(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 594 031**

(51) Int. CI.:

C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.09.2013 PCT/EP2013/069674**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2014 WO14056710**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2013 E 13766286 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2900659**

(54) Título: **Derivados de ariletinilo**

(30) Prioridad:

27.09.2012 EP 12186265

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.12.2016

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

JAESCHKE, GEORG;
LINDEMANN, LOTHAR;
STADLER, HEINZ y
VIEIRA, ERIC

(74) Agente/Representante:

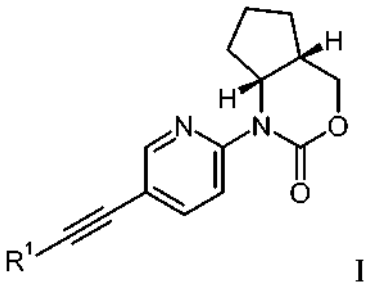
ISERN JARA, Jorge

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de ariletinilo

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



I

en la que
R^1 es fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo o 2,5-di-fluorofenilo; o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en forma enantioméricamente pura con la configuración absoluta que se muestra en la fórmula I.

Los inventores han descubierto sorprendentemente que los compuestos de fórmula general I son moduladores alostéricos del subtipo 5 de receptor de glutamato metabotrópico (mGluR5) que muestran propiedades bioquímicas, fisicoquímicas y farmacodinámicas ventajosas en comparación con los compuestos de la técnica anterior.

En el sistema nervioso central (SNC) la transmisión de estímulos tiene lugar mediante la interacción de un neurotransmisor, que envía 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, en concreto los receptores ionotrópicos, forma canales iónicos controlados por ligando. Los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR) pertenecen al segundo grupo y, además, pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G.

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

mGluR1 y mGluR5 pertenecen al grupo I, mGluR2 y mGluR3 pertenecen al grupo II y mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8 pertenecen al grupo III.
Los ligandos de los receptores de glutamato metabotrópicos que pertenecen al primer grupo se pueden usar para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos tales como psicosis, epilepsia, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria, así como dolor crónico y agudo.

Otras indicaciones tratables en este contexto se limitan a la función cerebral causada por operaciones de derivación o trasplantes, bajo suministro sanguíneo al cerebro, lesiones de la médula espinal, lesiones de la cabeza, hipoxia causada por embarazo, paro cardiaco e hipoglucemia. Otras indicaciones tratables son isquemia, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis tuberosa (TSC), demencia causada por SIDA, lesiones oculares, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo causado por medicamentos así como afecciones que conducen a funciones de deficiencia de glutamato, tales como, por ejemplo, espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adición a nicotina, adición a opiáceos, ansiedad, vómitos, disquinesia y depresiones.

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

Una nueva vía para desarrollar moduladores selectivos es identificar compuestos que actúan a través de un mecanismo alostérico, modulando el receptor por unión a un sitio diferente del sitio de unión ortostérico altamente conservado. Los moduladores alostéricos de mGluR5 han surgido recientemente como nuevas entidades

farmacéuticas que ofrecen esta alternativa atractiva. Se han descrito moduladores alostéricos, por ejemplo, en los documentos de Patente WO2008/151184, WO2006/048771, WO2006/129199, WO2005/044797 y en particular WO2011/128279 así como en Molecular Pharmacology, 40, 333 - 336, 1991; The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 313, n.º 1, 199-206, 2005; Nature, 480 (7375), 63-68, 2011.

Se han descrito moduladores alostéricos positivos en la técnica anterior. Son compuestos que no activan directamente los receptores por sí mismos, sino que potencian notablemente las respuestas estimuladas por agonista, aumentan la potencia y maximizan la eficacia. La unión de estos compuestos aumenta la afinidad de un agonista de sitio de glutamato en su sitio de unión N-terminal extracelular. De ese modo, la modulación alostérica es un mecanismo atractivo para mejorar la activación fisiológica del receptor apropiado. Existe una escasez de moduladores alostéricos selectivos para el receptor mGluR5. Los moduladores del receptor mGluR5 convencionales carecen por lo general de seguridad farmacológica, lo que conduce a un mayor número de efectos secundarios del fármaco.
Por lo tanto, permanece la necesidad de compuestos que superen estas deficiencias y que proporcionen de forma eficaz moduladores alostéricos selectivos para el receptor mGluR5. La presente invención ha solucionado este problema, como se observa a continuación:

Comparación de compuestos de la invención frente a compuestos similares de la técnica anterior:

Se han desvelado compuestos estructuralmente similares en la técnica anterior en el documento de Patente WO2011128279 (= Ref. 1, Hoffmann-La Roche) y se muestran los compuestos estructuralmente más similares de este documento de patente (ejemplos 20, 72, 76, 79, 81 y 103) con fines comparativos.

Ensayos y datos biológicos y fisicoquímicos:

Ensayo de movilización de Ca^{2+} intracelular

Se generó una línea celular HEK-293 monoclonal transfectada con un ADNc que codifica el receptor mGlu5a humano; para el trabajo con Moduladores Alostéricos Positivos (PAM) de mGlu5, se seleccionó una línea celular con bajos niveles de expresión de receptor y baja actividad constitutiva de receptor para permitir la diferenciación de actividad agonística frente a PAM. Se cultivaron células de acuerdo con protocolos convencionales (Freshney, 2000) en Medio Eagle modificado por Dulbecco con alta cantidad de glucosa complementado con glutamina 1 mM, suero bovino inactivado térmicamente al 10 % (vol/vol), penicilina/estreptomicina, 50 µg/ml de higromicina y 15 µg/ml de blasticidina (todos los reactivos de cultivo celular y antibióticos de Invitrogen, Basel, Suiza).

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

La respuestas se midieron como aumento de pico en fluorescencia menos la línea basal (es decir, la fluorescencia sin la adición de L-glutamato), normalizadas con respecto al efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones de saturación de L-glutamato. Los gráficos se representaron con el % máximo estimulador usando XLfit, un programa de ajuste de curvas que representa de forma iterativa los datos usando el algoritmo Levenberg Marquardt. La ecuación de análisis de competición de sitio individual usada fue y = A + ((B-A)/(1+((x/C)D))), donde y es el % de efecto estimulador máximo, A es el mínimo y, B es el máximo y, C es la CE_{50}, x es el log10 de la concentración del compuesto competidor y D es la pendiente de la curva (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 (= eficacia) en % del efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones de saturación de L-glutamato.
Las señales positivas obtenidas durante la preincubación con los compuestos de ensayo PAM (es decir, antes de la aplicación de una concentración CE_{20} de L-glutamato) fueron indicativas de una actividad agonista, demostrando la ausencia de tales señales la carencia de actividades agonistas. Una depresión de la señal observada después de la adición de la concentración CE_{20} de L-glutamato fue indicativa de actividad inhibidora del compuesto de ensayo. En la lista de ejemplos posterior se muestran los resultados correspondientes para compuestos que tienen todos CE_{50} < 30 nM.

Ensayo de adición de glutatión (GSH) después de activación metabólica:

Las condiciones de ensayo para la detección de conjugados de glutatión siguen el procedimiento descrito por C.M.

Dieck-haus *et al.* en Chem.Res.Toxicol., 18, 630-638(2005). Las muestras para las que se detectó claramente la masa de un aducto covalente con un metabolito reactivo se indican como FLAG (positivo). Los compuestos para los que no se detectó ningún aducto se denominan NO FLAG (negativo).

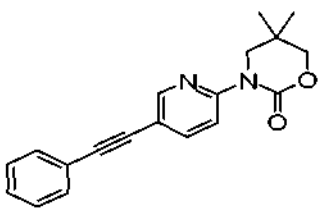
Comparación de los compuestos de la invención frente a los compuestos de referencia Ej. 20, 72, 76, 79, 81 y 103 del documento de Patente WO2011128279:

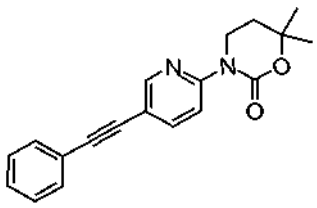
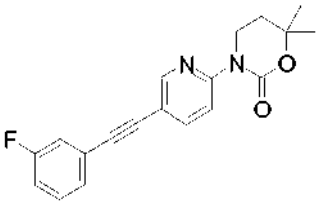
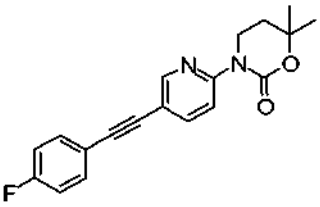
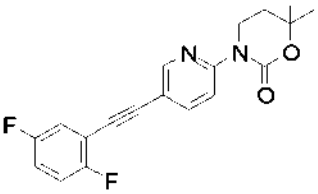
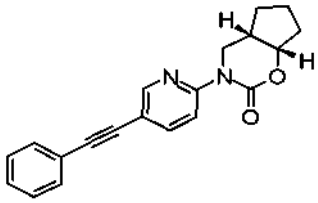
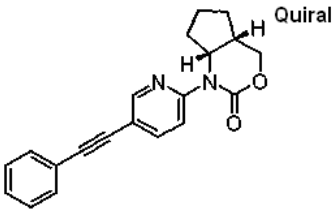
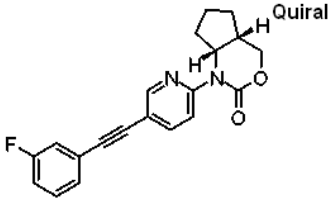
Los compuestos de la invención tienen todos potencias similares en comparación con los compuestos de referencia. Además todos ellos muestran eficacias bastante inferiores al 60 % en comparación con los valores mucho mayores de los compuestos de referencia (superior al 80 %) que es un criterio con respecto a los problemas de tolerabilidad de los moduladores alostéricos positivos de mGluR5. Los compuestos con altos valores de eficacia superiores al 60 % muestran graves efectos secundarios relacionados con el SNC después de dosificación oral (convulsiones) de una dosis cercana a aquella en la que se observan los efectos terapéuticos deseados (baja ventana terapéutica). Los compuestos con eficacias inferiores al 60 % se toleran bien con dosis que pueden ser de 30 a 1000 veces mayores que la dosis terapéutica mientras se mantienen sus efectos terapéuticos deseados. Hablando en términos generales, los compuestos de la presente invención tienen por lo tanto una clara ventaja con respecto a la seguridad farmacológica debido a sus valores de eficacia inferiores al 60 % que correlacionan con la ausencia de propensión a efectos secundarios graves en el SNC en comparación con los compuestos estructuralmente similares de la técnica anterior. Sorprendentemente, algunos de los compuestos de la invención también muestran una solubilidad mucho mayor en comparación con los compuestos de referencia. Los expertos en la materia conocen bien que una mayor solubilidad conduce a una mejor absorción de fármaco así como a valores de fracción libre mayores que a su vez conducen a un aumento de la disponibilidad del fármaco en su diana. Esto es especialmente válido para fármacos que fijan como diana el compartimento del sistema nervioso central.

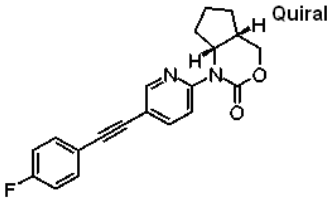
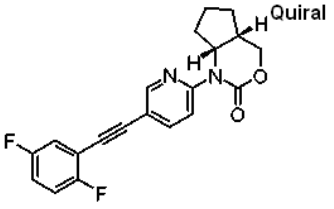
Finalmente, los compuestos de la invención no muestran reacción con glutatión después de activación metabólica (ensayo de GSH). La reacción de fármacos químicamente reactivos con proteínas (unión covalente de proteína (CVB)) es una propiedad indeseable con respecto a la seguridad farmacológica. Las proteínas pueden formar aductos covalentes con metabolitos reactivos de moléculas farmacológicas a través de sus cadenas laterales de aminoácidos nucleófilos (por ejemplo, cisteína, serina, lisina, etc.). La formación de aductos fármaco-proteína puede conducir a reacciones indeseadas del sistema inmune, que reconoce las proteínas unidas covalentemente como extrañas. Tales respuestas inmunes pueden conducir a reacciones alérgicas de intensidad variable, denominadas toxicidad inmune.

El ensayo de CVB (unión covalente) "*gold standard*" (método de referencia), que detecta la formación de aductos covalentes por incubación de los compuestos de ensayo con microsomas hepáticos humanos (HLM) necesita llevarse a cabo con material marcado con ^{14}C. Esto no es apropiado con fines de análisis sistemático de rutina. El ensayo de glutatión después de activación metabólica (véase la descripción del ensayo) es apropiado para análisis sistemático de rutina, y los compuestos que muestran una actividad significativa en este ensayo es muy probable que muestren actividad en el ensayo de CVB. Los datos anteriores muestran que los compuestos de la invención tienen una tendencia mucho menor a formar aductos covalentes fármaco-glutatión (NO FLAG) mientras que los correspondientes compuestos de referencia forman cantidades significativas de conjugados con glutatión (FLAG). Hablando en términos generales, los compuestos de la presente invención tienen por lo tanto una clara ventaja con respecto a la seguridad farmacológica debido a su tendencia mucho menos pronunciada a formar metabolitos reactivos en comparación con los compuestos estructuralmente similares de la técnica anterior.

Lista de Ejemplos:

Ej. n.º	Estructura	CE_{50} [nM]	Eficacia [%]	GSH [HLM]
Ej. Ref. 20		27	135	n.m.

Ej. n.º	Estructura	CE_{50} [nM]	Eficacia [%]	GSH [HLM]
Ej. Ref. 72		10	86	FLAG
Ej. Ref. 76		13	124	FLAG
Ej. Ref. 79		22	85	FLAG
Ej. Ref. 81		12	95	FLAG
Ej. Ref. 103		27	123	FLAG
Ej. 1		22	38	NO FLAG
Ej. 2		10	43	NO FLAG

Ej. n.º	Estructura	CE_{50} [nM]	Eficacia [%]	GSH [HLM]
Ej. 3		10	40	NO FLAG
Ej. 4		15	35	No FLAG

Los compuestos de fórmula I se distinguen por tener propiedades terapéuticas valiosas. Se pueden usar en el tratamiento o la prevención de trastornos relacionados con moduladores alostéricos del receptor mGluR5.

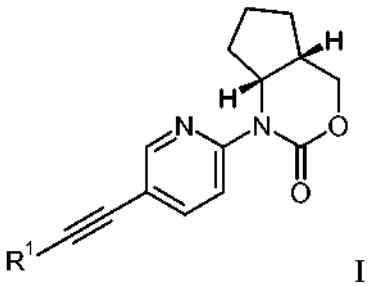
Las indicaciones más preferentes para los compuestos que son moduladores alostéricos son esquizofrenia y cognición.

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 al uso en el tratamiento o la prevención de trastornos relacionados con moduladores alostéricos del receptor mGluR5, tales como esquizofrenia y cognición y a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula I.

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

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" o "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" incluye sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como 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.

La realización de la invención son compuestos de fórmula I



I

en la que
R^1 es fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo o 2,5-di-fluorofenilo;
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en forma enantioméricamente pura con la configuración absoluta que se muestra en la fórmula I.

Los compuestos de fórmula I son los siguientes:

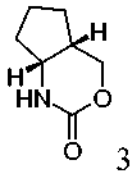
(4aS,7aR)-1-(5-Feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]oxazin-2-ona
(4aS,7aR)-1-[5-(3-Fluorofeniletinil)-piridin-2-il]-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]oxazin-2-ona
(4aS,7aR)-1-(5-((4-Fluorofenil)etinil)-piridin-2-il)hexahidro-ciclopenta[d][1,3]oxazin-2(1H)-ona
(4aS,7aR)-1-[5-(2,5-Difluorofeniletinil)-piridin-2-il]-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]oxazin-2-ona

La preparación de los compuestos de fórmula I de la presente invención se puede llevar a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en los siguientes esquemas 1 a 3. Los expertos en la materia conocen las técnicas necesarias para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes. Los sustituyentes y los índices que se usan en la siguiente descripción de los procesos tienen el significado dado anteriormente en el presente documento.

Los compuestos de fórmula I se pueden fabricar mediante los métodos que se dan posteriormente, mediante métodos que se dan en los ejemplos o mediante métodos análogos. Los expertos en la materia conocen las condiciones apropiadas de reacción para las etapas de reacción individuales. La secuencia de reacciones no se limita a la que se representa en los esquemas aunque, sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y sus respectivas reactividades, la secuencia de etapas de reacción se puede alterar libremente. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante métodos análogos a los métodos que se dan posteriormente, mediante métodos que se describen en referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante métodos conocidos en la técnica.

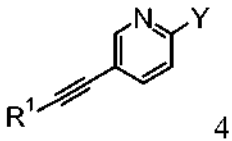
Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante la variante de proceso descrita a continuación, proceso que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3



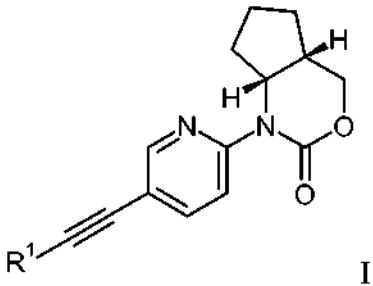
3

donde el compuesto de fórmula 3 es una mezcla racémica o está en forma enantioméricamente pura con un compuesto de arilacetileno de halo-piridina adecuado de fórmula 4, donde Y es halógeno, preferentemente flúor, bromo o yodo



4

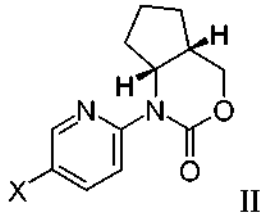
para formar un compuesto de fórmula I en forma enantioméricamente pura o en forma de una mezcla racémica, donde los enantiómeros se puede separar usando métodos conocidos por los expertos en la materia,



I

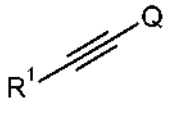
en la que los sustituyentes se han descrito anteriormente, o si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables o

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II en forma enantioméricamente pura o en forma de una mezcla racémica, donde X es halógeno, preferentemente yodo o bromo



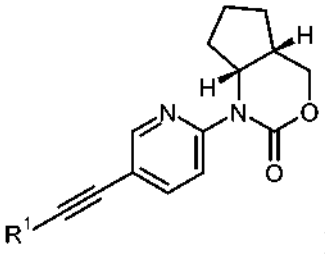
II

con un compuesto de acetileno de fórmula 5, donde Q es hidrógeno o un grupo trialquilsililo



5

para formar un compuesto de fórmula I en forma enantioméricamente pura o en forma de una mezcla racémica que se puede separar usando métodos conocidos por los expertos en la materia,

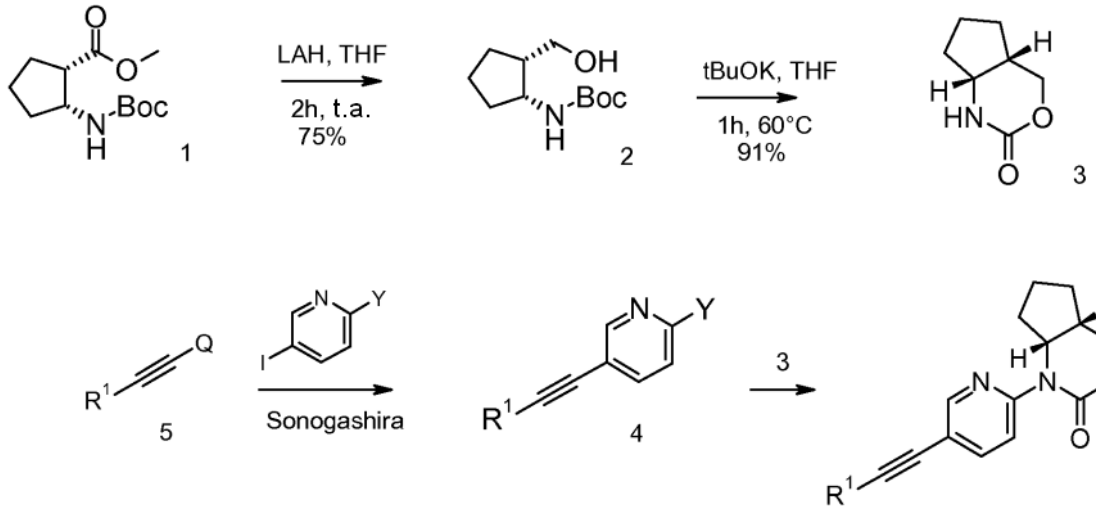


I

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.

La preparación de los compuestos de fórmula I se describe adicionalmente con mayor detalle en los esquemas 1 a 3 y en los ejemplos 1-4.

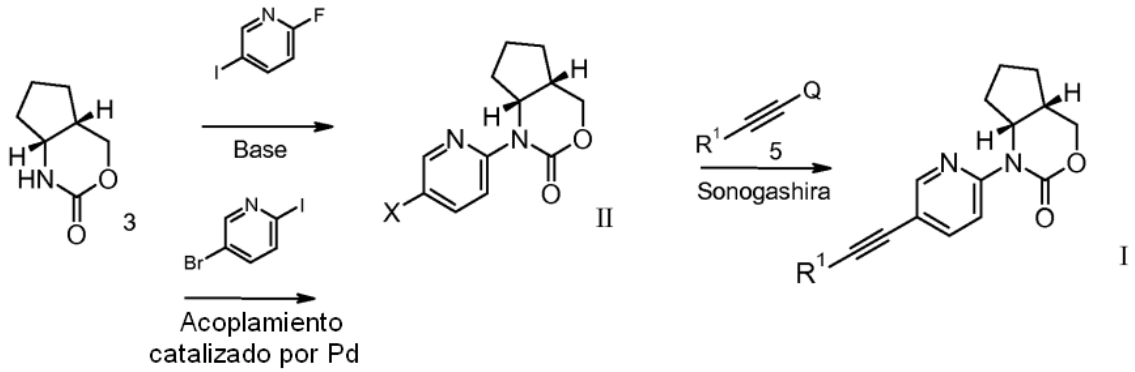
Esquema 1



El compuesto de fórmula 3 se puede obtener partiendo del aminoácido protegido racémico u ópticamente puro de fórmula 1 por reducción con hidruro de litio y aluminio en THF para formar el alcohol 2 que a continuación se cicla en condiciones básicas para producir el carbamato bicíclico 3. El halopiridina-arilacetileno 4 se sintetiza mediante

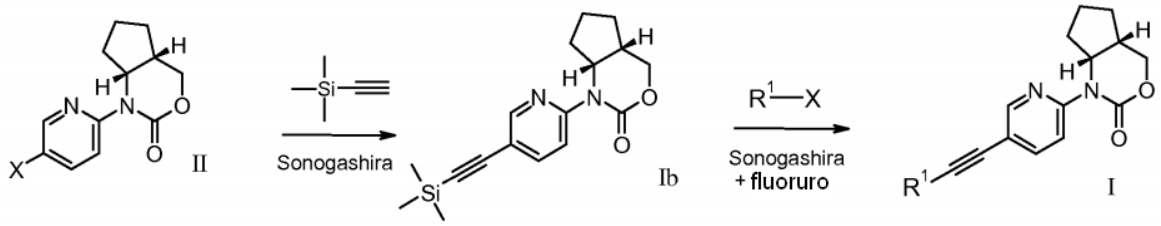
acoplamiento de Sonogashira de un derivado de arilacetileno sustituido de forma apropiada 5 (donde Q es hidrógeno o un grupo protector escindible *in situ* tal como un grupo trialquilsilil- o arildialquilsilil-, preferentemente hidrógeno o trimetilsililo) con, por ejemplo, 2-fluoro-5-yodopiridina o 2-bromo-5-yodopiridina. La sustitución nucleofílica catalizada por base (por ejemplo NaH/DMF; o Cs_2CO_3/tolueno) en el caso en el que Y es flúor o condiciones catalizadas por paladio (Buchwald) cuando Y es bromo en presencia de carbamato bicíclico 3 produce los compuestos de fórmula I (esquema 1).

Esquema 2



Alternativamente, la reacción del carbamato 3 con una dihalopiridina tal como 2-fluoro-5-yodopiridina o 2-yodo-5-bromopiridina usando las condiciones descritas anteriormente también puede formar un compuesto de fórmula II donde X es yodo o bromo (esquema 2). El compuesto II se hace reaccionar a continuación con un derivado de arilacetileno sustituido de forma apropiada 5 en condiciones de acoplamiento catalizado por paladio (reacción de Sonogashira) para formar los compuestos de fórmula I. Alternativamente, la parte de acetileno se puede elaborar en dos etapas haciendo reaccionar en primer lugar el compuesto II con un compuesto de acetileno parcialmente protegido tal como, por ejemplo, trimetilsililacetileno para producir un compuesto intermedio de fórmula Ib seguido de una reacción de Sonogashira (en presencia de fluoruro para distinguir el grupo protector sililo *in situ*) con un halogenuro de arilo sustituido de forma apropiada donde X es bromo o yodo para formar un compuesto de fórmula I (esquema 3).

Esquema 3



En el caso en el que se use 3 racémico, los enantiómeros se pueden preparar en cualquier etapa dada durante la síntesis de los compuestos de fórmula I usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

El compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento así como su sal farmacéuticamente aceptable se usa en el tratamiento o la prevención de psicosis, epilepsia, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria, dolor crónico y agudo, función cerebral restringida causada por operaciones de derivación o trasplantes, bajo suministro sanguíneo al cerebro, lesiones de la médula espinal, lesiones de la cabeza, hipoxia causada por embarazo, paro cardiaco e hipoglucemia, isquemia, Corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia causada por SIDA, lesiones oculares, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo causado por medicamentos, espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, trastorno de reflujo gastrointestinal, lesión o insuficiencia hepática inducida por fármacos o por enfermedad, síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de Down, autismo, adicción a la nicotina, adicción a opiáceos, ansiedad, vómitos, disquinesia, trastornos de la alimentación, en particular bulimia o anorexia nerviosa, y depresiones, particularmente para el tratamiento y la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, ansiedad, tratamiento de dolor crónico y agudo, incontinencia urinaria y obesidad.

Las indicaciones preferentes son esquizofrenia y trastornos cognitivos.

La presente invención se refiere además al uso de un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, así como su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento, preferentemente para el tratamiento y la prevención de los trastornos mencionados anteriormente.

Ensayos y datos biológicos:

Se usó el ensayo de movilización de Ca^{2+} intracelular que se ha descrito anteriormente para la determinación de los valores de CE_{50}.

En la siguiente lista de ejemplos se muestran los resultados correspondientes para compuestos que tienen todos valores de CE_{50} menores o iguales a 22 nM.

Ejemplo	CE_{50} (nM) PAM mGlu5
1	22
2	10
3	10
4	15

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos revestidos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también se puede efectuar por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones de inyección.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden procesar con vehículos farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos para la producción de preparaciones farmacéuticas. Se puede usar lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales y similares, por ejemplo, como tales vehículos para comprimidos, comprimidos revestidos, grageas y cápsulas de gelatina duras. Algunos vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares; sin embargo, dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, no se requiere habitualmente ningún vehículo en el caso de cápsulas de gelatina blanda. Algunos vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Se pueden usar adyuvantes, tales como alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares, para soluciones acuosas de inyección de sales solubles en agua de compuestos de fórmula (I), pero como regla general no son necesarios. Algunos vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos y líquidos y similares.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulgentes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas más.

Como se ha mencionado anteriormente, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y un excipiente terapéuticamente inerte también son un objeto de la presente invención, así como un proceso para la producción de tales medicamentos que comprende poner en contacto uno o más compuestos de fórmula I o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas distintas en una forma de dosificación galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

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

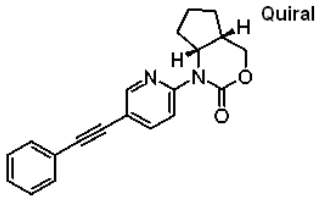
La dosificación puede variar dentro de límites amplios y se ajustará, por supuesto, a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, la dosificación eficaz para administración oral o parenteral está entre 0,01-20 mg/kg/día, siendo una dosificación de 0,1-10 mg/kg/día preferente para la totalidad de las indicaciones descritas. Por lo tanto, la dosificación diaria para un adulto humano que pesa 70 kg está entre 0,7-1400 mg por día, preferentemente entre 7 y 700 mg por día.

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

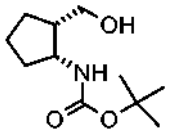
mg/comprimido	
Ingrediente activo	100
Lactosa en polvo	95
Almidón de maíz blanco	35
Polivinilpirrolidona	8
Carboximetil almidón Na	10
Estearato de magnesio	2
Peso del comprimido	250

Ejemplo 1

(4aS,7aR)-1-(5-Feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]oxazin-2-ona

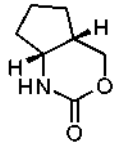


Etapa 1: éster de terc-butilo del ácido ((1R,2S)-2-Hidroximetil-ciclopentil)-carbámico



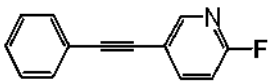
A una suspensión bien agitada de 0,94 g (24,7 mmol, 2 eq.) de $LiAlH_4$ en 30 ml de THF a 0 ºC se añadió gota a gota a 0 ºC una solución de (1S,2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-ciclopentanocarboxilato de metilo (CAS: 592503-55-4) (3,0 g, 12,3 mmol) (desprendimiento de gas, ligeramente exotérmica). Después de 15 minutos a 0 ºC la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0 ºC y se añadió agua gota a gota. Las sales inorgánicas precipitadas se filtraron a través de Celite y se lavaron con acetato de etilo. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de un 0 % a un 50 % de acetato de etilo en heptano para producir 1,99 g (75 %) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: (4aS,7aR)-Hexahidro-ciclopenta[d][1,3]oxazin-2-ona



A una solución de éster de terc-butilo del ácido ((1R,2S)-2-hidroximetil-ciclopentil)-carbámico (1,6 g, 7,43 mmol) en THF (40 ml) se añadió terc-butóxido potásico (3,34 g, 29,7 mmol, 4,0 eq.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h a 60 ºC la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y después de procesamiento con acetato de etilo/agua, secado y concentración al vacío, la mezcla de material en bruto se adsorbió sobre sílice y se cromatografió sobre una columna de sílice preempaquetada (50 g, gradiente de un 50 % a un 100 % de EtOAc en Heptano) para producir 950 mg (91 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: 2-Fluoro-5-feniletinil-piridina



En un matraz de fondo redondo de 2 bocas de 100 ml en atmósfera de argón se disolvió 2-fluoro-5-yodopiridina (5,0 g, 22,4 mmol, 1,0 eq.) en THF (30 ml). Después de 5 minutos a temperatura ambiente se añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (944 mg, 1,35 mmol, 0,06 eq.), trietilamina (6,81 g, 9,32 ml, 67,3 mmol, 3,0 eq.), fenil acetileno (2,75 g, 2,95 ml, 26,9 mmol, 1,2 eq.) y yoduro de cobre(I) (128 mg, 0,67 mmol, 0,03 eq.). La suspensión de color pardo se enfrió con agua (reacción exotérmica) a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. A continuación, se añadieron 200 ml de dietil éter, la mezcla se filtró, se lavó con éter y se concentró al vacío para producir 5,7 g de un sólido de color pardo que se adsorbió sobre sílice y se cromatografió en 2 porciones sobre una columna de sílice preempaquetada de 100 g eluyendo con un gradiente de un 0-10 % de acetato de etilo en heptano para producir 3,99 g (91 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro, MS: m/e = 198,1 ($M+H^+$).

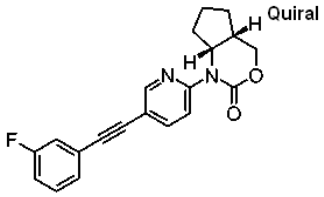
Etapa 4: (4aS,7aR)-1-(5-Feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]oxazin-2-ona

En un matraz de fondo redondo de 10 ml se disolvieron (4aS,7aR)-hexahidro-ciclopenta[d]-[1,3]oxazin-2-ona (80 mg, 0,57 mmol, 1,0 eq.) y 2-fluoro-5-(feniletinil)piridina (112 mg, 0,57 mmol, 1,0 eq.) en 2 ml de DMF. Se añadió hidruro sódico (suspensión al 60 %) (29,5 mg, 0,74 mmol, 1,3 eq.) y la suspensión de color pardo se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo.

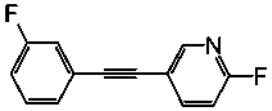
Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de sílice preempaquetada eluyendo con un gradiente de un 0-50 % de acetato de etilo en heptano para producir 42,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro, MS: m/e = 319,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 2

(4aS,7aR)-1-[5-(3-Fluorofeniletinil)-piridin-2-il]-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]oxazin-2-ona



Etapa 1: 2-Fluoro-5-(3-fluoro-feniletinil)-piridina



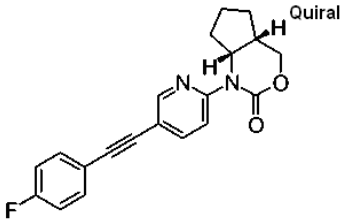
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 1, etapa 3 usando 3-flurorofenilacetileno en lugar de fenilacetileno para producir el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco, MS: m/e = 216,2 ($M+H^+$).

Etapa 2: (4aS,7aR)-1-[5-(3-Fluorofeniletinil)-piridin-2-il]-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]oxazin-2-ona

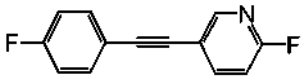
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 1, etapa 4 usando (4aS,7aR)-hexahidro-ciclopenta[d]-[1,3]oxazin-2-ona (66 mg, 0,47 mmol) *(Ejemplo 1, etapa 2)* y 2-fluoro-5-((3-fluorofenil)etinil)piridina (100 mg, 0,47 mmol) para producir 48 mg (31 %) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo claro; MS: m/e = 337,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 3

(4aS,7aR)-1-[5-(4-Fluorofeniletinil)-piridin-2-il]-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]oxazin-2-ona



Etapa 1: 2-Fluoro-5-(4-fluoro-feniletinil)-piridina



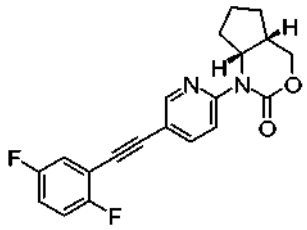
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 1, etapa 3 usando 4-flurorofenilacetileno en lugar de fenilacetileno para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro, MS: m/e = 216,2 ($M+H^+$).

Etapa 2: (4aS,7aR)-1-[5-(3-Fluorofeniletinil)-piridin-2-il]-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]oxazin-2-ona

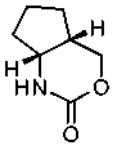
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 1, etapa 4 usando (4aS,7aR)-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]oxazin-2-ona (66 mg, 0,47 mmol) *(Ejemplo 1, etapa 2)* y 2-fluoro-5-((3-fluorofenil)etinil)piridina (100 mg, 0,47 mmol) para producir 22 mg (14 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro; MS: m/e = 337,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 4

(4aS,7aR)-1-[5-(2,5-Difluorofeniletinil)-piridin-2-il]-hexahidro-ciclopenta[d]-[1,3]oxazin-2-ona

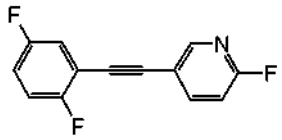


Etapa 1: (rac)-(4aSR,7aRS)-Hexahidro-ciclopenta[d][1,3]oxazin-2-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 1, etapas 1 y 2, partiendo de (1SR,2RS)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-ciclopentanocarboxilato de metilo racémico (CAS: 164916-42-1) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; MS: m/e = 142,3 ($M+H^+$).

Etapa 2: 5-(2,5-Difluoro-feniletinil)-2-fluoro-piridina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 1, etapa 3 usando 2,5-difluororofenilacetileno en lugar de fenilacetileno para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, MS: m/e = 234,4 ($M+H^+$).

Etapa 3: (rac)-(4aSR,7aRS)-1-[5-(2,5-Difluoro-feniletinil)-piridin-2-il]-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]oxazin-2-ona

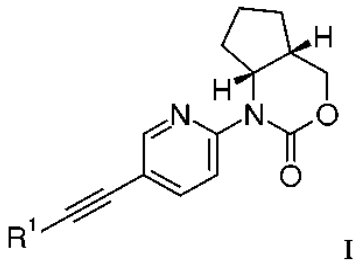
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 1, etapa 4 usando (rac)-(4aSR,7aRS)-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]oxazin-2-ona (30 mg, 0,21 mmol) *(Ejemplo 4, etapa 2)* y 5-(2,5-difluoro-feniletinil)-2-fluoro-piridina (50 mg, 0,21 mmol) para producir 33 mg (43 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo; MS: m/e = 355,6 ($M+H^+$).

Etapa 4: (-)-(4aS,7aR)-1-[5-(2,5-Difluoro-feniletinil)-piridin-2-il]-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]oxazin-2-ona

Se separó una mezcla racémica de (rac)-(+/-)-(rac)-(4aSR,7aRS)-1-[5-(2,5-difluoro-feniletinil)-piridin-2-il]-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]oxazin-2-ona (Ejemplo 1) (33 mg) mediante HPLC quiral: (Reprosil Chiral NR - 5 cm x 50 cm, 20 µM; Etanol/Heptano al 40 %, 35 ml/min, 18 Bar). Se obtienen (+)-(4aR,7aS)-1-[5-(2,5-difluoro-feniletinil)-piridin-2-il]-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]oxazin-2-ona (15 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro, MS: m/e = 355,6 ($M+H^+$) y (-)-(4aR,7aS)-1-[5-(2,5-difluoro-feniletinil)-piridin-2-il]-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]oxazin-2-ona (14,9 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro, MS: m/e = 355,6 ($M+H^+$).

REIVINDICACIONES

1. Derivados de etinilo de fórmula I



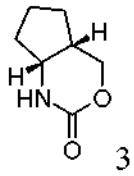
I

en la que
R^1 es fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo o 2,5-di-fluorofenilo;
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable en forma enantioméricamente pura.

2. Derivados de etinilo de fórmula I, en la que los compuestos son
(4aS,7aR)-1-(5-Feniletinil-piridin-2-il)-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]oxazin-2-ona
(4aS,7aR)-1-[5-(3-Fluorofeniletinil)-piridin-2-il]-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]oxazin-2-ona
(4aS,7aR)-1-(5-((4-Fluorofenil)etinil)-piridin-2-il)hexahidro-ciclopenta[d][1,3]oxazin-2(1H)-ona o
(4aS,7aR)-1-[5-(2,5-Difluorofeniletinil)-piridin-2-il]-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]oxazin-2-ona.

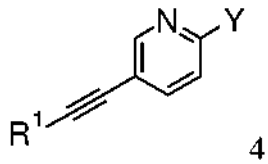
3. Un proceso para preparación de un compuesto de fórmula I como se describe en la reivindicación 1, que comprende las variantes

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3



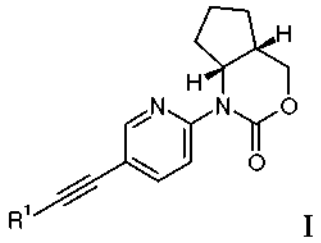
3

donde el compuesto de fórmula 3 es una mezcla racémica o está en forma enantioméricamente pura con un compuesto de arilacetileno de halo-piridina adecuado de fórmula 4, donde Y es halógeno, seleccionado entre flúor, bromo o yodo



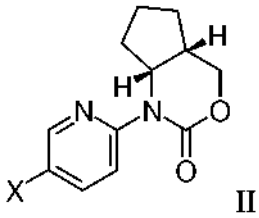
4

para formar un compuesto de fórmula I en forma enantioméricamente pura o en forma de una mezcla racémica, donde los enantiómeros se pueden separar usando métodos conocidos por los expertos en la materia,



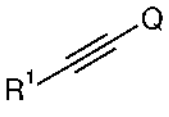
I

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 o
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II en forma enantioméricamente pura o en forma de una mezcla racémica, donde X es halógeno, preferentemente yodo o bromo



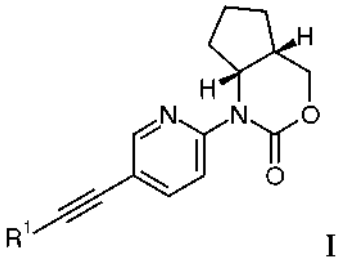
II

con un compuesto de acetileno de fórmula 5, donde Q es hidrógeno o un grupo trialquilsililo



5

para formar un compuesto de fórmula I en forma enantioméricamente pura o en forma de una mezcla racémica que se puede separar usando métodos conocidos por los expertos en la materia,



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.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

5. Una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 así como su sal farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, cuando sea aplicable en forma de mezclas de enantiómeros, diastereómeros, o en forma enantioméricamente pura; así como su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso como medicamento.

7. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 así como su sal farmacéuticamente aceptable para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con moduladores alostéricos de receptores mGluR en las el que la enfermedad es esquizofrenia, enfermedades cognitivas, síndrome del cromosoma X frágil o autismo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 para el tratamiento o la prevención de esquizofrenia, enfermedades cognitivas, síndrome del cromosoma X frágil o autismo.