

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 133**

51 Int. Cl.:

C07D 209/52 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.07.2013 PCT/EP2013/064747**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14012851**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2013 E 13735315 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2875000**

54 Título: **Derivados de ariletinilo**

30 Prioridad:

17.07.2012 EP 12176662

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.02.2017

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

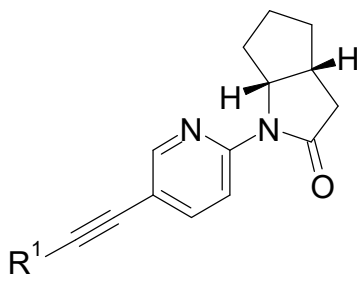
ES 2 600 133 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de ariletinilo

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



en la que:

10 R¹ es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de halógeno, seleccionados entre flúor y cloro; o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en forma enantioméricamente pura, que tiene la configuración absoluta representada en la fórmula I.

15 Ahora ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general I son moduladores alostéricos del receptor de glutamato metabotrópico del subtipo 5 (mGluR5), que poseen propiedades bioquímicas, físico-químicas y farmacodinámicas ventajosas, si se comparan con las de los compuestos de la técnica anterior.

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

25 El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del cerebro y desempeña un papel 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, en concreto, 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.

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:

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

35 Los ligandos de receptores de glutamato metabotrópico pertenecientes al primer grupo pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, por ejemplo de la psicosis, la epilepsia, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cognitivos y los déficits de memoria, así como el dolor agudo y crónico.

40 Otras indicaciones que pueden tratarse en este contexto son la función cerebral restringida causada por operaciones de "bypass" o trasplantes, el riego sanguíneo insuficiente al cerebro, las lesiones de la columna vertebral, las lesiones del cráneo, la hipoxia causada por el embarazo, el paro cardíaco y la hipoglucemia. Otras indicaciones que pueden tratarse son la isquemia, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la esclerosis tuberosa (TSC), la demencia causada por el SIDA, las 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, 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 disquinesia 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 (2002), 12, (12)).

55 Una nueva vía para desarrollar moduladores selectivos consiste en identificar compuestos que actúen por un mecanismo alostérico, modulando el receptor fijándolo sobre un sitio diferente del sitio de fijación ortostérico muy

conservado. Los moduladores alostéricos del mGluR5 han aparecido en fechas recientes como nuevas entidades farmacéuticas que ofrecen esta atractiva alternativa. Los moduladores alostéricos se han descrito por ejemplo en los documentos WO 2008/151184, WO 2006/048771, WO 2006/129199, WO 2005/044797, en particular WO 2011/128279 y 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, 2012.

En la técnica anterior se han descrito los moduladores alostéricos positivos. Son compuestos que por sí mismos no activan directamente a los receptores, pero potencian de forma acusada las respuestas estimuladas por los agonistas y aumentan la potencia y la eficacia máxima. La fijación de estos compuestos aumenta la afinidad de un agonista de sitio de glutamato en su sitio de fijación N-terminal extracelular. La modulación alostérica positiva es, pues, un mecanismo atractivo para intensificar la activación del receptor fisiológico adecuado. Hay escasez de moduladores alostéricos selectivos del receptor mGluR5. Los moduladores convencionales del receptor mGluR5 carecen normalmente de seguridad farmacológica y esto se traduce en que el fármaco presenta más efectos secundarios.

Sigue habiendo, pues, una necesidad de compuestos que superen estos inconvenientes y que proporcionen de modo eficaz moduladores alostéricos selectivos del receptor mGluR5. La presente invención resuelve este problema, como puede verse a continuación.

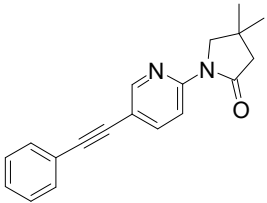
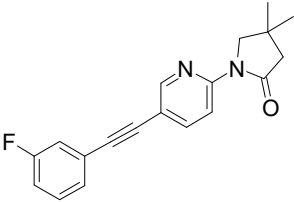
Comparación de los compuestos de la invención con compuestos similares de la técnica anterior.

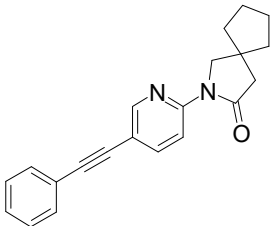
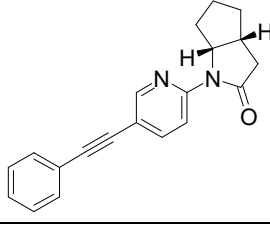
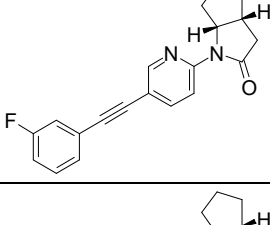
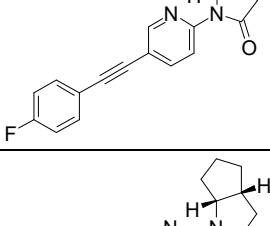
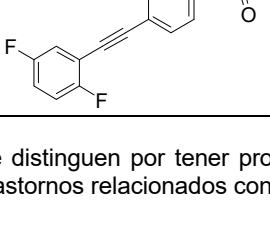
Se han divulgado compuestos estructuralmente similares de la técnica anterior en el documento WO 2011/128279 (= Ref. 1, Hoffmann-La Roche) y los compuestos estructuralmente más similares de esta patente (ejemplos 13, 40 y 59) se muestran para comparación.

Comparación de los compuestos de la invención con los compuestos de referencia Ej. 13, 40 y 59

Los compuestos de la invención tienen todos ellos potencias similares a las de los compuestos de la referencia. Además presentan eficacias bastante por debajo del 60 % en comparación con los valores mucho mayores de los compuestos de la referencia (por encima del 80 %), que es un criterio relativo a los temas de tolerabilidad de los moduladores alostéricos positivos del mGluR5. Los compuestos que tienen valores de eficacia elevados superiores al 60 % presentan efectos secundarios severos respecto al SNC después de la administración oral (ataques) a dosis próximas a las que producen los efectos terapéuticos deseados (margen terapéutico estrecho). Los compuestos que tienen eficacias inferiores al 60 % son bien tolerados a dosis que pueden ser de 30 a 1000 veces mayores que la dosis terapéutica, manteniendo los efectos terapéuticos deseados. En términos generales, los compuestos de la presente invención tienen, pues, una ventaja clara en lo que respecta a la seguridad de fármaco, debido a que sus valores de eficacia son inferiores al 60 %, lo que está correlacionado con la ausencia del inconveniente de los efectos secundarios severos para el SNC, si se comparan con compuestos estructuralmente similares de la técnica anterior.

Lista de ejemplos

Ejemplo	Estructura	EC ₅₀ (nM) mGlu5 PAM	Eficacia [%]
Ej. 13 de la Ref. 1		37	129
Ej. 40 de la Ref. 1		15	100

Ejemplo	Estructura	EC ₅₀ (nM) mGlu5 PAM	Eficacia [%]
Ej. 59 de la Ref. 1		16	81
1		10	45
2		10	48
3		10	44
4		8	19

Los compuestos de fórmula I se distinguen por tener propiedades terapéuticas valiosas. Pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención de trastornos relacionados con los moduladores alostéricos del receptor mGluR5.

- 5 Las indicaciones más preferidas de los compuestos que son moduladores alostéricos son la esquizofrenia y la cognición.

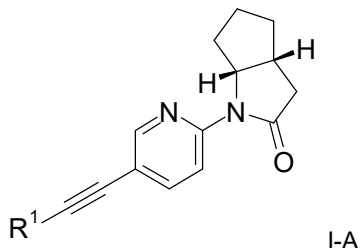
La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I y a sus sales farmacéuticamente aceptables, a estos compuestos como sustancias farmacéuticamente activas, a los procesos para su obtención así como a su utilización en el tratamiento o la prevención de trastornos relacionados con los moduladores alostéricos del receptor mGluR5, como la esquizofrenia, la cognición, y a las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula I.

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

Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" indica cloro o flúor.

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

Una realización de la invención son los compuestos de fórmula I-A



en la que:

R¹ es fenilo que está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de flúor; o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en forma enantioméricamente pura, que tiene la configuración absoluta representada en la fórmula I.

Son compuestos de fórmula I-A los siguientes:

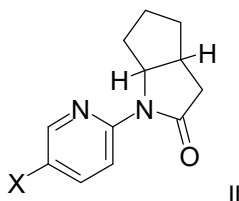
- (3aR,6aR)-1-(5-(feniletinil)piridin-2-il)hexahidrociclopenta-[b]-pirrol-2(1H)-ona
- (3aR,6aR)-1-(5-((3-fluorfenil)etinil)piridin-2-il)hexahidrociclopenta[b]pirrol-2(1H)-ona
- (3aR,6aR)-1-(5-((4-fluorfenil)etinil)piridin-2-il)hexahidrociclopenta[b]pirrol-2(1H)-ona o
- (3aR,6aR)-1-(5-((2,5-difluorfenil)etinil)piridin-2-il)hexa-hidrociclopenta[b]pirrol-2(1H)-ona.

La preparación de los compuestos de fórmula I de la presente invención puede efectuarse por métodos de síntesis convergentes o secuenciales. Las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en los siguientes esquemas 1 y 2. Los expertos en la materia ya conocen los requisitos para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes. Los sustituyentes y los índices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados definidos anteriormente en el presente documento.

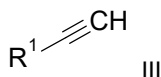
Los compuestos de fórmula I pueden fabricarse por los métodos dados a continuación, por métodos dados en los ejemplos o por métodos similares. Los expertos en la materia ya conocen las condiciones apropiadas para las etapas de reacción individuales. La secuencia de reacción no se limita a la mostrada en los esquemas, sino que en función de los materiales de partida y de su correspondiente reactividad, la secuencia de las etapas 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 en la técnica.

Los presentes compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse por métodos ya conocidos en la técnica, por ejemplo por las variantes de proceso descritas a continuación, dicho proceso comprende:

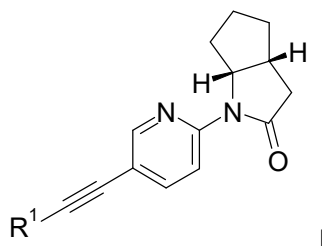
- a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



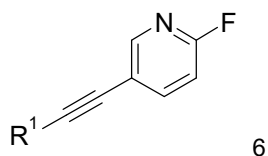
en la que X es un átomo de halógeno seleccionado entre bromo o yodo, y donde el compuesto de fórmula II es una mezcla racémica o una forma enantioméricamente pura, con un aril-acetileno adecuado de la fórmula III



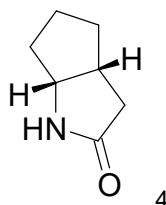
para formar un compuesto de fórmula I



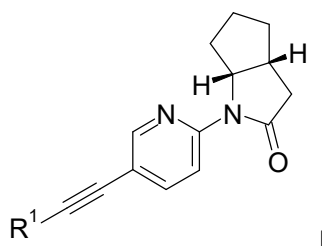
en la que los sustituyentes son como se ha descrito anteriormente o, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables; o
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



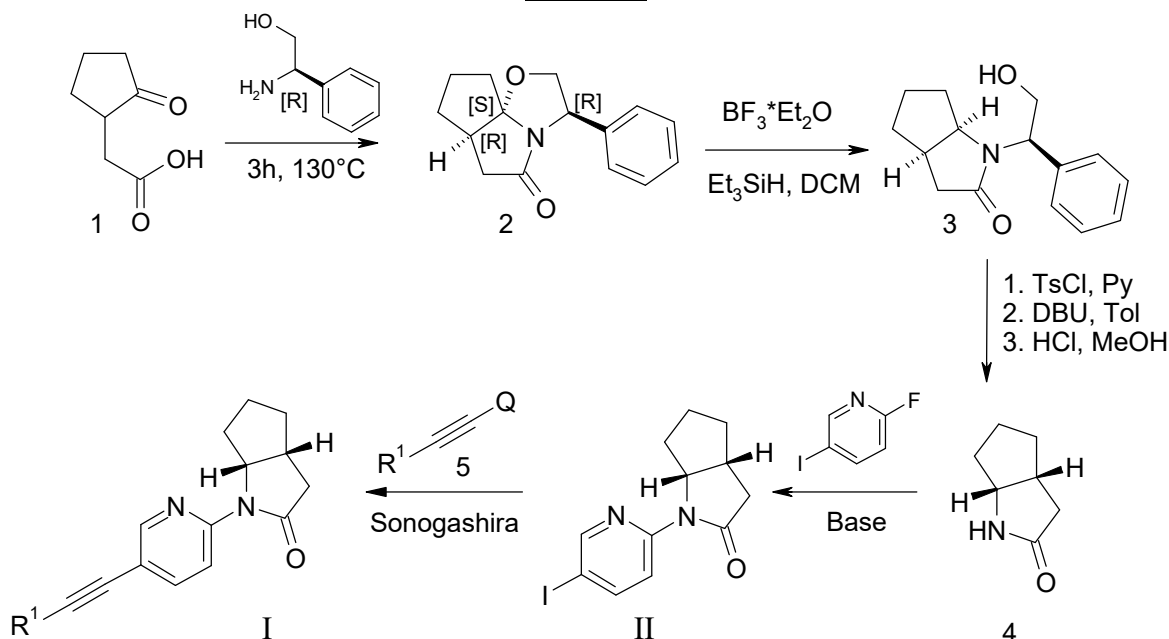
para formar un compuesto de la fórmula



en la que los sustituyentes son como se describe 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 en los esquemas 1 y 2 y en los ejemplos 1-4.

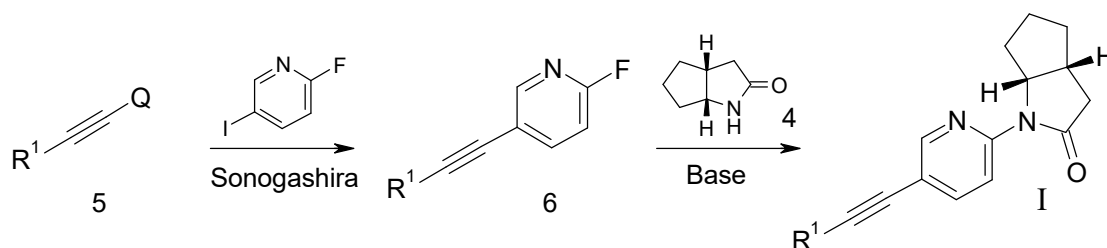
Esquema 1



Puede obtenerse un compuesto de halo-piridina de fórmula II por reacción catalizada con una base de una piridina di-halogenada apropiada, por ejemplo la 2-fluoro-5-yodo-piridina, y una urea bicíclica apropiada de fórmula 4 (esquema 1). Puede obtenerse el compuesto de la fórmula 4 a partir de un ceto-ácido racémico de fórmula 1 por reacción con un (R)-fenilalaninol enantioméricamente puro, formándose el compuesto intermedio tricíclico ópticamente puro 2, en el que todos los estereocentros se forman bajo un estereo-control completo aplicando el procedimiento de M. Jida et al., Green Chem. 12, 961, (2010). Se transforma el compuesto intermedio tricíclico 2 en el compuesto 4 usando un procedimiento similar al descrito por Dubuffet & Lecouve en el documento EP-1354875 para un anillo carbocíclico similar de 6 miembros. El compuesto 2 se trata con eterato de trifluoruro de boro en condiciones reductoras para formar el compuesto 3 (un derivado del compuesto 4 protegido con N-bencilo), que se desprotege con una secuencia de cloración-eliminación y posterior hidrólisis de la enamina resultante, generándose la amida bicíclica 4 enantioméricamente pura. Se han publicado también otros procedimientos de síntesis que conducen al compuesto 4 racémico o enantioméricamente puro (J. Boivin et al., Tetrahedron 51(23), 6517, (1995); S. Knapp; A. Levorse, J. Org. Chem. 53(17), 4006, (1988); Ishibashi et al., Tet. Asym. 7(9), 2531, 1996). Después se condensa la lactama 4 con una dihalopiridina, por ejemplo la 2-fluoro-5-yodopiridina, en una reacción catalizada con una base (NaH/DMF; o Cs_2CO_3 /tolueno), para formar un compuesto de fórmula II, en la que X es yodo. Por reacción de la lactama 4 con una dihalopiridina, por ejemplo la 2-yodo-5-bromopiridina realizando una reacción catalizada con paladio (Buchwald) puede formarse también un compuesto de fórmula II, en la que X es bromo. Después se hace reaccionar el compuesto II con un derivado arilacetileno apropiadamente sustituido 5 (en el que Q es hidrógeno o un grupo protector eliminable "in situ", por ejemplo un grupo trialquilsililo o arildialquilsililo, con preferencia hidrógeno o trimetilsililo) en una condensación catalizada con paladio (reacción de Sonogashira) para obtener los compuestos de fórmula I. En el caso en el que se emplee un compuesto 4 racémico, los enantiómeros pueden separarse en cualquier estadio de la síntesis de los compuestos de fórmula I aplicando procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

También es posible invertir la secuencia de las reacciones que conducen a los compuestos de fórmula I (esquema 2). En este caso, la reacción de Sonogashira entre el derivado aril-acetileno 5 y la dihalopiridina se realiza para generar en primer lugar un compuesto arilacetileno-piridina de la fórmula 6, que después se condensa con una lactama bicíclica 4 para obtener los compuestos de fórmula I.

Esquema 2



El compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento así como su sal farmacéuticamente aceptable se emplea para el tratamiento o prevención de la psicosis, la epilepsia, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cognitivos, los déficits de memoria, el dolor agudo y crónico, la función cerebral restringida causada por operaciones de "bypass" o trasplantes, el riego sanguíneo insuficiente al cerebro, las lesiones de la columna vertebral, las lesiones del cráneo, la hipoxia causada por el embarazo, el paro cardíaco y la hipoglucemia, la isquemia, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, la lesiones oculares, la retinopatía, el parkinsonismo idiopático o el parkinsonismo causado por medicamentos, los espasmos musculares, las convulsiones, la migraña, la incontinencia urinaria, el trastorno del reflujo gastrointestinal, la lesión o el fallo hepáticos, inducidos por fármacos o por enfermedad, el síndrome de la X frágil, la esclerosis tuberosa, el síndrome de Down, el autismo, la adicción a la nicotina, la adicción a los opiáceos, la ansiedad, los vómitos, la disquinesia, los trastornos de ingestión de comida, en particular la bulimia o la anorexia nerviosa, y las depresiones, en particular para el tratamiento o prevención de los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, la ansiedad, el tratamiento del dolor agudo y crónico, la incontinencia urinaria y la obesidad.

Las indicaciones preferidas son la esquizofrenia y los 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, prefeentemente para el tratamiento y prevención de los trastornos mencionados previamente.

Ensayo biológico y datos

Ensayo de movilización intracelular del Ca^{2+}

Se generó una línea celular HEK-293 monoclonal transfectada de modo estable con un ADNc que codifica al 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 Medio de Eagle modificado por Dulbecco de alto contenido de glucosa, suplementado con glutamina 1 mM, 10 % (vol./vol.) de suero bovino inactivado térmicamente, penicilina/estreptomicina, 50 µg/ml de higromicina y 15 µg/ml de blastidina (todos ellos reactivos de cultivo celular y antibióticos de Invitrogen, Basilea, Suiza).

Aproximadamente 24 h antes del experimento, en placas de 96 pocillos negras, de fondo transparente, recubiertas con poli-D-lisina, se siembran 5×10^4 células/pocillo. Se cargan 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 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 de esta etapa de preincubación se añade a las células el agonista L-glutamato en una concentración correspondiente a la EC_{20} (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 EC_{20} 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 EC_{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 de la EC_{50} (concentración en la que se logra una estimulación semimáxima) se calculan el coeficiente de Hill así como la respuesta máxima en % del efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones saturada de L-glutamato. Las señales positivas obtenidas durante la preincubación con los compuestos PAM ensayados (es decir, antes de la aplicación de la concentración EC_{20} 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 EC_{20} del L-glutamato indica la actividad inhibidora del compuesto ensayado.

En la anterior lista de ejemplos se recogen los resultados correspondientes a los compuestos, todos ellos tienen una EC_{50} menor o igual a 10 nM.

Ejemplo	EC_{50} (nM) mGlu5 PAM
1	10
2	10

Ejemplo	EC ₅₀ (nM) mGlu5 PAM
3	10
4	8

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables 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 parenteral, por ejemplo en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de 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 comprimidos, comprimidos recubiertos, 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 adecuados 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 adecuados para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido, la glucosa y similares. Los adyuvantes, por ejemplo los alcoholes, polioles, glicerina, los aceites vegetales y similares, pueden utilizarse para las soluciones inyectables acuosas de sales de compuestos de fórmula (I) solubles en agua, pero en general no son necesarios. Los vehículos adecuados para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos o líquidos y similares.

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

Tal como se ha mencionado anteriormente, 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 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.

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

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, por supuesto, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, la dosificación eficaz para administración oral o parenteral es entre 0,1-10 mg/kg/día para todas las indicaciones descritas. La dosificación diaria para un adulto humano que pese 70 kg se será, pues, entre 7 y 700 mg por día.

Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención:

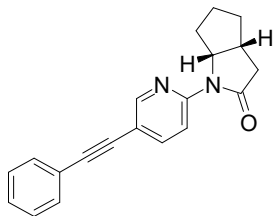
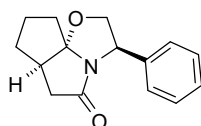
De manera convencional se producen comprimidos de la siguiente composición:

mg/comprimido

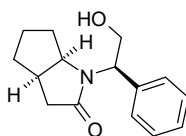
ingrediente activo	100
lactosa pulverizada	95
almidón de maíz blanco	35
polivinilpirrolidona	8
carboximetil-almidón sódico	10
estearato magnésico	2
peso del comprimido	250

Ejemplo 1

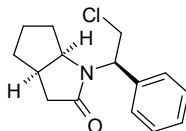
(3aR,6aR)-1-(5-(feniletinil)piridin-2-il)hexahidrociclopenta[b]pirrol-2(1H)-ona

Etapas 1: (1S,5aR)-(R)-3-fenil-hexahidro-1-oxa-3a-aza-ciclopenta[c]pentalen-4-ona:

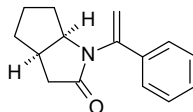
En un tubo cerrado de 20 ml se calienta a 130 °C durante 3 h una mezcla del ácido (rac)-2-(2-oxociclopentil)acético (1030 mg, 7,25 mmoles) y el (R)-2-amino-2-feniletanol (994 mg, 7,25 mmoles) y se deja enfriar a temperatura ambiente. Se recoge el residuo en 50 ml de diclorometano. Se lava la fase orgánica una vez con 10 ml de una solución 1 N de HCl y una vez con 10 ml de una solución saturada de NaHCO₃. Después de secar con sulfato magnésico y concentrar al vacío, se obtienen 1,6 g (91 %) del compuesto del título casi puro en forma de un aceite ligeramente marrón, que se emplea directamente en la siguiente etapa; EM: m/e = 244,0 (M+H⁺).

Etapas 2: (R)-1-((R)-hidroxi-1-(R)-fenetil)-hexahidrociclopenta[b]pirrol-2-ona:

A una solución de (1S,5aR)-(R)-3-fenil-hexahidro-1-oxa-3a-aza-ciclopenta[c]pentalen-4-ona (1,6 g, 6,58 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añaden éterato de trifluoruro de boro (5,6 g, 5,00 ml, 39,5 mmoles, 6,0 equiv.) y trietilsilano (1,53 g, 2,1 ml, 13,2 mmoles, 2,0 equiv.). después de agitar a 5 °C durante 20 h, se deja calentar la reacción a temperatura ambiente y se ajusta el pH a 7 por adición de una solución de NaHCO₃ al 5 %. Después de la extracción con diclorometano, agua, secado y concentración al vacío, se obtiene el compuesto del título casi puro (1,6 g, 99 %), en forma de un aceite ligeramente marrón, que se emplea directamente en la siguiente etapa EM: m/e = 246,2 (M+H⁺).

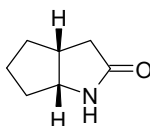
Etapas 3: (R)-1-((R)-cloro-1-(R)-fenetil)-hexahidrociclopenta[b]pirrol-2-ona:

A una solución de (3aR,6aR)-1-((R)-2-hidroxi-1-feniletil)hexahidrociclopenta[b]pirrol-2(1H)-ona (1,6 g, 6,52 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añade piridina (929 mg, 950 µl, 11,7 mmoles). Se enfría la solución a 0 °C y se le añade en porciones cloruro de p-toluenosulfonilo (1,49 g, 7,83 mmoles, 1,2 equiv.) durante un periodo de 5 min. Después de agitar a 5 °C durante 30 min, se deja calentar la reacción a temperatura ambiente y se agita durante 20 min más. Después de la extracción con diclorometano/agua, tratamiento convencional y concentración al vacío, se obtienen 1,59 g de material en bruto, que se disuelve en 50 ml de diclorometano al que se han añadido aprox. 15 g de gel de sílice. Después de agitar durante 5 min se evapora el disolvente. Se suspende el residuo en diclorometano. Se filtran los sólidos y se lavan tres veces con 20 ml de una mezcla 1:1 de diclorometano y acetato de etilo. Se concentra el líquido filtrado al vacío, obteniéndose 1,45 g (84 %) del compuesto del título casi puro en forma de un aceite ligeramente marrón, que se emplea directamente en la siguiente etapa EM: m/e = 264,1, 266,2 (M+H⁺).

Etapa 4: (3aR,6aR)-1-(1-fenilvinil)hexahidrociclopenta[b]pirrol-2(1H)-ona:

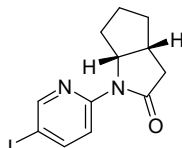
- 5 Se trata una solución de (R)-1-((R)-cloro-1-(R)-fenetil)-hexahidrociclopenta[b]pirrol-2(1H)-ona (1,4 g, 5,31 mmoles) en 20 ml de tolueno con DBU (1,01 g, 1,00 ml, 6,63 mmoles, 1,25 equiv.) La reacción se calienta a reflujo durante 2 h, se concentra al vacío, se extrae con acetato de etilo/agua, se seca y se concentra al vacío, obteniéndose 1,19 g (99 %) del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente marrón, EM: m/e = 228,3 ($M+H^+$), que se emplea directamente en la siguiente etapa.

10

Etapa 5: (-)-(R)-hexahidrociclopenta[b]pirrol-2(1H)-ona:

- 15 A una solución de (3aR,6aR)-1-(1-fenilvinil)hexa-hidrociclopenta[b]pirrol-2(1H)-ona (1,2 g, 5,28 mmoles) en 5 ml de metanol se le añade una solución 4 M de HCl (7,92 ml, 31,7 mmoles, 6,0 equiv.) y se agita la reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se ajusta el pH de la reacción a 7 por adición de una solución 4 M de NaOH (aprox. 8 ml), se le añade éter (20 ml), se satura la fase acuosa con cloruro sódico y se extrae dos veces con acetato de etilo. Después de secar con sulfato magnésico y concentrar al vacío, se obtienen 1,0 g de un aceite ligeramente amarillo que contiene producto y acetofenona. Después de la purificación por cromatografía ultrarrápida a través de gel de sílice (20 g) empleando un gradiente de acetato de etilo del 20 % al 100 % en heptano y posterior elución con MeOH al 2 % en acetato de etilo se obtienen 0,66 g (53 %) del compuesto del título en forma de un sólido ligeramente amarillo, cuyos datos RMN coinciden exactamente con los publicados en la bibliografía técnica. Se emplea este material directamente en la siguiente etapa.

25

Etapa 6: (3aR,6aR)-1-(5-yodopiridin-2-il)hexahidrociclo-penta[b]pirrol-2(1H)-ona:

- 30 A una solución de (3aR,6aR)-hexahidrociclopenta[b]pirrol-2(1H)-ona (210 mg, 1,68 mmoles) y la 2-fluoro-5-yodopiridina (412 mg, 1,85 mmoles, 1,1 equiv.) en tolueno (1,1 ml) se le añade Cs_2CO_3 (656 mg, 2,01 mmoles, 1,2 equiv.) Se agita la reacción a 105 °C durante 16 h. Se recoge el residuo en acetato de etilo, se filtran los sólidos y se lavan con acetato de etilo. Se concentra el líquido filtrado al vacío y se purifica el residuo por cromatografía ultrarrápida (20 g de SiO_2) empleando un gradiente de acetato de etilo del 0 % al 60 % en heptano. Se obtiene el compuesto del título (300 mg 55 %) en forma de un aceite incoloro, EM: m/e = 329,4 ($M+H^+$).

35

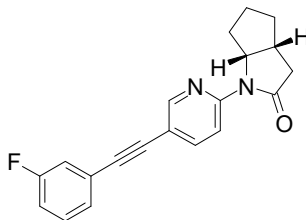
Etapa 7: (-)-(3aR,6aR)-1-(5-(feniletinil)piridin-2-il)-hexahidrociclopenta[b]pirrol-2(1H)-ona

- 40 En un tubo pirex de 10 ml se disuelve (3aR,6aR)-1-(5-yodopiridin-2-il)hexahidrociclopenta[b]pirrol-2(1H)-ona (107 mg, 326 μmoles) en 2 ml de THF. Se hace burbujear argón a través de la solución. Se añaden el tinilbenceno (59,9 mg, 64,5 μl , 587 μmoles , 1,8 equiv.), trietilamina (99,0 mg, 136 μl , 978 μmoles , 3,0 equiv.), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (13,7 mg, 19,6 μmoles , 0,06 equiv.), trifenilfosfina (1,71 mg, 6,52 μmoles , 0,02 equiv.) y yoduro de cobre (I) (1,86 mg, 9,78 μmoles , 0,03 equiv.). Se agita la solución de color marrón oscuro a 50 °C durante 2 h. Se recoge el residuo en acetato de etilo, se filtran los sólidos y se lavan con acetato de etilo. Se concentra el líquido filtrado al vacío y se purifica el residuo por cromatografía ultrarrápida (20 g de SiO_2) empleando un gradiente de acetato de etilo del 0 % al 60 % de acetato de etilo en heptano. Se obtienen 95 mg (96 %) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso amarillo, EM: m/e = 303,2 ($M+H^+$).

45

Ejemplo 2

(3aR,6aR)-1-(5-((3-fluorfenil)etnil)piridin-2-il)hexa-hidrociopenta[b]pirrol-2(1H)-ona



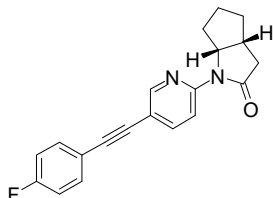
5

Se prepara el compuesto del título de acuerdo con el método general del Ejemplo 1, etapa 7, empleando (3aR,6aR)-1-(5-yodopiridin-2-il)hexahidrociopenta[b]pirrol-2(1H)-ona (107 mg, 0,326 mmoles) (*Ejemplo 1, etapa 6*) y 1-etnil-3-fluorobenceno, obteniéndose 100 mg (96 %) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso amarillo; EM: m/e = 321,2 (M+H⁺).

10

Ejemplo 3

(3aR,6aR)-1-(5-((4-fluorfenil)etnil)piridin-2-il)hexa-hidrociopenta[b]pirrol-2(1H)-ona



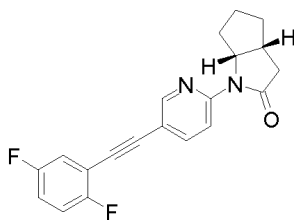
15

Se prepara el compuesto del título de acuerdo con el método general del Ejemplo 1, etapa 7, empleando (3aR,6aR)-1-(5-yodopiridin-2-il)hexahidrociopenta[b]pirrol-2(1H)-ona (100 mg, 0,305 mmoles) (*Ejemplo 1, etapa 6*) y 1-etnil-4-fluorobenceno, obteniéndose 75 mg (77 %) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso amarillo; EM: m/e = 321,2 (M+H⁺).

20

Ejemplo 4

(3aR,6aR)-1-(5-((2,5-difluorfenil)etnil)piridin-2-il)hexahidrociopenta[b]pirrol-2(1H)-ona



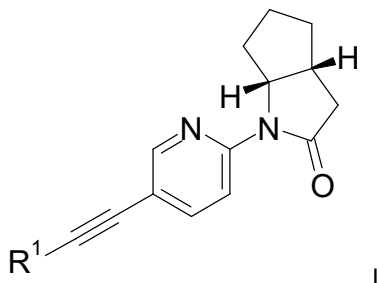
25

Se prepara el compuesto del título de acuerdo con el método general del Ejemplo 1, etapa 7, empleando (3aR,6aR)-1-(5-yodopiridin-2-il)hexahidrociopenta[b]pirrol-2(1H)-ona (140 mg, 0,427 mmoles) (*Ejemplo 1, etapa 6*) y 1-etnil-2,5-difluorobenceno, obteniéndose 142 mg (98 %) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color ligeramente marrón; EM: m/e = 339,5 (M+H⁺).

30

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I en forma enantioméricamente pura



en la que:

R¹ es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de halógeno, seleccionados entre flúor o cloro; o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

2. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1

en los que R¹ es fenilo que está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de flúor; o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

3. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en los que dichos compuestos son

(3aR,6aR)-1-(5-(feniletinil)piridin-2-il)hexahidrociclopenta-[b]pirrol-2(1H)-ona

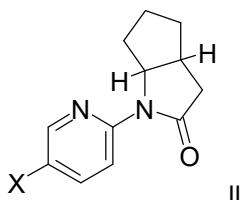
(3aR,6aR)-1-(5-((3-fluorfenil)etnil)piridin-2-il)hexahidrociclopenta[b]pirrol-2(1H)-ona

(3aR,6aR)-1-(5-((4-fluorfenil)etnil)piridin-2-il)hexahidrociclopenta[b]pirrol-2(1H)-ona o

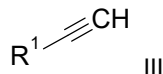
(3aR,6aR)-1-(5-((2,5-difluorfenil)etnil)piridin-2-il)hexa-hidrociclopenta[b]pirrol-2(1H)-ona.

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

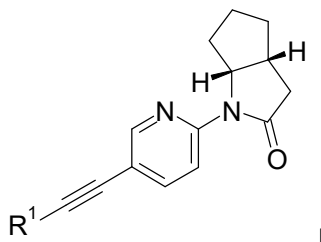
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



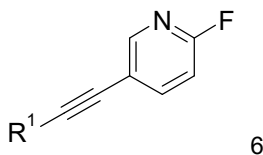
en la que X es un átomo de halógeno seleccionado entre bromo o yodo, con un aril-acetileno adecuado de fórmula III



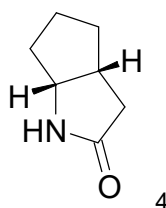
para formar un compuesto de fórmula I



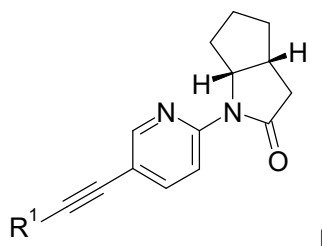
en la que los sustituyentes son como se ha descrito en la reivindicación 1 o, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables; o
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



para formar un compuesto de fórmula



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

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 para su uso como medicamento.

6. Una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 en forma enantioméricamente pura así como su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso como medicamento.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 para su uso en el tratamiento o prevención de esquizofrenia, enfermedades cognitivas, síndrome de la X frágil o autismo.