

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 511**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.08.2013 PCT/EP2013/066443**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2014 WO14026880**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2013 E 13747827 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2882742**

54 Título: **Pirimidinas de ariletinilo**

30 Prioridad:

13.08.2012 EP 12180209

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

15.02.2017

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

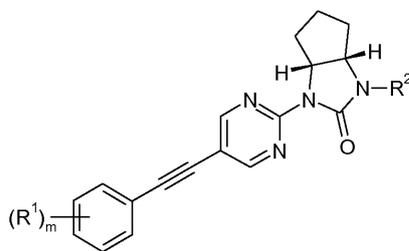
ES 2 601 511 T3

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

Pirimidinas de ariletinilo

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



I

10 en la que

R¹ es hidrógeno o halógeno;
R² es alquilo-C₁₋₃ o -(CH₂)_n-O-CH₃;
n es 2 o 3;
m es 1 o 2;

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

20 Se ha encontrado ahora sorprendentemente que los compuestos de fórmula general I son moduladores alostéricos del subtipo de receptor metabotrópico de glutamato 5 (mGluR5) que muestran propiedades bioquímicas, fisicoquímicas y farmacodinámicas ventajosas en comparación con los compuestos de la técnica anterior.

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

30 El glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el cerebro y desempeña un papel único en una variedad 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 metabotrópicos (mGluR) pertenecen al segundo grupo principal y, además, pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteína G.

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

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

45 Los ligandos de receptores de glutamato metabotrópicos que pertenecen al primer grupo se puede utilizar para el tratamiento o 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.

50 Otras indicaciones tratables en esta conexión son la función cerebral restringida causada por operaciones de bypass o trasplantes, pobre suministro de sangre al cerebro, lesiones de la médula espinal, lesiones en la cabeza, hipoxia causada por el embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia. Otras indicaciones tratables son la isquemia, la corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis tuberosa (ET), demencia causada por SIDA, lesiones oculares, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo causado por medicamentos así como condiciones que conducen a funciones de deficiencia de glutamato, tal como por ejemplo espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, adicción a los opiáceos, ansiedad, vómitos, disquinesia y depresiones.

55 Los trastornos mediados total o parcialmente por mGluR5 son por ejemplo procesos degenerativos agudos, traumáticos y crónicos del sistema nervioso, tales como la enfermedad de Alzheimer, demencia senil, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, enfermedades

psiquiátricas tales como la esquizofrenia y la ansiedad, la depresión, el dolor y la dependencia de las drogas (expert Opin. Ther. Patents (2002), 12, (12)).

5 Una nueva vía para el desarrollo de moduladores selectivos es identificar compuestos que actúan a través del mecanismo alostérico, modulando el receptor mediante la unión a un sitio diferente del sitio de unión ortostérico altamente conservado. Los moduladores alostéricos de mGluR5 han surgido recientemente como entidades farmacéuticas novedosas que ofrecen esta atractiva alternativa. Se han descrito moduladores alostéricos, por ejemplo en WO2008/151184, WO2006/048771, WO2006/129199, WO2005/044797 y en particular, WO2011/128279, así como en Molecular Pharmacology, 40, 333-336, 1991; El Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol 313, Nº 1, 199-206, 2005;

15 Se describe en la técnica anterior los moduladores alostéricos positivos. Son compuestos que no activan directamente los receptores por sí mismos, pero potencian marcadamente respuestas estimuladas por agonistas, aumentan la potencia y el máximo de eficacia. La unión de estos compuestos aumenta la afinidad de un agonista del sitio de glutamato en su sitio de unión extracelular N-terminal. La modulación alostérica, es así un mecanismo atractivo para mejorar la activación del receptor fisiológico apropiado. Hay una escasez de moduladores alostéricos selectivos para el receptor mGluR5. Los moduladores convencionales del receptor mGluR5 típicamente carecen de una solubilidad satisfactoria en el agua y presentan una escasa biodisponibilidad oral.

20 Por lo tanto, sigue habiendo una necesidad de compuestos que superen estas deficiencias, y que proporcionan efectivamente moduladores alostéricos selectivos para el receptor mGluR5. La presente invención resuelve este problema, como se ve a continuación:

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

Los compuestos estructuralmente similares de la técnica anterior se han descrito en WO2011128279 (= Ref. 1, Hoffmann-La Roche) y los compuestos estructuralmente más similares de esta solicitud de patente (ejemplos 106, 170 y 174) se muestran para su comparación. El ejemplo 106 de ref. 1 se describe como una mezcla racémica. La separación quiral de esta mezcla se realizó para producir los dos enantiómeros (usando un procedimiento de separación similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 5). Se han seleccionado los (-) enantiómeros más activos en el ejemplo comparativo. Lo mismo es cierto para el ejemplo 170 de referencia 1, y el (-)enantiómero ópticamente puro se utilizará aquí para fines comparativos. En aras de la finalización, el ejemplo 174 se muestra en su forma racémica y corresponde exactamente al del Ejemplo 174 de referencia 1.

35 Comparación de los compuestos de la invención frente al compuesto de referencia del Ej. 106:

Los compuestos de la invención, muestran todos una solubilidad 200 veces superior en comparación con el compuesto de referencia, a pesar del hecho de que el núcleo de pirimidina es menos básico que el núcleo de piridina del ejemplo 106, y los grupos R⁴ son más lipófilos que el grupo metilo del compuesto de referencia. Este fue un resultado inesperado y muestra una clara ventaja de los compuestos de la presente invención con respecto a la solubilidad, que es beneficiosa con respecto a la absorción, fracción libre no unida y otras propiedades farmacológicas relacionadas con los fármacos en comparación con los compuestos estructuralmente similares de la técnica anterior.

45 Comparación de los compuestos de la invención frente a los compuestos de referencia del Ej. 170 y 174:

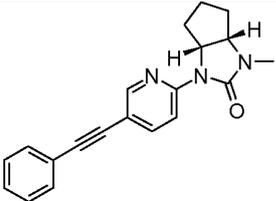
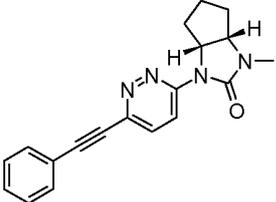
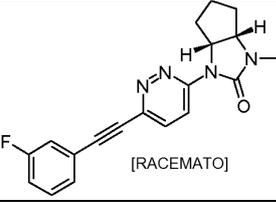
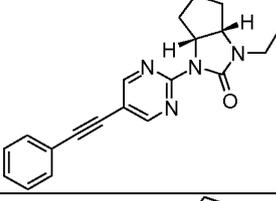
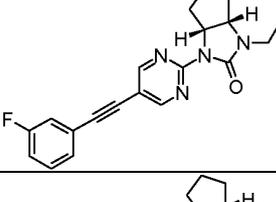
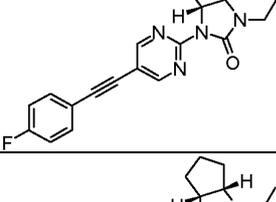
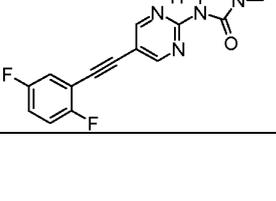
Cuando se compara con los ejemplos 170 y 174 de referencia 1, los valores de solubilidad están también mejorados, aunque los compuestos de referencia también tienen un núcleo de diazina. La ventaja principal, sin embargo, es que los compuestos de la invención no muestran adición espontánea a glutatión, indicativo de reactividad de adición de tipo Michael (ensayo GSH). La reacción de los medicamentos químicamente reactivos con proteínas (unión covalente de proteína CVB) es una propiedad indeseable con respecto a la seguridad de los medicamentos. Las proteínas pueden formar aductos covalentes con las moléculas de fármaco que tiene propiedades aceptoras de Michael a través de sus cadenas laterales de aminoácidos nucleófilos (por ejemplo, cisteína, serina, lisina, etc.). La formación de aductos de proteínas con fármacos puede conducir a reacciones no deseadas del sistema inmune, que reconoce las proteínas unidas covalentemente como extrañas. Tales respuestas inmunes pueden dar lugar a reacciones alérgicas de distinta intensidad, llamadas toxicidad inmunológica.

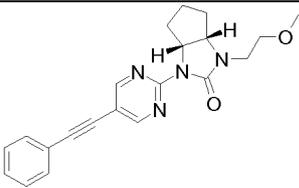
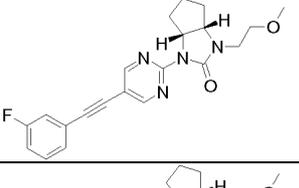
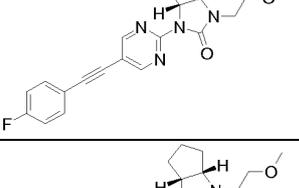
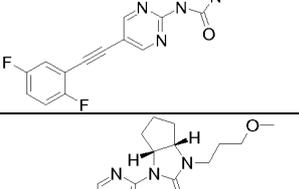
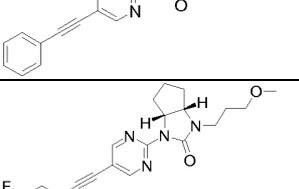
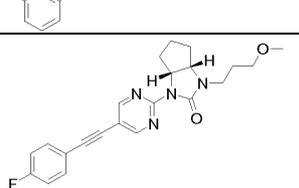
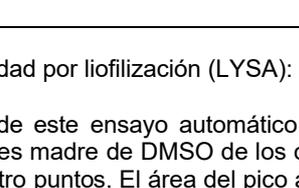
60 El ensayo "gold standar" es el CVB (unión covalente), que detecta la formación de aductos covalentes mediante la incubación de los compuestos de prueba con microsomas de hígado, debe llevarse a cabo con el material marcado con ¹⁴C. Esto no es apropiado para los propósitos de detección de rutina. El ensayo de glutatión espontáneo es apropiado para el cribado de rutina, y los compuestos que muestran una actividad aceptoras de Michael significativa en el ensayo de glutatión espontáneo son muy propensos a mostrar actividad en el ensayo CVB. Dado que la especie reactiva en este caso es el fármaco original y no un metabolito reactivo inducido metabólicamente, esto es aún de mayor importancia. Los datos anteriores muestran que los compuestos de la invención tienen una tendencia mucho menor a formar aductos covalentes espontáneos de fármaco-glutatión

(SIN FLAG) mientras que los compuestos de referencia correspondientes forman cantidades significativas de aductos covalentes de fármaco-glutati3n debido a sus propiedades aceptoras de Michael (FLAG). En t3rminos generales, los compuestos de la presente invenci3n, por tanto, tienen una clara ventaja con respecto a la seguridad de los fármacos debido a sus propiedades aceptoras de Michael mucho menos pronunciadas en comparaci3n con los compuestos estructuralmente similares de la t3cnica anterior.

5

Lista de ejemplos:

Ej.	Estructura	CE ₅₀ (nM) mGlu5 PAM	Solubilidad [mg/ml]	ensayo GSH
Ref.1 Ej. 106		8,0	0,011	
Ref.1 Ej. 170		8,1	2	FLAG
Ref.1 Ej. 174		11,9	<1	FLAG
1		9,1	8	SIN FLAG
2		10,6	7	SIN FLAG
3		11,5	4	SIN FLAG
4		10	16	SIN FLAG

5		12,5	171	SIN FLAG
6		24,5	114	SIN FLAG
7		26,8	43	SIN FLAG
8		15,7	75	SIN FLAG
9		30,9	153	SIN FLAG
10		31,6	115	SIN FLAG
11		35,0	56	SIN FLAG

Ensayo de solubilidad por liofilización (LYSA):

5 El procedimiento de este ensayo automático de alto rendimiento se puede separar en dos pasos. En primer lugar, las soluciones madre de DMSO de los compuestos de ensayo se diluyen con el fin de preparar curvas de calibración de cuatro puntos. El área del pico a una longitud de onda óptima para cada compuesto de ensayo se determina automáticamente por cromatografía líquida ultrarápida. La extracción de las áreas de pico y tiempos de retención de los datos en bruto se realiza automáticamente. Utilizando cuatro concentraciones y las áreas de pico relacionadas, se calcula la pendiente y la intersección de la línea de calibración. El coeficiente de correlación de la línea de regresión obtenido debe ser mayor que 0,99. En la segunda fase, las soluciones de muestra se prepararon por duplicado de las soluciones madre de DMSO. El DMSO se eliminó utilizando un evaporador. Después de la evaporación del DMSO, los medicamentos sólidos se disolvieron en tampón fosfato 0,05 M (pH 6,5), se agitaron durante una hora y después se agitaron durante dos horas. Después de reposar durante la noche (aproximadamente 20 horas), las soluciones se filtraron usando una placa de filtro de microtitulación. El filtrado y sus diluciones 1/10 se analizaron entonces a continuación automáticamente por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Las áreas de los picos y los tiempos de retención de las muestras se extrajeron a la misma longitud de onda utilizada para la calibración.

10 La solubilidad se calcula utilizando el siguiente ecuación:

20
$$S = (A-b)/a \text{ (x10 por la muestra diluida 1/10)}$$

Donde S es la solubilidad en $\mu\text{g/ml}$; A es el área del pico de la muestra; a es la pendiente y b es la intersección de la curva de calibración. Dado que este método no es óptimo para valores muy por debajo de $1 \mu\text{g/ml}$, el valor (<1) se da para los compuestos en los que no se detecta ningún pico de sustancia a la dilución máxima, lo que significa que la solubilidad real está muy por debajo de $1 \mu\text{g/ml}$.

5

En el caso del compuesto de referencia 106, el compuesto se equilibró durante 24 h en tampón fosfato 0,05 M (pH 6,5) utilizando un procedimiento idéntico al realizado con el ensayo LYSA. La cantidad de soluto presente, se determinó directamente entonces utilizando análisis manuales de HPLC convencionales.

10

Ensayo de adición espontánea de glutatión (GSH):

Se incubó $10 \mu\text{M}$ de la sustancia de ensayo disuelta en tampón fosfato de pH 7,4 con GSH 5 mM (glutatión) durante 24 horas a temperatura ambiente. Las muestras se analizaron a continuación utilizando un espectrómetro de masas para determinar si se han formado aductos entre el glutatión y el fármaco. Las muestras para los que se detectó claramente la masa de un aducto covalente ($M + 307$) se indican como FLAG (positivo). Los compuestos para los que no se detectó aducto se designan SIN FLAG (negativo).

15

Los compuestos de fórmula I se distinguen por tener valiosas propiedades terapéuticas. Se pueden utilizar en el tratamiento o prevención de trastornos, en relación con moduladores alostéricos para el receptor mGluR5.

20

Las indicaciones más preferidas para los compuestos que son moduladores alostéricos son la esquizofrenia y trastornos cognitivos.

25

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 procedimientos para su producción, así como a la utilización en el tratamiento o prevención de trastornos, relacionados con moduladores alostéricos para el receptor mGluR5, tales como la esquizofrenia y trastornos cognitivos y a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula I.

30

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

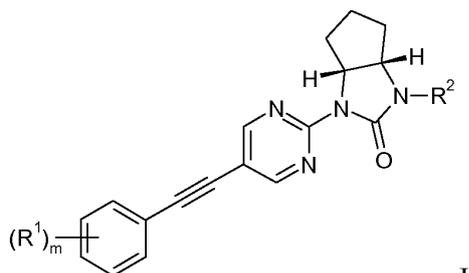
El término "halógeno" significa cloro, bromo, yodo o flúor.

35

El término "sal farmacéuticamente aceptable" o "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" abarca 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 metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

40

Una realización de la invención son los compuestos de fórmula



45

en la que

R^1 es hidrógeno o fluoro;
 R^2 es etilo, $-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$ o $-(\text{CH}_2)_3\text{-OCH}_3$;
 m es 1 o 2;

50

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

Ejemplos de compuestos de fórmula I son los siguientes:

55

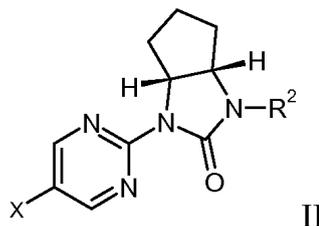
(-)-(3aR, 6aS)-1-etil-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona
 (-)-(3aR, 6aS)-1-etil-3-(5-(3-fluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona

- (-)-(3aR, 6aS)-1-etil-3-(5-(4-fluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona
- (-)-(3aR, 6aS)-1-etil-3-(5-(2,5-difluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona
- (-)-(3aR, 6aS)-1-(2-metoxi-etil)-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona
- (-)-(3aR, 6aS)-1-(2-metoxi-etil)-3-(5-(3-fluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona
- (-)-(3aR, 6aS)-1-(2-metoxi-etil)-3-(5-(4-fluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona
- (-)-(3aR, 6aS)-1-(2-metoxi-etil)-3-(5-(2,5-difluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-2-ciclopentaimidazol-ona
- (-)-(3aR, 6aS)-1-(3-metoxi-propil)-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona
- (-)-(3aR, 6aS)-1-(3-metoxi-propil)-3-(5-(3-fluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona o
- (-)-(3aR, 6aS)-1-(3-metoxi-propil)-3-(5-(4-fluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona.

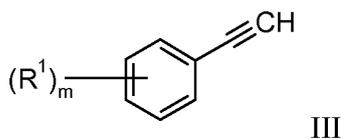
La preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención puede llevarse a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en los siguientes esquemas 1 y 2. Las habilidades requeridas para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes son conocidos por los expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices utilizados en el siguiente descripción de los procesos tienen el significado dado aquí anteriormente.

Los compuestos de fórmula I pueden ser fabricados por los métodos dados a continuación, por los métodos dados en los ejemplos o por métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para los pasos de reacción individuales son conocidas para un experto en la técnica. La secuencia de reacción no está limitada a la que se muestra en los esquemas, sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y su correspondiente reactividad la secuencia de los pasos de reacción puede ser libremente alterada. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos análogos a los métodos dados a continuación, por métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o por métodos conocidos en la técnica.

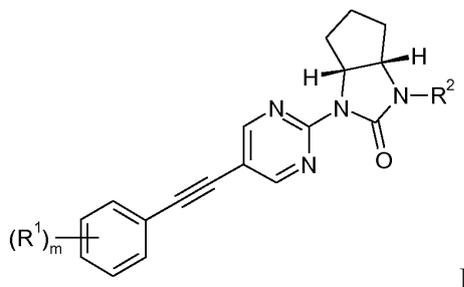
Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante la variante del procedimiento descrito a continuación, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



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



para formar un compuesto de fórmula I

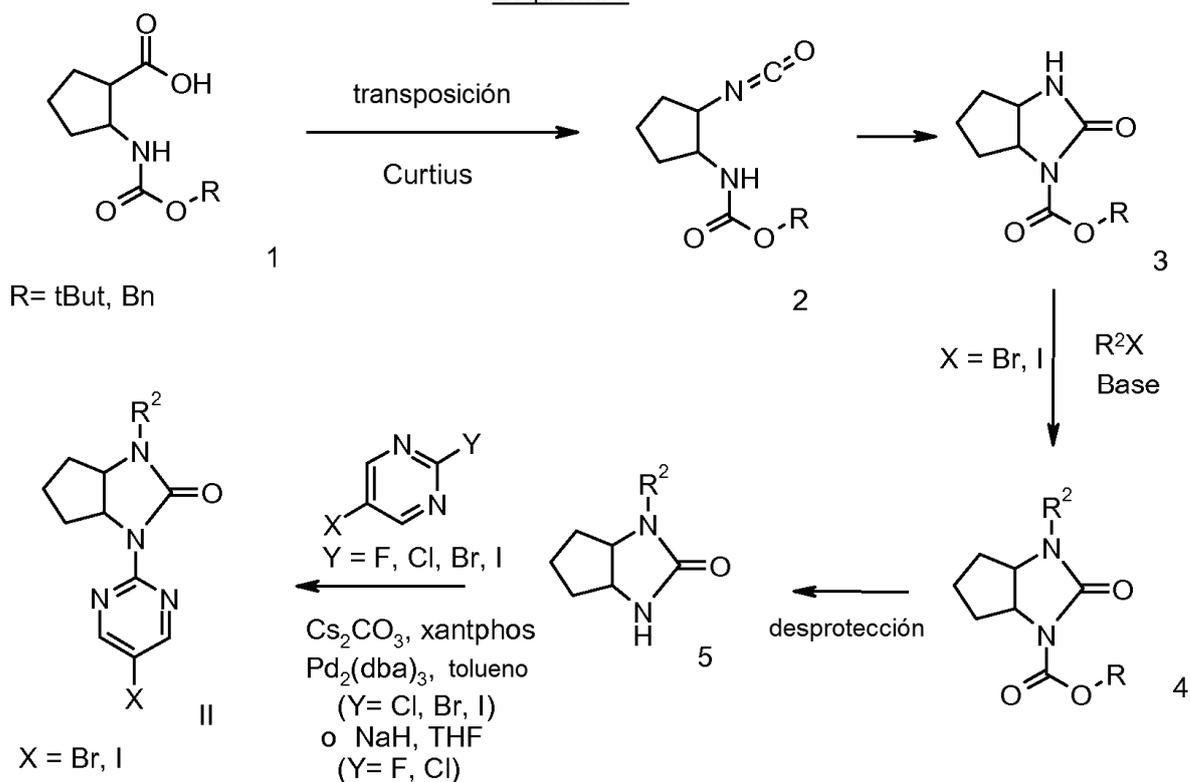


en la que los sustituyentes se describen anteriormente, o

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

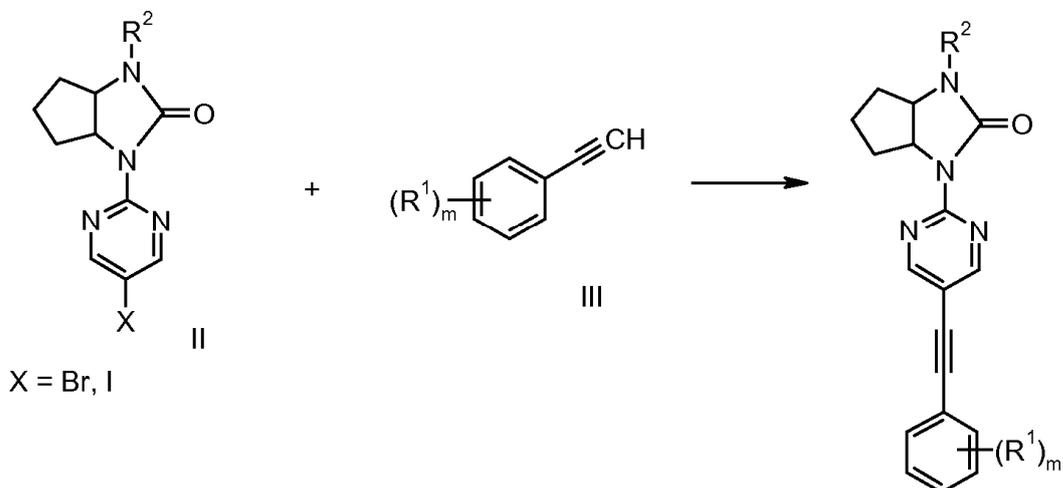
La preparación de compuestos de fórmula I se describe adicionalmente con más detalle en los esquemas de 1 y 2 y en los ejemplos 1 –a 11.

Esquema 1



5 Un compuesto de halo-pirimidina de fórmula II se puede obtener por una reacción catalizada con paladio de una pirimidina dihalogenada apropiada tal como 2-bromo-5-yodo-pirimidina y una urea bicíclica apropiada de fórmula 5 (Esquema 1). La reacción de una 2-cloro-o 2-fluoro-pirimidina, que tiene un átomo de bromo o yodo en la posición 5 con una urea bicíclica de fórmula 5 también pueden formar un compuesto de fórmula II por una reacción de sustitución aromática nucleofílica usando condiciones básicas tales como por ejemplo NaH/THF o carbonato de cesio/DMF. El compuesto de fórmula 5 se puede obtener a partir de un ácido cis-2-amino-cicloalquil-1-carboxílico apropiadamente protegido de fórmula 1 que se transforma mediante un intermediario acilazida en el correspondiente isocianato 2 (transposición de Curtius) que luego se cicla para formar el bicyclico compuesto de urea 3. el grupo NH libre de 3 puede alquilarse de acuerdo con procedimientos estándar para formar el compuesto 4 que a continuación se desprotege para dar el urea bicyclico 5. también es posible obtener compuestos intermedios ópticamente puros a partir de un ácido ópticamente puro protegido de fórmula 1 o por separación de la mezcla racémica en cualquier paso de la síntesis, usando procedimientos conocidos por el experto en la técnica.

Esquema 2



El compuesto de fórmula II (X = Br, I) puede reaccionar con un aril-acetileno apropiado de fórmula III para formar un compuesto de fórmula I, en donde los sustituyentes son como se describen anteriormente y m es 1 o 2.

5 El compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, así como su sal farmacéuticamente aceptable se utiliza en el tratamiento o prevención de la psicosis, epilepsia, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria, dolor crónico y agudo, función cerebral restringida causada por operaciones de bypass o trasplantes, pobre suministro de sangre al cerebro, lesiones de la médula espinal, lesiones en la cabeza, hipoxia causada por el embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia, isquemia, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia causada por el SIDA, lesiones oculares, 10 retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo causado por medicamentos, espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, trastorno de reflujo gastrointestinal, daño o fallo hepático debido a fármacos o inducido por enfermedad, síndrome frágil X, esclerosis tuberculosa, síndrome de Down, autismo, adicción a la nicotina, adicción a los opiáceos, ansiedad, vómitos, discinesia, trastornos de la alimentación, en particular, la bulimia o la anorexia nerviosa, y depresiones, en particular para el tratamiento y prevención de 15 trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, ansiedad, tratamiento del dolor crónico y agudo, incontinencia urinaria y obesidad.

Las indicaciones preferidas son la esquizofrenia y los trastornos cognitivos.

20 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, preferiblemente para el tratamiento y la prevención de los trastornos antes mencionados.

Ensayo biológico y datos:

25

Ensayo de movilización de Ca^{2+} intracelular

30 Se generó una línea celular monoclonal HEK-293 transfectada de forma estable con un DNAC que codifica para el receptor mGlu5a humana; para el trabajo con moduladores alostéricos positivos de mGlu5 (PAM), se seleccionó una línea celular con bajos niveles de expresión del receptor y baja actividad constitutiva del receptor para permitir la diferenciación de la actividad agonista frente a PAM. Las células se cultivaron de acuerdo con protocolos estándar (Freshney, 2000) en medio Eagle modificado por Dulbecco con alto contenido de glucosa suplementado con glutamina 1 mM, suero de ternero bovino al 10% (vol/vol) inactivado por calor, penicilina/estreptomina, 50 μ g/ml de higromicina y 15 μ g/ml de blasticidina (todos los reactivos de cultivo celular y los antibióticos a partir de Invitrogen, Basilea, Suiza). 35

40 Cerca de 24 horas antes de un experimento, 5×10^4 células/pocillo se sembraron en placas de 96 pocillos con fondo negro/transparente revestidas de poli-D-lisina. Las células se cargaron con 2,5 μ M de Fluo-4AM en tampón de carga (1xHBSS, HEPES 20 mM) durante 1 hora a 37 °C y se lavaron cinco veces con tampón de carga. Las células se transfirieron a un aparato Functional Drug Screening System 7000 (Hamamatsu, Paris, Francia), y se añadieron 11 diluciones seriadas medio logarítmicas de compuesto de ensayo a 37 °C y se incubaron las células durante 10 a 30 min. con registro en línea de la fluorescencia. Después de este paso de preincubación, se añadió el agonista L-glutamato a las células a una concentración correspondiente a CE_{20} (típicamente alrededor de 80 mM) con el registro en línea de la fluorescencia; con el fin de contabilizar las variaciones del día a día en la capacidad de respuesta de las células, se determinó la CE_{20} de glutamato inmediatamente después de cada experimento mediante el registro de una curva dosis-respuesta completa de glutamato. Las respuestas se midieron como el aumento del pico en la fluorescencia menos la intensidad basal (es decir, la fluorescencia sin la adición de L-glutamato), normalizado al efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones saturantes de L-glutamato. Los gráficos se representaron con el % máximo de estimulador usando XLfit, un programa de ajuste de curva que representa repetidamente los datos utilizando el algoritmo de Levenburg Marquardt. La ecuación de análisis de competición de sitio único utilizado fue $y = A + ((B-A)/(1 + ((x/C)^D)))$, donde y es el % máximo de efecto estimulador, A es el mínimo y, B es el máximo y, C es la CE_{50} , x es el \log_{10} de la concentración del compuesto de competición y D es la pendiente de la curva (el coeficiente de Hill). A partir de estas curvas se calcularon la CE_{50} (concentración a la que se logró la mitad de la estimulación máxima), el coeficiente de Hill, así como la 55 respuesta máxima en % del efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones saturantes de L-glutamato.

60 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) eran indicativas de una actividad agonística, la ausencia de tales señales demuestra la falta de actividad agonística. Una depresión de la señal observada después de la adición de la concentración CE_{20} de L-glutamato era indicativo de una actividad inhibidora del compuesto de ensayo.

65 En el siguiente lista de ejemplos se muestran los resultados correspondientes para compuestos que presentan todos una $CE_{50} < 30$ nM.

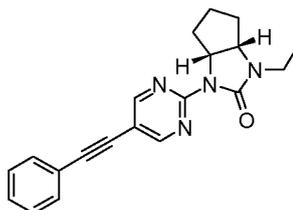
Ejemplo	CE ₅₀ (nM) mGlu5 PAM
1	9,1
2	10,6
3	11,5
4	10,0
5	12,5
6	24,5
7	26,8
8	15,7
9	30,9
10	31,6
11	35,0

- 5 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar oralmente, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones de inyección.
- 10 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden procesar con transportadores inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes, para la producción de preparaciones farmacéuticas. Lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales y similares se pueden utilizar, por ejemplo, como tales transportadores para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los transportadores adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares; dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, en general, no son necesarios transportadores en el caso de cápsulas de gelatina blanda. Los transportadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Los adyuvantes, tales como alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares, se pueden utilizar para soluciones para inyección acuosas de sales solubles en agua de compuestos de fórmula (I), pero como regla no son necesarios. Los transportadores adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles líquidos o semilíquidos y similares.
- 20 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. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.
- 25 Como se ha mencionado anteriormente, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y un excipiente terapéuticamente inerte son también un objeto de la presente invención, como es un proceso para la producción de tales medicamentos que comprende poner uno o más compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas diferentes en una forma de dosificación galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.
- 30 Como también se mencionó 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 mencionadas anteriormente es también un objeto de la presente invención.
- 35 La dosis puede variar dentro de amplios límites y, por supuesto, se ajustará a los requerimientos individuales en cada caso particular. En general, la dosificación efectiva para la administración oral o parenteral está entre 0,01 y 20 mg/kg/día, siendo preferida una dosis entre 0,1 y 10 mg/kg/día para todas las indicaciones descritas. En consecuencia, la dosis diaria para un ser humano adulto que pesa 70 kg se encuentra entre 0,7 y 1.400 mg por día, preferiblemente entre 7 y 700 mg por día.
- 40 Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención:
- 45 Los comprimidos de el siguiente composición se producen de una manera convencional:

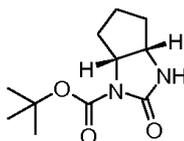
mg/comprimido	
Ingrediente activo	100
lactosa en polvo	95
Almidón de maíz blanco	35
Polivinilpirrolidona	8
carboximetilalmidón Na	10
Estearato de magnesio	2
peso del comprimido	250

Ejemplo 1

5 (-)-(3aR, 6aS)-1-etil-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona

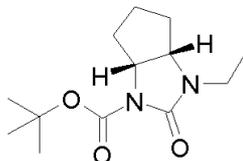


10 Paso 1: (rac)-(3aSR, 6aRS)-2-oxo-hexahidro-ciclopentaimidazol-1-carboxilato de terc-butilo:



15 Una solución de ácido (rac)-cis-2-(terc-butoxicarbonilamino)-ciclopentanocarboxílico (CAS: 136315-70-3) (2,28 g, 9,98 mmol) y N-metilmorfolina (1,1 g, 1,21 ml, 11,0 mmol, 1,1 equiv.) en 28 ml de dicloroetano se agitó a TA durante 10 min. Entonces la azida del ácido difenilfosfórico (3,02 g, 2,37 ml, 11,0 mmol, 1,1 equiv.) se añadió gota a gota a temperatura ambiente y la solución incolora se agitó durante 45 min a temperatura ambiente durante el cual la solución se volvió de color amarillo claro. Después, la solución se calentó a 75 °C y se agitó durante la noche y se dejó enfriar. Tras el tratamiento final con diclorometano/agua, las fases orgánicas combinadas se evaporaron hasta la sequedad. El sólido de color naranja se trituró con acetato de etilo y se filtró para proporcionar 1,27 g de un sólido blanco. Los licores madres se concentraron y el material cristalizado se filtró de nuevo para proporcionar 0,55 g adicionales de producto. Se obtiene un rendimiento total de 1,82 g (81%) del compuesto del título como un sólido cristalino blanco, EM: m/e = 227,3 (M+H⁺).

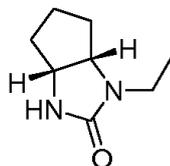
25 Paso 2: (rac)-(3aSR, 6aRS)-3-etil-2-oxo-hexahidro-ciclopentaimidazol-1-carboxilato de terc-butilo:



30 A una solución de (3aSR, 6aRS)-2-oxo-hexahidro-ciclopentaimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 1, paso 1) (1,50 g, 6,63 mmol) en 25 ml de DMF se añadió una suspensión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (207 mg, 8,62 mmol, 1,3 equiv.). La suspensión se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente (evolución de gas), a continuación se añadió yodoetano (1,34 g, 0,696 ml, 8,62 mmol, 1,3 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la concentración al vacío y tratamiento con acetato de etilo/agua, se obtuvieron 1,60 g de un aceite de color amarillo que contiene gotas de aceite mineral que se utiliza directamente en el siguiente paso sin caracterización adicional.

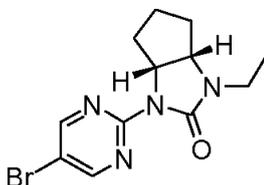
35

Paso 3: (rac)-(3aRS, 6aSR)-1-etil-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona:



- 5 A una solución de (3aSR, 6aRS)-3-metil-2-oxo-hexahidro-ciclopentaimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 1, paso 2) (1,60 g, 6,29 mmol) en 15 ml de diclorometano se añadió ácido trifluoroacético (5,74 g, 3,9 ml, 50,3 mmol, 8 equiv.) y la solución amarilla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó por adición de solución saturada de bicarbonato sódico y el pH de la fase acuosa se ajustó a 9. Después del tratamiento con diclorometano/agua, las fases orgánicas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 0,801 g de un aceite amarillo, que se usa directamente en el siguiente paso sin más caracterización.

Paso 4: (rac)-(3aSR, 6aRS)-1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-3-etil-hexahidropentaimidazol-2-ona



- 15 A una suspensión de 2-bromo-5-yodopirimidina (340 mg, 1,19 mmol), (3aR, 6aS)-1-metilhexahidrociclopenta[d]imidazol-2(1H)-ona (ejemplo 1, paso 3) (184 mg, 1,19 mmol, 1,0 equiv.), 622 mg de carbonato de cesio (1,9 mmol, 2 equiv.), y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) 28 mg, 0,048 mmol, 0,04 equiv.) en 8 ml de tolueno se añadió bajo atmósfera de argón tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (Pd₂(dba)₃) (22 mg, 0,024 mmol, 0,02 equiv.). La mezcla se agitó durante la noche a 50 °C. La mezcla se cargó directamente en una columna de gel de sílice de 20 g y se eluyó con acetato de etilo 20% a 80% en gradiente de heptano para producir el compuesto del título (229 mg, 62%) como un sólido marrón claro, EM: m/e = 311,1, 313,0 (M+H⁺).

25 Paso 5: (rac)-(3aRS, 6aSR)-1-etil-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona

- 30 En un tubo de microondas se disolvieron 80 mg (0,26 mmol) de (rac)-1-(5-bromopirimidin-2-il)-3-etilhexahidrociclopenta[d]imidazol-2(1H)-ona (ejemplo 1, paso 4) en 3 ml de DMF. Se burbujeó argón a través de la solución. Se añadieron etinilbenceno (57 µl, 53 mg, 0,52 mmol, 2 equiv.), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (9 mg, 0,013 mmol, 0,05 equiv.), yoduro de cobre (I) (1,5 mg, 7,7 µmol, 0,03 equiv.), trifenilfosfina (2,0 mg, 7,7 µmol, 0,03 equiv.) y 107 µl de trietilamina (78 mg, 0,77 mmol, 3 equiv.). La solución de color marrón oscuro se agitó a 75 °C durante la noche, se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, 20 g, 0% a 80% de EtOAc en gradiente de heptano) para proporcionar 72,7mg (85%) del compuesto del título como una sólido de color marrón, EM: m/e = 333,3 (M+H⁺).

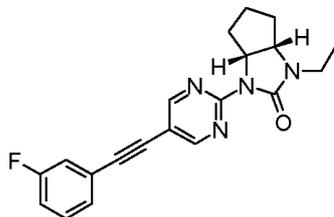
35 Paso 6: (-)-(3aR, 6aS)-1-etil-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona

- 40 La mezcla racémica de (-)-(3aR, 6aS)- y (+)-(3aS, 6aR)-1-etil-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona (70 mg) se separó mediante HPLC quiral: (Reprosil Chiral NR -5 cm x 50 µM; 40% de etanol/heptano, 35 ml/min, 18 bar). La detección de picos se realizó utilizando un detector de UV, así como un detector de rotación óptica (ORD) donde un pico tiene una señal negativa (el (-)-enantiómero), y el otro pico tiene una señal positiva (el (+)-enantiómero). El (-)-enantiómero (30,5 mg) se obtuvo como un sólido de color blanquecino, EM: m/e = 333,3 (M+H⁺).

- 45 El (+) enantiómero (26,7 mg) se obtuvo en forma de un sólido blanco, EM: m/e = 333,3 (M+H⁺).

Ejemplo 2

(-)-(3aR, 6aS)-1-etil-3-(5-(3-fluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona



5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 1, paso 5 a partir de (rac)-1-(5-bromopirimidin-2-il)-3-etilhexahidrociclopenta[d]imidazol-2(1H)-ona (ejemplo 1, paso 4) y 1-etinil-3-fluorobenceno para proporcionar 72,4 mg (80%) de material racémico ((+/-)-(3aRS, 6aSR)-1-etil-3-(5-(3-fluoro-feniletinil)pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona) como un sólido marrón claro; EM: m/e = 351,3 (M+H⁺), que se separó entonces mediante HPLC quiral usando las condiciones de separación similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 6, para producir el enantiómero enantioméricamente puro (-)-(3aR, 6aS)-1-etil-3-(5-(3-fluoro-feniletinil-pirimidin-2-il) –hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona como un semisólido de color amarillo claro; EM: m/e = 351,3 (M+H⁺) y su enantiómero (+)-(3aS, 6aR)-1-etil-3-(5-(3-fluorofeniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona como un sólido amarillo claro; EM: m/e = 351,3 (M+H⁺)

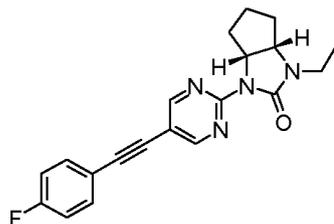
10

15

Ejemplo 3

(-)-(3aR, 6aS)-1-etil-3-(5-(4-fluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona

20



25

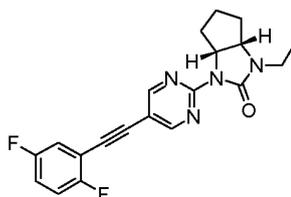
30

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 1, paso 5 a partir de (rac)-1-(5-bromopirimidin-2-il)-3-etilhexahidrociclopenta[d]imidazol-2(1H)-ona (ejemplo 1, paso 4) y 1-etinil-4-fluorobenceno para proporcionar el material racémico ((+/-)-(3aRS, 6aSR)-1-etil-3-(5-(4-fluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona) en forma de un sólido blanquecino; EM: m/e = 351,3 (M+H⁺). La separación usando HPLC quiral y similares condiciones de separación como se ha descrito en los ejemplos 1 y 2 produjo los enantiómeros enantioméricamente puros (-)-(3aR, 6aS)-1-etil-3-(5-(4-fluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona en forma de un sólido blanquecino; EM: m/e = 351,3 (M+H⁺) y (+)-(3aS, 6aR)-1-etil-3-(5-(4-fluoro-feniletinilo-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona en forma de un sólido blanco; EM: m/e = 351,3 (M+H⁺).

Ejemplo 4

35

(-)-(3aR, 6aS)-1-etil-3-(5-(2,5-difluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona



40

45

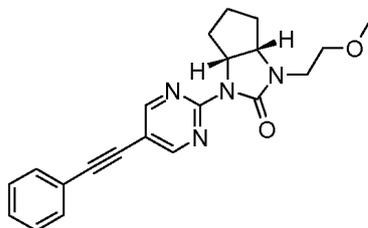
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 1, paso 5 a partir de (rac)-1-(5-bromopirimidin-2-il)-3-etilhexahidrociclopenta[d]imidazol-2(1H)-ona (ejemplo 1, paso 4) y 1-etinil-2,5 difluorobenceno para producir el material racémico ((+/-)-(3aRS, 6aSR)-1-etil-3-(5-(2,5-difluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona) como un sólido marrón claro; EM: m/e = 369,2 (M+H⁺). La separación usando HPLC quiral y condiciones de separación similares a las descritos en el ejemplo 1 produjo los enantiómeros enantioméricamente puros (-)-(3aR, 6aS)-1-etil-3-(5-(2,5-difluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona como un aceite amarillo; EM: m/e = 369,2 (M+H⁺) y (+)-(3aS, 6aR)-1-etil-3-(5-(2,5-

difluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro ciclopentaimidazol-2-ona como un aceite amarillo; EM: m/e = 369,2 (m + H⁺)

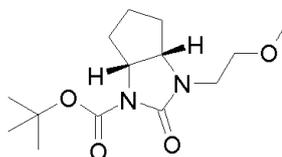
Ejemplo 5

5

(-)-(3aR, 6aS)-1-(. 2-metoxi-etil)-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona

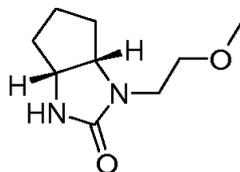


10 Paso 1: (rac)-(3aSR, 6aRS)-3-(2-metoxi-etil)-2-oxo-hexahidro-ciclopentaimidazole-1-carboxilato de terc-butilo:



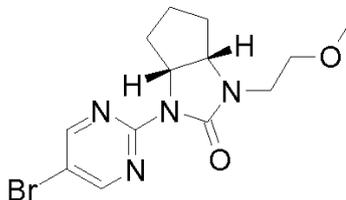
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, paso 2 a partir de (rac)-(3aSR, 6aRS)-2-oxo-hexahidro-ciclopentaimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 1, paso 1) y usando 1-bromo-2-metoxietano en lugar de yodoetano para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo claro que se usó directamente en el siguiente paso sin más caracterización.

20 Paso 2: (rac)-(3aRS, 6aSR)-1-(2-metoxi-etil)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona:



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, paso 3, partiendo de (rac)-(3aSR, 6aRS)-3-(2-metoxi-etil)-2-oxo-hexahidro-ciclopentaimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 10, paso 1) para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo claro que se usó directamente en el siguiente paso sin más caracterización.

Paso 3: (rac)-(3aSR, 6aRS)-1-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-3-(2-metoxi-etil)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona



30

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, paso 4 mediante la reacción de (rac)-(3aSR, 6aRS)-3-(2-metoxi-etil)-2-oxo-hexahidro-ciclopentaimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 10, paso 2) y 2-bromo-5-yodopirimidina para proporcionar el producto deseado como un sólido de color marrón claro, EM: m/e = 341,0, 343,1 (M+H⁺) .

Paso 4: (rac)-(3aRS, 6aSR)-1-(2-metoxi-etil)-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona

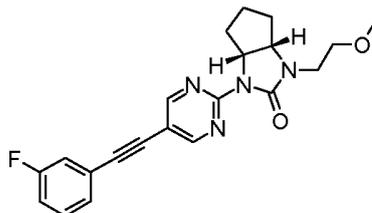
40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 1, paso 5 a partir de (rac)-(3aSR, 6aRS)-1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-3-(2 metoxi-etil)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona (ejemplo 10, paso 3) y etinilbenceno para producir (rac)-(3aRS, 6aSR)-1-(2-metoxi-etil)-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona racémica como un aceite de color amarillo claro; EM: m/e = 363,3 (M+H⁺).

Paso 5: (-)-(3aR, 6aS)-1-(2-metoxi-etil)-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona

La separación usando HPLC quiral y las condiciones de separación similares a las descritos en el ejemplo 1 proporcionó los enantiómeros enantioméricamente puros (-)-(3aR, 6aS)-1-(2-metoxi-etil)-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro ciclopentaimidazol-2-ona como un sólido amarillo amorfo; EM: m/e = 363,3 (M+H⁺) y (+)-(3aS, 6aR)-1-(2-metoxi-etil)-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona como un sólido amarillo amorfo; EM: m/e = 363,3 (M+H⁺).

Ejemplo 6

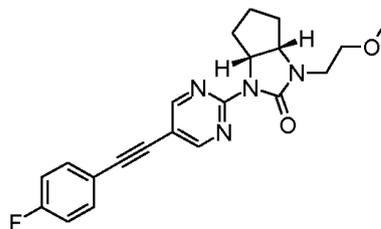
(-)-(3aR, 6aS)-1-(2-metoxi-etil)-3-(5-(3-fluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 1, paso 5 a partir de (rac)-(3aSR, 6aRS)-1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-3-(2 metoxi-etil)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona (ejemplo 5, paso 3) y 1-etinil-3-fluorobenceno para producir material racémico ((+/-)-(3aRS, 6aSR)-1-(2-metoxi-etil)-3-(5-(3-fluorofeniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona como un aceite de color marrón claro; EM: m/e = 381,3 (M+H⁺), que se separó entonces mediante HPLC quiral usando las condiciones de separación similares a las descritas en el ejemplo 1 para proporcionar los enantiómeros enantioméricamente puros (-)-(3aR, 6aS)-1-(2-metoxi-etil)-3-(5-(3-fluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona como un sólido amorfo amarillo; EM: m/e = 381,3 (M+H⁺) y (+)-(3aS, 6aR)-1-(2-metoxietil)-3-(5-(3-fluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona como un sólido amorfo amarillo; EM: m/e = 381,3 (M+H⁺)

Ejemplo 7

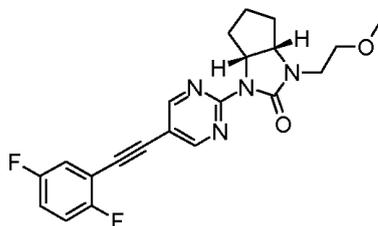
(-)-(3aR, 6aS)-1-(2-metoxi-etil)-3-(5-(4-fluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 1, paso 5 a partir de (rac)-1-(5-bromopirimidin-2-il)-3-(2-metoxi-etil)-hexahidro-ciclopenta[d]imidazol-2 (1H)-ona (Ejemplo 5, paso 3) y 1-etinil-4-fluorobenceno para producir material racémico ((+/-)-(3aRS, 6aSR)-1-(2-metoxi-etil)-3-(5-(4-fluoro-feniletinilo-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona en forma de un sólido blanco; EM: m/e = 381,3 (M+H⁺). La separación usando HPLC quiral y las condiciones de separación similares a las descritos en el ejemplo 1 produjo los enantiómeros enantioméricamente puros (-)-(3aR, 6aS)-1-(2-metoxi-etil)-3-(5-(4-fluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro ciclopentaimidazol-2-ona en forma de un sólido blanco; EM: m/e = 381,3 (M+H⁺) y (+)-(3aS, 6aR)-1-(2-metoxi-etil)-3-(5-(4-fluorofeniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona en forma de un sólido blanco; EM: m/e = 381,3 (M+H⁺)

Ejemplo 8

(-)-(3aR, 6aS)-1-(2-metoxi-etil)-3-(5-(2,5-difluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona



5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 1, paso 5 a partir de (rac)-1-(5-bromopirimidin-2-il)-3-(2-metoxi-etil)-hexahidro-ciclopenta[d]imidazol-2 (1H)-ona (Ejemplo 5, paso 3) y 1-etinil-2,5-difluorobenceno para producir el material racémico ((+/-)-(3aRS, 6aSR)-1-(2-metoxi-etil)-3-(5-(2,5-difluorofenil-etinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona como un sólido marrón claro; EM: m/e = 399,2 (M+H⁺). La separación usando HPLC quiral y las condiciones de separación similares a las descritos en el ejemplo 1 produjo los enantiómeros enantioméricamente puros (-)-(3aR, 6aS)-1-(2-metoxi-etil)-3-(5-(2,5-difluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona como un sólido blanco; EM: m/e = 399,2 (M+H⁺) y (+)-(3aS, 6aR)-1-(2-metoxi-etil)-3-(5-(2,5-difluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona como un aceite amarillo claro que solidificó en reposo; EM: m/e = 399,2 (M+H⁺)

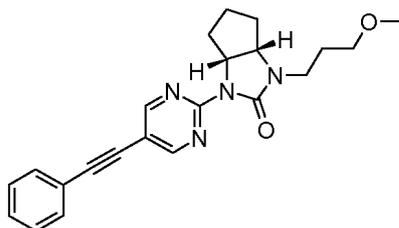
10

15

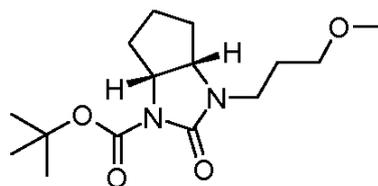
Ejemplo 9.

(-)-(3aR, 6aS)-1-(3-metoxi-propil)-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona

20



Paso 1: (rac)-(3aSR, 6aRS)-3-(3-metoxi-propil)-2-oxo-hexahidro-ciclopentaimidazol-1-carboxilato de terc-butilo:

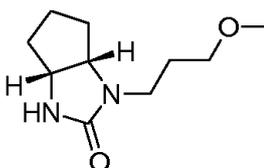


25

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, paso 2 a partir de (rac)-(3aSR, 6aRS)-2-oxo-hexahidro-ciclopentaimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 1, paso 1) y usando 1-bromo-3-metoxipropano en lugar de yodoetano para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo claro que se usó directamente en el siguiente paso sin más caracterización.

30

Paso 2: (rac)-(3aRS, 6aSR)-1-(3-metoxi-propil)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona:



35

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, paso 3, partiendo de (rac)-(3aSR, 6aRS)-3-(3-metoxi-propil)-2-oxo-hexahidro-ciclopentaimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 9, paso 2) para proporcionar el producto deseado como un aceite de color marrón claro que se usó directamente en el siguiente paso sin más caracterización.

40

Paso 3: (rac)-(3aRS, 6aSR)-1-(3-metoxi-propil)-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona

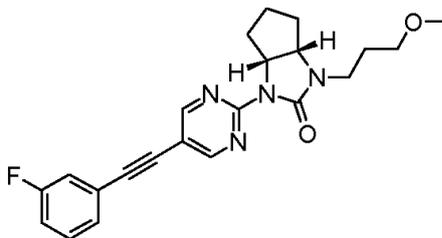
En un tubo de pyrex de 10 ml, 2-bromo-5-(feniletinil)pirimidina (CAS: 1338493-52-9) (80 mg, 309 μmol , eq: 1.00) y (rac)-(3aRS, 6aSR)-1-(3-metoxi-propil)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona (68,0 mg, 309 μmol , 1,0 equiv) se disolvieron en 2 ml de tolueno. Se añadieron carbonato de cesio (201 mg, 618 μmol , 2,0 equiv.), Xanthphos (7,15 mg, 12,4 mmol, 0,04 equiv.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5,65 mg, 6,18 μmol , 0,02 equiv.) y la mezcla de reacción rojo-marrón se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró, se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, 20 g con 1 g de sílice- NH_2 , 30% a 100% de EtOAc en gradiente de heptano a 301nm). Se obtuvieron 65,6 mg del compuesto del título como un aceite de color amarillo; EM: m/e = 377,6 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Paso 5: (-)-(3aR, 6aS)-1-(3-metoxi-propil)-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona

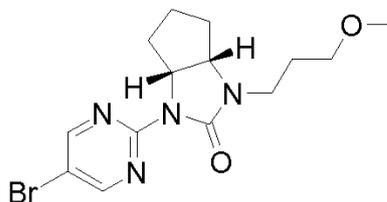
La separación usando HPLC quiral y las condiciones de separación similares a las descritas en el ejemplo 1 proporcionó los enantiómeros enantioméricamente puros (-)-(3aR, 6aS)-1-(3-metoxi-propil)-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona como un sólido amarillo amorfo; EM: m/e = 377,6 ($\text{M}+\text{H}^+$) y (+)-(3aS, 6aR)-1-(3-metoxipropil)-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona en forma de un sólido amarillo amorfo; EM: m/e = 377,6 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 10

(-)-(3aR, 6aS)-1-(3-metoxi-propil)-3-(5-(3-fluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona



Paso 1: (rac)-(3aSR, 6aRS)-1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-3-(3-metoxi-propil)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona



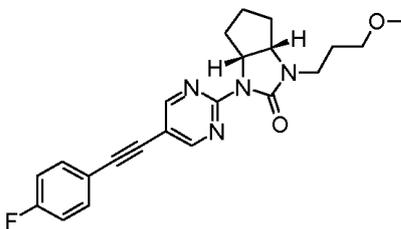
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, paso 4 mediante la reacción de (rac)-(3aSR, 6aRS)-3-(3-metoxi-propil)-2-oxo-hexahidro-ciclopentaimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 9, paso 2) y 2-bromo-5-yodopirimidina, que después del tratamiento y purificación por cromatografía rápida (gel de sílice, 35% a 90% de EtOAc en gradiente de heptano) proporcionó el producto deseado como un aceite amarillo, que se usó directamente en el siguiente paso sin más caracterización.

Paso 2: (-)-(3aR, 6aS)-1-(3-metoxi-propil)-3-(5-(3-fluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona:

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 1, paso 5 a partir de (rac)-(3aSR, 6aRS)-1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-3-(3-metoxi-propil)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona y 1-etinil-3-fluorobenceno para proporcionar el material racémico ((+/-)-(3aRS, 6aSR)-1-(3-metoxi-propil)-3-(5-(3-fluoro-feniletinil)pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona como un aceite marrón; EM: m/e = 395,6 ($\text{M}+\text{H}^+$) que después se separó mediante HPLC quiral usando las condiciones de separación similares como se describe en el ejemplo 1 para proporcionar los enantiómeros enantioméricamente puros (-)-(3aR, 6aS)-1-(3-metoxi-propil)-3-(5-(3-fluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona como un aceite naranja; EM: m/e = 395,6 ($\text{M}+\text{H}^+$) y (+)-(3aS, 6aR)-1-(3-metoxi-propil)-3-(5-(3-fluoro-feniletinil)pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona como un aceite naranja; EM: m/e = 395,6 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 11

(-)-(3aR, 6aS)-1-(3 metoxi-propil)-3-(5-(4-fluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona



5

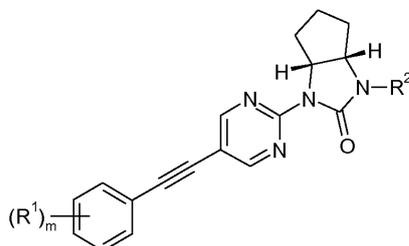
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 1, paso 5 a partir de (rac)-(3aSR, 6aRS)-1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-3-(3-metoxi-propil)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona y 1-etinil-4-fluorobenceno para producir el material racémico ((+/-)-(3aRS, 6aSR)-1-(3-metoxi-propil)-3-(5-(3-fluoro-feniletinilpirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona como un aceite marrón; EM: m/e = 395,6 (M+H⁺) que después se separó mediante HPLC quiral usando las condiciones de separación similares como se describe en el ejemplo 1 para proporcionar los enantiómeros enantioméricamente puros (-)-(3aR, 6aS)-1-(3-metoxi-propil)-3-(5-(3-fluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona como un aceite naranja; EM: m/e = 395,6 (M+H⁺) y (+)-(3aS, 6aR)-1-(3-metoxi-propil)-3-(5-(3-fluoro-feniletinilpirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona como un aceite naranja; EM: m/e = 395,6 (M+H⁺).

10

15

REIVINDICACIONES

1. Derivados de etinilo de fórmula I



5

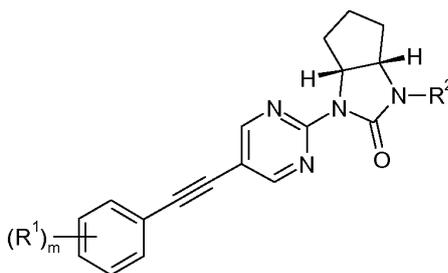
I

en la que

10 R^1 es hidrógeno o halógeno;
 R^2 es alquilo- C_{1-3} o $-(CH_2)_n-O-CH_3$;
 n es 2 o 3;
 m es 1 o 2;

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

2. Derivados de etinilo de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1,



20

I

en la que

25 R^1 es hidrógeno o fluro;
 R^2 es etilo, $-(CH_2)_2-OCH_3$ o $-(CH_2)_3-OCH_3$;
 m es 1 o 2;

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

30 3. Derivados etinilo de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde los compuestos son

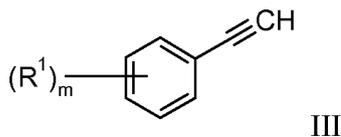
35 $(-)-(3aR, 6aS)$ -1-etil-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona
 $(-)-(3aR, 6aS)$ -1-etil-3-(5-(3-fluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona
 $(-)-(3aR, 6aS)$ -1-etil-3-(5-(4-fluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona
 $(-)-(3aR, 6aS)$ -1-etil-3-(5-(2,5-difluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona
 $(-)-(3aR, 6aS)$ -1-(2-metoxi-etil)-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona
 $(-)-(3aR, 6aS)$ -1-(2-metoxi-etil)-3-(5-(3-fluoro-feniletinil pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona
 $(-)-(3aR, 6aS)$ -1-(2-metoxi-etil)-3-(5-(4-fluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona
 $(-)-(3aR, 6aS)$ -1-(2-metoxi-etil)-3-(5-(2,5-difluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona
 $(-)-(3aR, 6aS)$ -1-(3-metoxi-propil)-3-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona
 $(-)-(3aR, 6aS)$ -1-(3-metoxi-propil)-3-(5-(3-fluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona o
 $(-)-(3aR, 6aS)$ -1-(3-metoxi-propil)-3-(5-(4-fluoro-feniletinil-pirimidin-2-il)-hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ona.

45 4. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende la variante de la reacción de un compuesto de fórmula II

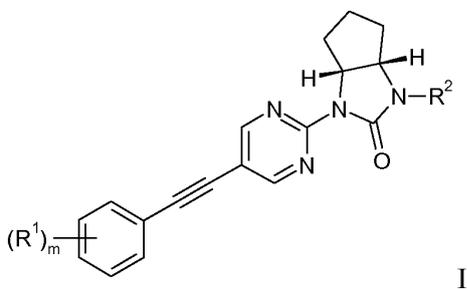


en la que X es un átomo de halógeno seleccionado de bromo o yodo con un aril-acetileno apropiado de fórmula III

5



para formar un compuesto de fórmula I



10

en la que los sustituyentes se describen anteriormente, o

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

15

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

20

6. Una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, así como su sal farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en su caso en forma de mezclas de enantiómeros, diastereómeros, o en forma enantioméricamente pura; así como su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso como un medicamento.

25

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