

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 599 553**

51 Int. Cl.:

C07D 213/81 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.10.2013 PCT/EP2013/071500**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014 WO14060398**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2013 E 13783003 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2909180**

54 Título: **Derivados de etinilo como moduladores de la actividad del receptor mGluR5**

30 Prioridad:

18.10.2012 EP 12188940

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

02.02.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

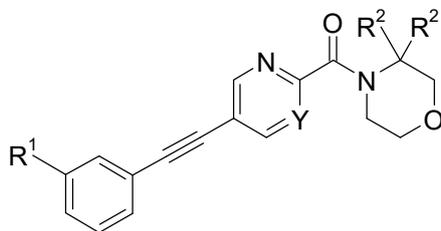
ES 2 599 553 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de etinilo como moduladores de la actividad del receptor mGluR5

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



I

en la que:

10 Y es N o CH;
R¹ es flúor o cloro;
R² es hidrógeno o metilo;

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

Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general I son antagonistas de receptores metabotrópicos de glutamato (NAM = moduladores alostéricos negativos). Los compuestos de la fórmula I se distinguen por tener propiedades terapéuticas valiosas. Pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención de trastornos mediados por el receptor mGluR5.

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

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

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

35 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.

40 Los moduladores alostéricos negativos de receptores de glutamato metabotrópico pertenecientes al primer grupo pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, por ejemplo de la enfermedad de Parkinson, el síndrome de la X frágil, los trastornos autistas, los trastornos cognitivos y los déficits de memoria así como el dolor agudo y crónico y la enfermedad del reflujo gastroesofágico (GERD).

45 Otras indicaciones que pueden tratarse en este contexto son la función cerebral restringida causada por operaciones de "bypass" o trasplantes, el riego sanguíneo insuficiente del cerebro, las lesiones de la columna vertebral, las lesiones del cráneo, la hipoxia causada por el embarazo, el paro cardíaco y la hipoglucemia. Otras indicaciones que pueden tratarse son la isquemia, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, la lesiones oculares, la retinopatía, el parkinsonismo idiopático o el parkinsonismo causado por medicamentos así como los estados patológicos que conducen a funciones de deficiencia de glutamato, p.ej. los espasmos musculares, las convulsiones, la migraña, la incontinencia urinaria, la adicción a la nicotina, la adicción a los opiáceos, la ansiedad, los vómitos, la discinesia y las depresiones.

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

Los antagonistas selectivos del mGluR5 son especialmente útiles para el tratamiento de trastornos, en el que se desea la reducción de la activación del receptor mGluR5, por ejemplo la ansiedad y el dolor, la depresión, el síndrome de la X frágil, los trastornos del espectro autista, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad del reflujo gastroesofágico (GERD).

5 Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, los compuestos antes mencionados como sustancias farmacéuticamente activas y su obtención. Otros objetos de la invención son los medicamentos basados en un compuesto de la invención y su fabricación así como el uso de los compuestos para el control o la prevención de los trastornos (NAM) mediados por el receptor mGluR5, que son la
10 ansiedad y el dolor, la depresión, el síndrome de la X frágil, los trastornos del espectro autista, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad del reflujo gastroesofágico (GERD) y además el uso de los compuestos para la producción de los medicamentos correspondientes.

15 Una forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula I, en la que Y es N. Este compuesto es la (3,3-dimetil-morfolin-4-il)-[5-(3-cloro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-metanona.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula I, en la que Y es CH.

Estos compuestos son:

20 (3,3-dimetil-morfolin-4-il)-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-metanona
[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-morfolin-4-il-metanona o
(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-metanona.

Una forma especial de ejecución de la invención abarca a los compuestos siguientes:

25 (3,3-dimetil-morfolin-4-il)-[5-(3-cloro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-metanona
(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-metanona
[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-morfolin-4-il-metanona o
(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-metanona.

30 Los compuestos, que son similares a los de la presente invención, se han descrito de modo genérico como moduladores alostéricos positivos del receptor mGluR5. Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que se obtienen antagonistas muy potentes del mGluR5 en lugar de los moduladores alostéricos positivos del mGluR5, que tienen una farmacología totalmente opuesta a los moduladores alostéricos positivos.

35 La principal diferencia entre moduladores alostéricos positivos y negativos se representa en la figura 1. Un modulador alostérico positivo (PAM) del mGluR5 produce una mayor actividad del receptor (movilización de Ca^{2+}) en presencia de una concentración fija de glutamato, mientras que un antagonista alostérico (modulador alostérico negativo, NAM) produce la reducción de la activación del receptor. En la figura 1 se representa el comportamiento general de un NAM y de un PAM en las mismas condiciones. La afinidad con el receptor según la figura 1 es aprox. 10^{-7} M para el PAM y entre 10^{-7} M y 10^{-8} M para el NAM. Estos valores pueden determinarse también realizando un ensayo de unión para desplazar un radioligando (= MPEP), véase la descripción del ensayo.

45 Figura 1: Comparación de un modulador alostérico positivo (PAM) del mGluR5 y un antagonista del mGluR5 (modulador alostérico negativo = NAM).

Las indicaciones que pueden tratarse con los compuestos no son las mismas. Los NAM del mGluR5 son beneficiosos para las indicaciones, en las que se desea una reducción de una actividad excesiva del receptor, por ejemplo la ansiedad y el dolor, la depresión, el síndrome de la X frágil, los trastornos del espectro autista, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad del reflujo gastroesofágico (GERD). Por otro lado, los PAM del mGluR5 son útiles para aquellas indicaciones, en las que se desea la normalización de la actividad disminuida del receptor, por ejemplo la psicosis, la epilepsia, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer y los trastornos cognitivos asociados, así como la esclerosis tuberosa.

55 Esta diferencia puede ponerse de manifiesto en la práctica por ejemplo en un modelo animal de ansiedad, por ejemplo en el ensayo de Vogel del conflicto de bebida para las ratas (rat Vogel conflict drinking test), en el que los compuestos de la invención despliegan actividad ansiolítica, mientras que los PAM de mGluR no presentan actividad en este modelo animal.

Ensayos biológicos y datos

60 Ensayo de movilización intracelular del Ca^{2+}

Se genera una línea celular HEK-293 monoclonal transfectada de modo estable con un cDNA que codifica la receptor mGlu5a humano; para el trabajo con los moduladores alostéricos positivos (PAM) de mGlu5 se elige una línea celular de niveles de expresión de receptor bajos y actividad baja de receptor constitutivo, para permitir la diferenciación de la actividad agonista frente a la actividad de los PAM. Se cultivan las células con arreglo a métodos estándar

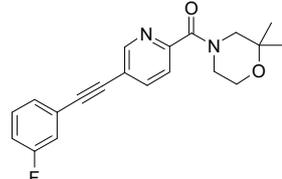
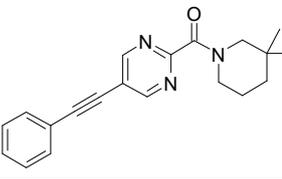
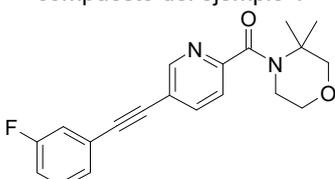
(Freshney, 2000) en un medio del tipo Dulbecco's Modified Eagle Medium de alto contenido de glucosa, suplementado con 1 mM glutamina, 10% (vol./vol.) de suero bovino inactivado térmicamente, penicilina/estreptomicina, 50 µg/ml de higromicina y 15 µg/ml de blasticidina (todos ellos reactivos de cultivo celular y antibióticos de Invitrogen, Basilea, Suiza).

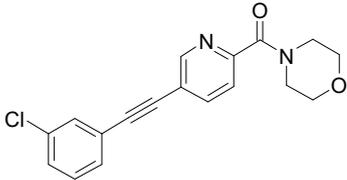
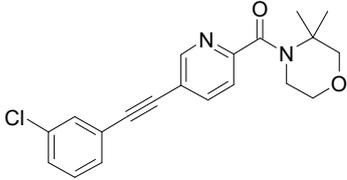
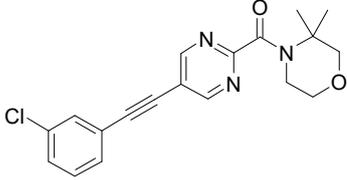
5 Unas 24 h antes del ensayo, en placas de 96 hoyos negras, de fondo transparente, recubiertas con poli-D-lisina, se siembran 5×10^4 células/hoyo. Se introducen las células junto con 2,5 µM Fluo-4AM en un tampón de carga (1xHBSS, 20 mM HEPES) a 37°C durante 1 h y se lavan cinco veces con el tampón de carga. Se transfieren las
10 células a un sistema llamado Functional Drug Screening System 7000 (Hamamatsu, París, Francia) y se añaden 11 diluciones en serie semilogarítmicas del compuesto a ensayar a 37°C y se incuban las células durante 10-30 min efectuando el registro de la fluorescencia en línea. Después del paso de la preincubación se añade a las células el agonista L-glutamato en una concentración correspondiente a la EC₂₀ (por ejemplo unos 80 µM) efectuando el registro de la fluorescencia en línea; con el fin de tomar en consideración las variaciones del día a día en la capacidad de respuesta de las células, se determina la EC₂₀ del glutamato inmediatamente antes de cada ensayo, registrando la curva completa de dosis-respuesta al glutamato.

Se miden las respuestas en forma de incremento de pico de fluorescencia menos la basal (es decir, la fluorescencia resultante sin la adición del L-glutamato), normalizada en el efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones saturadas de L-glutamato. Se trazan las gráficas con el % de estimulación máxima empleando el programa informático XLfit, un programa de ajuste de curvas que permite trazar curvas iterativas de los datos empleando el algoritmo de Levenburg-Marquardt. La ecuación del análisis de competición de sitio individual que se emplea es la siguiente: $y = A + ((B-A)/(1+(x/C)^D))$, en la que y es el efecto estimulador máximo en %, A es la y mínima, B es la y máxima, C es la EC₅₀, x es el log10 de la concentración del compuesto competidor y D es la pendiente de la curva (el coeficiente de Hill). A partir de estas curvas de la EC₅₀ (concentración en la que se logra una estimulación semimáxima) se calculan el coeficiente de Hill así como la respuesta máxima en % del efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones saturadas de L-glutamato.

Las señales positivas obtenidas durante la preincubación con los compuestos PAM ensayados (es decir, antes de la aplicación de la concentración EC₂₀ del L-glutamato) indican la actividad agonista, la ausencia de tales señales demuestra la falta de actividad agonista. La depresión de la señal observada después de la adición de la concentración EC₂₀ del L-glutamato indica la actividad inhibitora del compuesto ensayado.

En la posterior lista se recogen los resultados correspondientes a los compuestos de los ejemplos, todos ellos tienen una EC₅₀ inferior o igual a 100 nM.

compuesto del ejemplo	PAM mGlu5, EC ₅₀ [nM]	eficacia, [%]
compuesto de referencia 1 	46	57
compuesto de referencia 2 	50	59
compuesto del ejemplo 1 	inactivo	

compuesto del ejemplo	PAM mGlu5, EC ₅₀ [nM]	eficacia, [%]
compuesto del ejemplo 2 	inactivo	
compuesto del ejemplo 3 	inactivo	
compuesto del ejemplo 4 	inactivo	

Ensayo de unión al MPEP

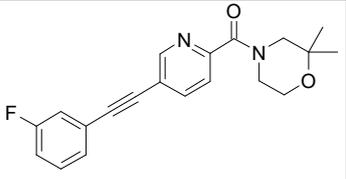
5 Para los ensayos de fijación se transfecta de modo transitorio el cDNA, que codifica al receptor mGlu5a humano, en células EBNA aplicando el procedimiento descrito por Schlaeger y Christensen [Cytotechnology 15, 1-13, 1998]. Se almacenan los materiales homogeneizados de membranas celulares a -80°C hasta el día del ensayo, entonces se descongelan y se suspenden de nuevo y se someten al Polytron en un tampón de fijación Tris-HCl 15 mM, NaCl 120 mM, KCl 100 mM, CaCl₂ 25 mM, MgCl₂ 25 mM de pH 7,4 hasta una concentración final de ensayo de 20 µg de proteína/hoyo.

10 Se determinan las isotermas de saturación por adición de doce concentraciones de MPEP[H³] (0,04-100 nM) a estas membranas (en un volumen total de 200 µl) a 4°C durante 1 h. Se realizan los ensayos de competición para una concentración fija de MPEP[H³] (2nM) y se evalúan los valores de la IC₅₀ de los compuestos ensayados empleado 11 concentraciones (0,3-10,000 nM). Las incubaciones se realizan a 4° C durante 1 h.

15 Al final de la incubación se filtran las membranas en un filtro del tipo Unifilter (microplaca de 96 hoyos blancos con filtro GF/C incorporado, preincubada durante 1 h con un 0,1% de PEI en tampón de lavado, Packard BioScience, Meriden, CT) con un colector de tipo Filtermate 96 (Packard BioScience) y se lavan 3 tres veces con tampón frío Tris-HCl 50 mM, de pH 7,4. Se determina la fijación no específica en presencia de MPEP 10 µM. Se mide la radiactividad sobre el filtro (3 min) con un contador de centelleo para microplacas Packard Top-count con corrección de atenuación después de la adición de 45 µl de Microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Suiza) y agitación durante 20 min.

25 Comparación de los compuestos de la invención con los compuestos de referencia 1 y 2

De la tabla siguiente se desprende que los compuestos de la invención (NAM) tienen un perfil claramente diferente al de los compuestos de referencia 1 y 2 (PAM), que son estructuralmente similares.

compuesto del ejemplo	estructura	ensayo PAM de mGlu5, EC ₅₀ (nM)	fijación al MPEP, Ki (nM)	perfil de actividad
referencia 1 ej. 35		46	201	PAM

compuesto del ejemplo	estructura	ensayo PAM de mGlu5, EC ₅₀ (nM)	fijación al MPEP, Ki (nM)	perfil de actividad
referencia 1 ej. 46		50	315	PAM
1		inactivo	72	NAM
2		inactivo	19	NAM
3		inactivo	23	NAM
4		inactivo	67	NAM

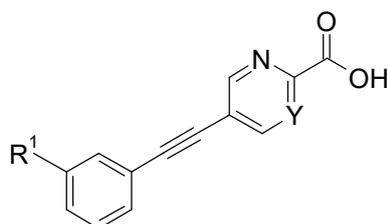
Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por los métodos que se indican a continuación, por métodos descritos en los ejemplos o por métodos similares. Los expertos ya conocen las condiciones apropiadas para los pasos de reacción individuales. El orden de las reacciones no se limita a los descritos en los esquemas, sino que en función de los materiales de partida y de su correspondiente reactividad, el orden de los pasos de reacción podrá alterarse libremente. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos similares a los descritos a continuación, por métodos descritos en las referencias que se citan en la descripción o en los ejemplos, o por métodos ya conocidos de química orgánica.

5

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

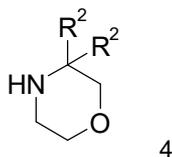
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

15



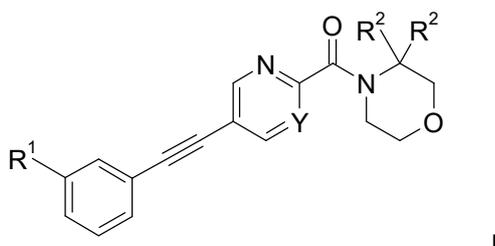
3

con un compuesto de la fórmula:



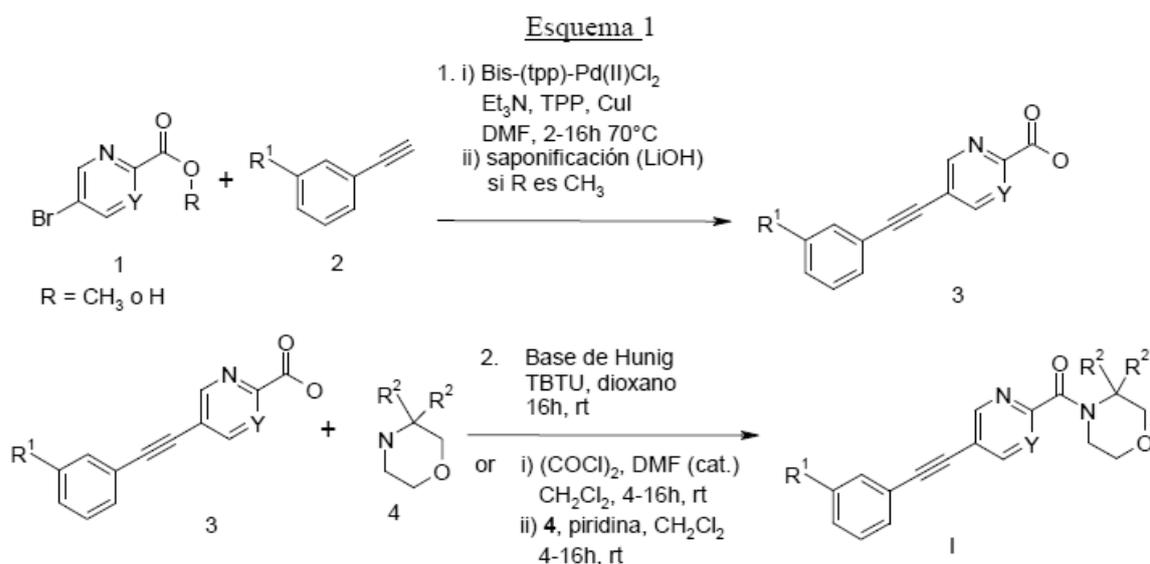
para formar un compuesto de la fórmula I:

5



cuyos sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

10 La obtención de los compuestos de la fórmula I se describe con mayor detalle en el esquema 1 y en los ejemplos 1 – 4.



15 Puede obtenerse un compuesto etinil-piridina o etinil-pirimidina de la fórmula I por ejemplo por condensación de Sonogashira del 5-bromo-piridina-2-carboxilato de metilo o 5-bromo-pirimidina-2-carboxilato de metilo 1 con un arilacetileno apropiadamente sustituido 2 y posterior saponificación con una base, por ejemplo LiOH, generándose el correspondiente ácido 3 o por condensación de Sonogashira del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico o del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico 1 con un arilacetileno debidamente sustituido 2, formándose directamente el correspondiente ácido 3. Por reacción del correspondiente ácido 3 con un derivado morfolina adecuado 4 en presencia de una base, por ejemplo la base de Hunig, y un reactivo de condensación peptídica, por ejemplo el TBTU, en un disolvente de tipo dioxano o por generación "in situ" del correspondiente cloruro de ácido con cloruro de oxalilo y DMF (cat.) en un disolvente de tipo diclorometano y posterior reacción con un derivado morfolina apropiado 4 en presencia de una base, por ejemplo piridina, se obtienen los compuestos etinilo deseados de la fórmula general I (esquema 1).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse fácilmente con arreglo a métodos de por sí conocidos tomando en consideración la naturaleza del compuesto que se va a convertir en una sal. Para la formación de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de la fórmula I son indicados los ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico,

30

ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares. Los compuestos que contienen metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo sodio, potasio, calcio, magnesio o similares, las aminas básicas o los aminoácidos básicos son apropiados para la formación de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos ácidos.

5 La invención se refiere además a medicamentos que contienen uno o más compuestos de la presente invención y excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y prevención de trastornos mediados por el receptor mGluR5, por ejemplo la ansiedad y el dolor, la depresión, el síndrome de la X frágil, los trastornos del espectro autista, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad del reflujo gastroesofágico (GERD).

10 La invención se refiere además al uso de un compuesto de la presente invención, así como su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y prevención de los trastornos mediados por el receptor mGluR5 mencionados previamente.

15 La actividad farmacológica de los compuestos se ensaya aplicando el método siguiente.

Se transfecta de modo transitorio el cDNA, que codifica al receptor mGlu5a de rata, en células EBNA aplicando el procedimiento descrito por E.-J. Schlaeger y K. Christensen [Cytotechnology 15, 1-13, 1998]. Las mediciones del ion $[Ca^{2+}]$ se realizan en células EBNA transfectadas con mGlu5a después de la incubación de las células con Fluo 4-AM (suministrado por FLUKA, concentración final = 0,5 μ M) a 37°C durante 1 hora y lavando 4 veces con tampón de ensayo (DMEM suplementado con la sal de Hank y HEPES 20 mM. Las mediciones del $[Ca^{2+}]_i$ se realizan utilizando un lector fluorimétrico de placas de imagen (FLIPR, Molecular Devices Corporation, La Jolla, CA, EE.UU.). Si los compuestos se evalúan como antagonistas, entonces se ensayan con respecto a glutamato 10 μ M como agonista.

25 Las curvas de inhibición (antagonistas) se ajustan con una ecuación lógica de cuatro parámetros, obteniéndose las IC_{50} , y el coeficiente de Hill empleando un programa informático de ajuste de la curva, iterativo, no lineal Origin (Microcal Software Inc., Northampton, MA, EE.UU.).

Se indican los valores K_i de los compuestos ensayados. El valor K_i se define mediante la fórmula siguiente:

$$30 \quad K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{EC_{50}}}$$

en la que los valores IC_{50} son las concentraciones de los compuestos ensayados en μ M, con las que se antagoniza el 50 % del efecto de los compuestos. $[L]$ es la concentración y el valor EC_{50} es la concentración de los compuestos en μ M que proporciona aprox. un 50 % de estimulación.

Los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor mGluR5a. Las actividades de los compuestos de la fórmula I se determinan en el ensayo antes descrito y se sitúan en el intervalo de $K_i < 100 \mu$ M.

40 Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

45 Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse junto con vehículos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de las preparaciones farmacéuticas. Como vehículos para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden emplearse por ejemplo la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales y similares. Los vehículos apropiados para las cápsulas de gelatina blanda son por ejemplo los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos y similares; sin embargo, en función de la naturaleza de la sustancia activa es posible que, en el caso de las cápsulas de gelatina blanda, no se requiera el uso de vehículo. Los vehículos apropiados para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido, la glucosa y similares. Los adyuvantes, por ejemplo los alcoholes, polioles, glicerina, los aceites vegetales y similares, pueden utilizarse para la soluciones inyectables acuosas de sales de compuestos de la fórmula I solubles en agua, pero en general no son necesarios. Los vehículos apropiados para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos o líquidos y similares.

60 Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

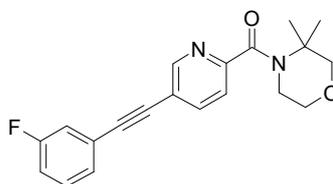
Tal como se ha mencionado antes, los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, al igual que un proceso para la fabricación de dichos medicamentos, que consiste en alojar uno o más compuestos de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas adicionales, en una forma de dosificación galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, como es obvio, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, la dosis eficaz para la administración oral o parenteral se situará entre 0,01 y 20 mg/kg/día, siendo preferida una dosis de 0,1 a 10 mg/kg/día para todas las indicaciones descritas. La dosis diaria para un adulto humano que pese 70 kg se situará, pues, entre 0,7 y 1400 mg por día, con preferencia entre 7 y 700 mg por día.

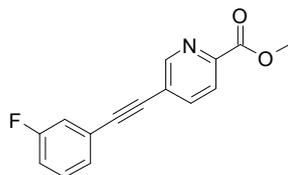
Los ejemplos siguientes se facilitan para mayor ilustración de la invención.

15 Ejemplo 1

(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-metanona



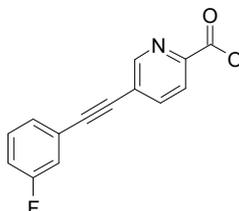
20 Paso 1: 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxilato de metilo



25 Se disuelve el dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) (406 mg, 580 μ moles, 0,05 equiv.) en 25 ml de DMF. Se añaden a temperatura ambiente 2,5 g, 11,6 mmoles del 5-bromo-piridina-2-carboxilato de metilo y el 3-fluorfenil-acetileno (2,22 g, 18,5 mmoles, 1,6 equiv.). Se añaden la trietilamina (3,5 g, 4,84 ml, 34,7 mmoles, 3 equiv.), la trifenilfosfina (91 mg, 347 μ moles, 0,03 equiv.) y el yoduro de cobre (I) (66 mg, 347 μ moles, 0,03 equiv.) y se agita la mezcla a 80°C durante 20 horas. Se enfría la mezcla reaccionante y se concentra a sequedad con el absorbente

30 Isolute[®]. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de 70 g de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 80:20. Se obtiene el 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxilato de metilo deseado (1,95 g, rendimiento = 66 %) en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 256,3 (M+H⁺).

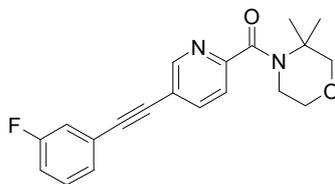
Paso 2: ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico



35 Se disuelven 1,9 g, 7,44 mmoles del 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 1, paso 1) en THF (30 ml) y agua (30 ml) y se le añade a temperatura ambiente el LiOH (357 mg, 24,9 mmoles, 2 equiv.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se acidifica la mezcla reaccionante con HCl 4N hasta pH 2,5 y se evapora el THF, formándose una solución amarilla. Se enfría la suspensión a 0-5°C y se filtra. Se lavan los cristales con agua fría y se concentra a sequedad. Se obtiene el ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico deseado (1,71 g, rendimiento = 95 %) en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 239,9 (M+H⁺).

40

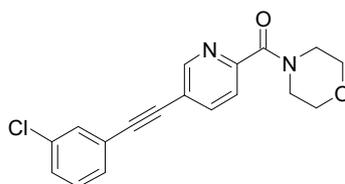
Paso 3: (3,3-dimetil-morfolin-4-il)-[5-(3-fluor-fenil-etinil)-piridin-2-il]-metanona



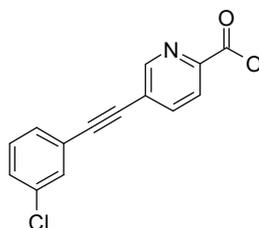
- 5 Se disuelven 50 mg, 0,21 mmoles del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico (ejemplo 1, paso 2) en DMF (0,5 ml) y se le añaden a temperatura ambiente la base de Hunig (44 μ l, 0,31 mmoles, 1,2 equiv.), la 3,3-dimetil-morfolina (36 mg, 0,25 mmoles, 1,5 equiv.) y el TBTU (73 mg, 0,23 mmoles, 1,1 equiv.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentra la mezcla reaccionante y se extrae el residuo con una solución saturada de NaHCO_3 y dos veces con un pequeño volumen de diclorometano. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash introduciendo directamente las fases de diclorometano en la parte superior de una columna de gel de sílice y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 80:20. Se obtiene la (3,3-dimetil-morfolin-4-il)-[5-(3-fluor-fenil-etinil)-piridin-2-il]-metanona deseada (61 mg, rendimiento = 87 %) en forma de aceite ligeramente amarillo, EM: m/e = 339,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15 Ejemplo 2

[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-morfolin-4-il-metanona

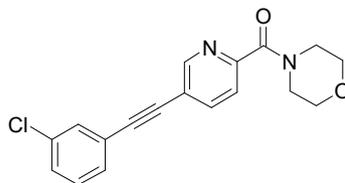


- 20 Paso 1: ácido 5-(3-cloro-feniletinil)-piridina-2-carboxílico



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 258,4/260,4 ($\text{M}+\text{H}^+$), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico y el 3-clorofenil-acetileno.

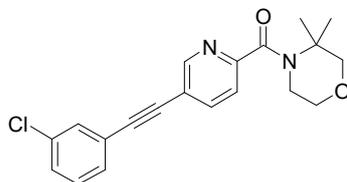
30 Paso 2: [5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-morfolin-4-il-metanona



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 327,5/329,5 ($\text{M}+\text{H}^+$), aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir del ácido 5-(3-cloro-feniletinil)-piridina-2-carboxílico (ejemplo 2, paso 1) y la morfolina.

Ejemplo 3

(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-metanona



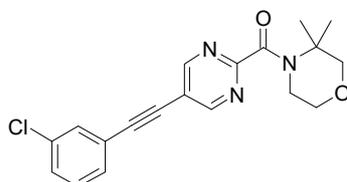
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: $m/e = 355,5/357,5 (M+H^+)$, aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 3, a partir del ácido 5-(3-cloro-feniletinil)-piridina-2-carboxílico (ejemplo 2, paso 1) y la 3,3-dimetilmorfolina.

10

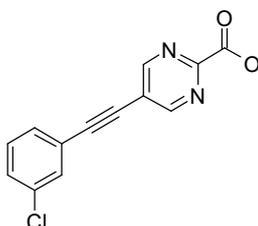
Ejemplo 4

(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-[5-(3-cloro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-metanona



15

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

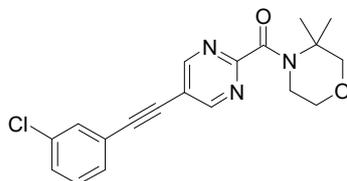


20

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: $m/e = 259,4/261,4 (M+H^+)$, aplicando un método químico similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico y el 3-clorofenilacetileno.

25

Paso 2: (3,3-dimetil-morfolin-4-il)-[5-(3-cloro-fenil-etinil)-pirimidin-2-il]-metanona



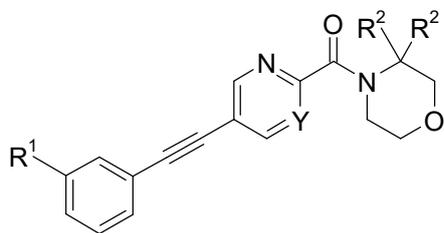
30

Se suspenden 100 mg, 0,39 mmoles, del ácido 5-(3-cloro-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico (ejemplo 4, paso 1) en diclorometano (1 ml) y DMF (10 μ l). Se añade por goteo a temperatura ambiente el cloruro de oxalilo (51 μ l, 0,59 mmoles, 1,5 equiv.) y se agita la mezcla a reflujo durante 1 hora. Se añade la mezcla reaccionante a una mezcla de diisopropiletilamina (235 μ l, 1,34 mmoles, 3,3 equiv.), 3,3-dimetil-morfolina (46 mg, 0,40 mmoles, 1 equiv.) y THF (2 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas y concentra a sequedad en presencia del absorbente Isolute[®]. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash en una columna de 20 g de gel de sílice eluyendo con heptano:acetato de etilo de 100:0 a 0:100. Se obtiene la (3,3-dimetil-morfolin-4-il)-[5-(3-cloro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-metanona deseada (120 mg, rendimiento = 94%) en forma de sólido blanco, EM: $m/e = 356,6/358,6 (M+H^+)$.

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



5

en la que:

Y es N o CH;

R¹ es flúor o cloro;

10 R² es hidrógeno o metilo;

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

15 2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que Y es N.

3. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 2, dicho compuesto es la (3,3-dimetil-morfolin-4-il)-[5-(3-cloro-feniletinil)-pirimidin-2-il]-metanona.

20 4. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que Y es CH.

5. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 4, dichos compuestos son:

25 (3,3-dimetil-morfolin-4-il)-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-metanona

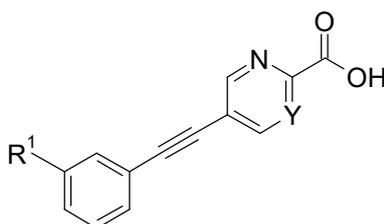
[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-morfolin-4-il-metanona o

(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-metanona.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1–5 para el uso de sustancia terapéuticamente activa.

30 7. Un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula I descrita en la reivindicación 1, que consiste en la variante de:

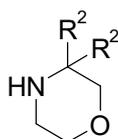
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



35

3

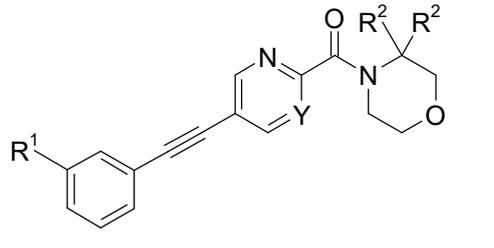
con un compuesto de la fórmula:



40

4

para formar un compuesto de la fórmula I:



- 5 en las que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1.
8. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1–5 y un vehículo terapéuticamente inerte.
- 10 9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1–5 para el uso en el tratamiento de la ansiedad y el dolor, la depresión, el síndrome de la X frágil, los trastornos del espectro autista, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad del reflujo gastroesofágico (GERD).
- 15 10. El uso de un compuesto reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la ansiedad y el dolor, la depresión, el síndrome de la X frágil, los trastornos del espectro autista, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad del reflujo gastroesofágico (GERD).
- 20 11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1–5 para el tratamiento de la ansiedad y el dolor, la depresión, el síndrome de la X frágil, los trastornos del espectro autista, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad del reflujo gastroesofágico (GERD).

FIGURA 1

