropil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona o (RS)-5-metil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-pirazolidin-3-ona.

4. Un compuesto de fórmula IB de acuerdo con la reivindicación 1,



IB

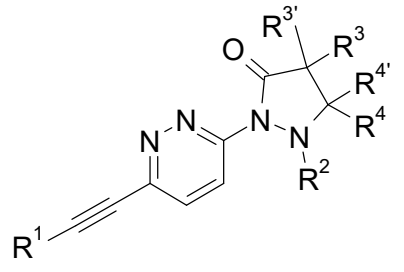
en la que

R^1 es fenilo o piridilo, que están opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4};
R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o puede formar junto con R^4 un cicloalquilo C_3-C_6;
$R^3/R^{3'}/R^4/R^{4'}$ son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C_{1-4} o CF_3;

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

5. Un compuesto de fórmula IB de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4, en el que los compuestos son
5,5-dimetil-2-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirazolidin-3-ona (RS)-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-tetrahidro-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-ona (RS)-1-[5-(3-fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-tetrahidro-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-ona (RS)-1-[5-(4-fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-tetrahidro-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-ona 1,5,5-trimetil-2-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirazolidin-3-ona 2-[5-(3-fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona 2-[5-(4-fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona o 2-[5-(2,5-difluoro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona.

6. Un compuesto de fórmula IC de acuerdo con la reivindicación 1,



IC

en la que

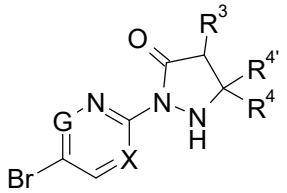
X es N o CH;
G es N o CH; a condición de que como máximo uno de X o G pueda ser nitrógeno;
R^1 es fenilo o piridilo, que están opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4};
R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o puede formar junto con R^4 un cicloalquilo C_3-C_6;
$R^3/R^{3'}/R^4/R^{4'}$ son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C_{1-4} o CF_3;

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

7. Un compuesto de fórmula IC de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 6, en el que el compuesto es 2-[6-(2,5-difluoro-feniletinil)-piridazin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona.

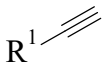
8. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende las variantes

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



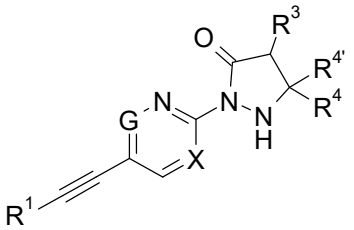
5

con un compuesto de fórmula



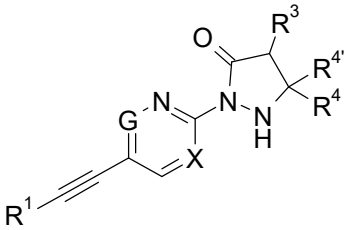
6

para formar un compuesto de fórmula



I-1

en la que los sustituyentes se describen en la reivindicación 1 o
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

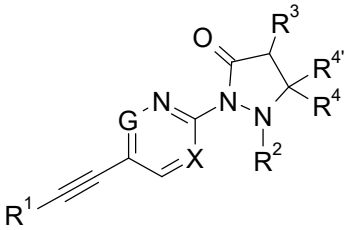


I-1

con un compuesto de fórmula

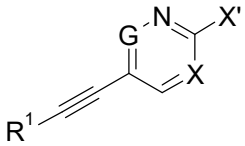
R^2-X'

en la que X' es Br o I, para formar un compuesto de fórmula



I-2

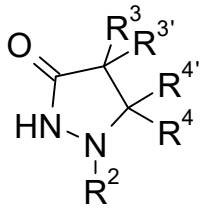
en la que los sustituyentes se describen en la reivindicación 1 o
c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



10

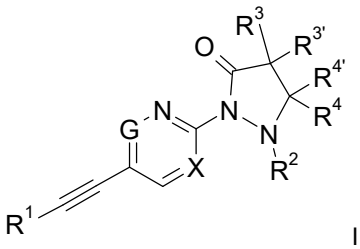
en la que X' es Br, I, F, I

con un compuesto de fórmula



8

para formar un compuesto de fórmula



I

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

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y un vehículo terapéuticamente activo.

11. El uso de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia o de enfermedades cognitivas.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1–7 para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia o de enfermedades cognitivas.