

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 206**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/4439 (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: **04.07.2014 PCT/EP2014/064272**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.01.2015 WO15004007**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2014 E 14739714 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 3019486**

54 Título: **Derivados de etinilo como antagonistas de los receptores metabotrópicos del glutamato**

30 Prioridad:

08.07.2013 EP 13175535

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

02.08.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

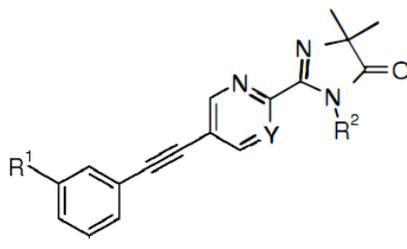
ES 2 628 206 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de etinilo como antagonistas de los receptores metabotrópicos del glutamato

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



I

10 en la que

Y es N o CH;

R¹ es hidrógeno, flúor o cloro; y

15 R² es hidrógeno o alquilo inferior;

o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Ahora se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de fórmula general I son antagonistas de los receptores metabotrópicos del glutamato (NAM = moduladores alostéricos negativos). Se han descrito genéricamente compuestos con un núcleo principal similar como moduladores alostéricos positivos del receptor mGluR5. Sorprendentemente, se ha descubierto que se obtenían antagonistas de mGluR5 muy potentes en lugar de moduladores alostéricos positivos de mGluR5, que tienen una farmacología completamente opuesta a la de los moduladores alostéricos positivos.

25 Un modulador alostérico positivo (PAM) de mGluR5 aumenta la actividad del receptor (movilización de Ca²⁺) en presencia de una concentración fija de glutamato, mientras que un antagonista alostérico (modulador alostérico negativo, NAM) reduce la activación del receptor.

30 Los compuestos de fórmula I se distinguen por tener propiedades terapéuticas valiosas. Se pueden usar en el tratamiento o la prevención de trastornos mediados por el receptor mGluR5.

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

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

45 En la actualidad, se conocen ocho miembros diferentes de estos mGluR y de estos algunos incluso tienen subtipos. Según su homología de secuencia, los mecanismos de transducción de señales y la selectividad de los agonistas, estos ocho receptores se pueden subdividir en tres subgrupos:

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

50 Los moduladores alostéricos negativos de los receptores metabotrópicos del glutamato, que pertenecen al primer grupo, se pueden usar para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos tales como la enfermedad de Parkinson, el síndrome del cromosoma X frágil, trastornos autistas, trastornos cognitivos y déficits de memoria, así como el dolor crónico y agudo y la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE).

55 Otras indicaciones tratables en este contexto son la disfunción cerebral causada por operaciones de bypass o trasplantes, riego sanguíneo insuficiente al cerebro, lesiones de la médula espinal, lesiones en la cabeza, hipoxia causada por el embarazo, asistolia e hipoglucemia. Otras indicaciones tratables son isquemia, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia causada por SIDA, lesiones oculares, retinopatía, parkinsonismo

idiopático o parkinsonismo causado por medicamentos, así como afecciones que dan lugar a funciones de insuficiencia de glutamato, tales como, por ejemplo, espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, adicción a los opiáceos, ansiedad, vómitos, discinesia y depresiones.

5 Los trastornos mediados por completo o en parte por mGluR5 son, por ejemplo, procesos degenerativos agudos, traumáticos y crónicos del sistema nervioso, tales como enfermedad de Alzheimer, demencia senil, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, enfermedades psiquiátricas tales como esquizofrenia y ansiedad, depresión, dolor y drogodependencia (*Expert Opin. Ther. Patents (2002), 12, (12)*).

10 Los antagonistas selectivos de mGluR5 son especialmente útiles para el tratamiento de trastornos en los que se desea reducir la activación del receptor mGluR5, tales como la ansiedad y el dolor, la depresión, el síndrome del cromosoma X frágil, trastornos del espectro autista, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE). La patente internacional WO 2011/128279 divulga derivados de ariletinilo como moduladores alostéricos de los receptores mGluR5.

15 Los objetivos de la presente invención son compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, los compuestos mencionados anteriormente como sustancias farmacéuticamente activas y su producción. Otros objetivos de la invención son medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención y su fabricación, así como el uso de los compuestos en el control o la prevención de trastornos mediados por el receptor mGluR5 (NAM), que son la ansiedad y el dolor, la depresión, el síndrome del cromosoma X frágil, trastornos del espectro autista, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) y, respectivamente, para la producción de los medicamentos correspondientes.

20 Un modo de realización de la presente invención es los compuestos de fórmula I, en la que Y es N y R¹ y R² son como se describe anteriormente, por ejemplo, los siguientes compuestos:

25 2-[5-[2-(3-clorofenil)etnil]-2-pirimidil]-3,5,5-trimetil-imidazol-4-ona

3,5,5-trimetil-2-[5-(2-feniletinil)-2-pirimidil]imidazol-4-ona o

30 2-[5-[2-(3-fluorofenil)etnil]-2-pirimidil]-3,5,5-trimetil-imidazol-4-ona.

Un modo de realización adicional de la presente invención es los compuestos de fórmula I, en la que Y es CH y R¹ y R² son como se describe anteriormente, por ejemplo, los siguientes compuestos:

35 2-[5-[2-(3-fluorofenil)etnil]-2-piridil]-3,5,5-trimetil-imidazol-4-ona

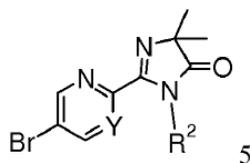
3,5,5-trimetil-2-[5-(2-feniletinil)-2-piridil]imidazol-4-ona o

40 2-[5-[2-(3-clorofenil)etnil]-2-piridil]-3,5,5-trimetil-imidazol-4-ona.

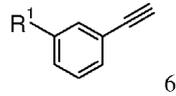
Los compuestos de fórmula I se pueden fabricar por los procedimientos expuestos a continuación, por los procedimientos de los ejemplos o por procedimientos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales son conocidas para los expertos en la técnica. La secuencia de reacción no está limitada a la que se muestra en los esquemas; sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y su reactividad respectiva, la secuencia de las etapas de reacción se puede alterar libremente. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o se pueden preparar por procedimientos análogos a los procedimientos expuestos a continuación, por procedimientos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o por procedimientos conocidos en la técnica.

50 Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por procedimientos descritos a continuación; que comprenden

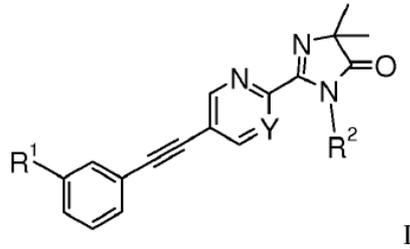
55 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



en un compuesto de fórmula

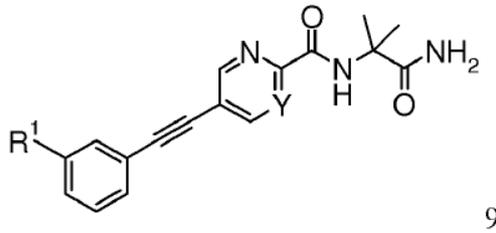


5

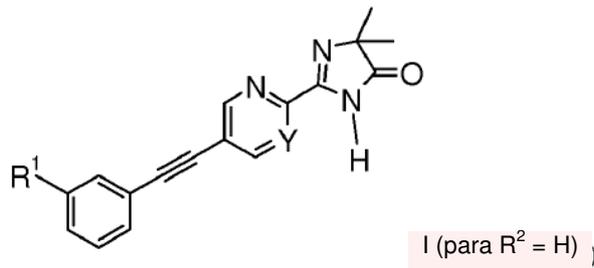
en la que los sustituyentes son como se describe anteriormente, o

b) ciclar un compuesto de fórmula

10

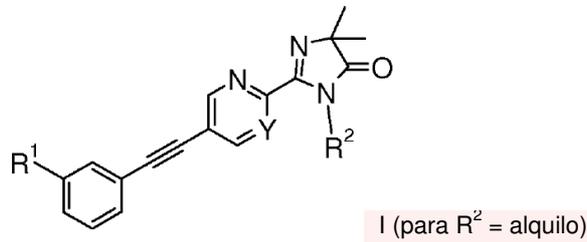


en un compuesto de fórmula



15

y, si se desea, alquilar el compuesto obtenido en un compuesto de fórmula



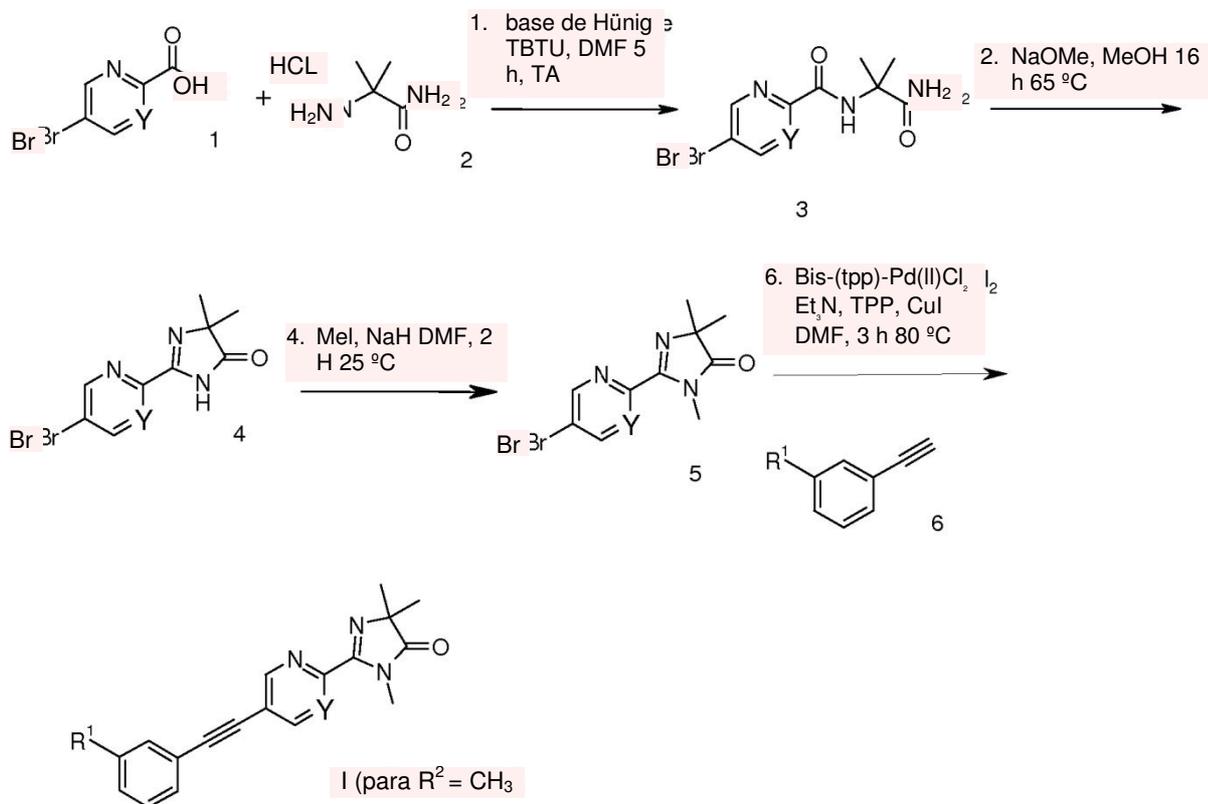
20

en la que los sustituyentes son como se describe anteriormente.

La preparación de compuestos de fórmula I se describe adicionalmente en más detalle en los esquemas 1 y 2, y en los ejemplos 1-6.

25

Esquema 1

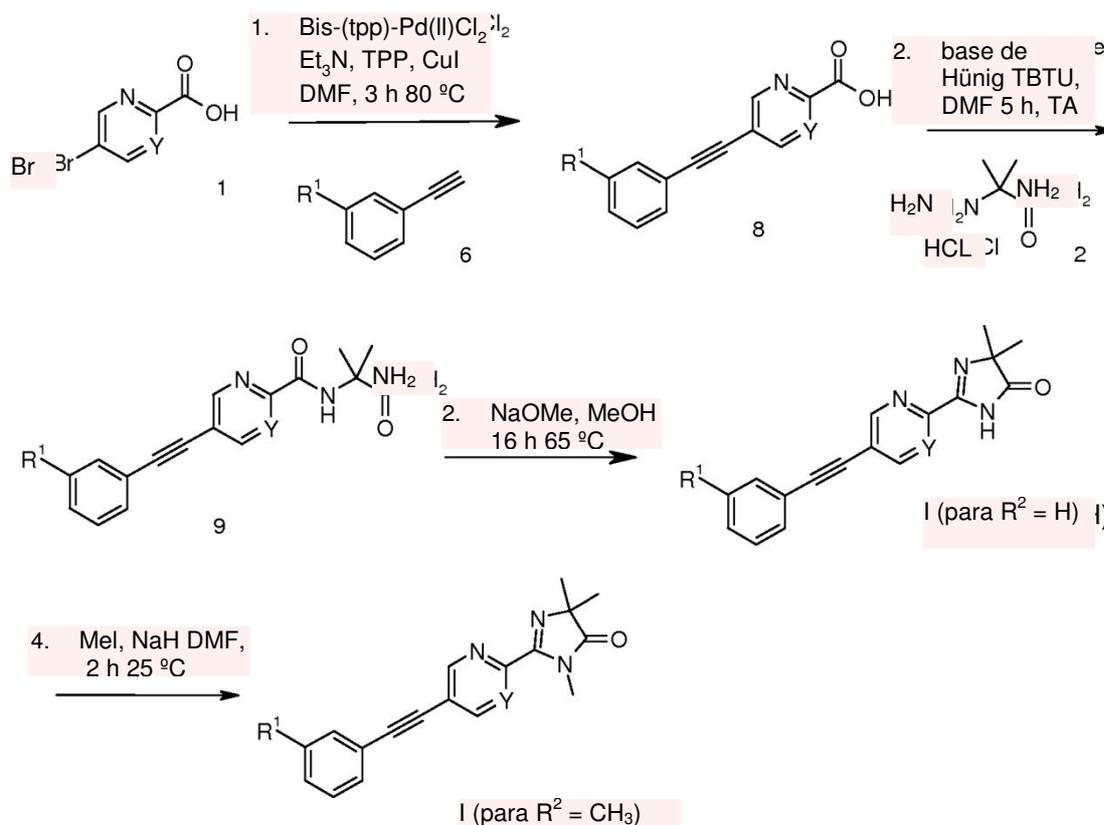


5 Los compuestos finales de fórmula I (para R² = CH₃) se pueden obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico 1 con clorhidrato de 2-amino-2-metilpropanamida 2 en presencia de una base tal como base de Hünig (diisopropiletilamina) y un reactivo de acoplamiento de péptidos tal como TBTU en un disolvente tal como DMF. La ciclación de 3 con una base tal como metóxido de sodio en un disolvente como metanol proporciona el compuesto de bromopiridina 4 deseado. La alquilación del compuesto de bromopiridina 4 con un agente alquilante tal como yodometano en presencia de hidruro de sodio en un disolvente tal como DMF proporciona el compuesto alquilado 5 deseado. El acoplamiento de Sonogashira de 5 con un derivado de arilacetileno 6 proporciona los compuestos finales de fórmula I (para R² = CH₃) deseados.

10

Esquema 2

Esquema 2



Los compuestos de fórmula I (para R² = CH₃) también se pueden obtener, por ejemplo, por acoplamiento de Sonogashira del ácido 5-bromo-pirimidin-2-carboxílico 1 con un derivado de arilacetileno 6 correspondiente para proporcionar el ácido carboxílico de acetileno 8 deseado. Hacer reaccionar 8 con clorhidrato de 2-amino-2-metilpropanamida 2 en presencia de una base tal como base de Hünig y un reactivo de acoplamiento de péptidos tal como TBTU en un disolvente tal como DMF proporciona el compuesto 9 correspondiente. La ciclación de 9 en presencia de una base tal como metóxido de sodio en un disolvente como metanol proporciona el derivado de acetileno I (para R² = H) deseado. La alquilación del compuesto I con un agente alquilante tal como yodometano en presencia de hidruro de sodio en un disolvente tal como DMF proporciona los compuestos finales deseados de fórmula I (para R² = CH₃).

La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la presente invención, así como su sal farmacéuticamente aceptable para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y la prevención de trastornos mediados por el receptor mGluR5 como se explica anteriormente.

Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I se pueden fabricar fácilmente de acuerdo con procedimientos conocidos por sí mismos y teniendo en consideración la naturaleza del compuesto que se va a convertir en una sal. Los ácidos inorgánicos u orgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares son adecuados para la formación de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos básicos de fórmula I. Los compuestos que contienen metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio o similares, aminas básicas o aminoácidos básicos son adecuados para la formación de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos ácidos.

Además, la invención también se refiere a medicamentos que contienen uno o más compuestos de la presente invención y excipientes farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento y la prevención de trastornos mediados por el receptor mGluR5, tales como la ansiedad y el dolor, la depresión, el síndrome del cromosoma X frágil, trastornos del espectro autista, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE).

La actividad farmacológica de los compuestos se sometió a prueba usando el siguiente procedimiento: el ADNc que codifica el receptor mGlu5a de rata se transfectó transitoriamente en células EBNA usando un procedimiento descrito por E. J. Schlaeger y K. Christensen (*Cytotechnology* 1998, 15, 1-13). Las mediciones de [Ca²⁺]_i se realizaron en células EBNA transfectadas con mGlu5a después de la incubación de las células con Fluo 3-AM (obtenible de Fluka, concentración final 0,5 μM) durante 1 hora a 37 °C seguido de 4 lavados con tampón de ensayo (DMEM suplementado

con sal de Hank y HEPES 20 mM). Las mediciones de $[Ca^{2+}]_i$ se hicieron usando un lector de fluorescencia en placas (FLIPR, Molecular Devices Corporation, La Jolla, CA, EE. UU.). Cuando se evaluaron los compuestos como antagonistas, se sometieron a prueba frente a glutamato 10 μ M como agonista.

5 Las curvas de inhibición (antagonistas) se ajustaron con una ecuación logística de cuatro parámetros que da la CI_{50} y el coeficiente de Hill usando el programa informático de ajuste iterativo a curva no lineal Origen (Microcal Software Inc., Northampton, MA, EE. UU.).

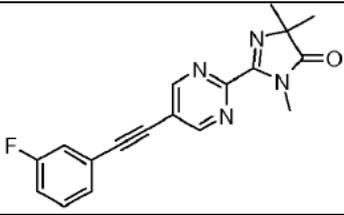
10 Se dan los valores de K_i de los compuestos sometidos a prueba. El valor de K_i se define por la siguiente fórmula:

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

15 en la que los valores de CI_{50} son las concentraciones de los compuestos sometidos a prueba en μ M que antagonizan un 50 % el efecto de los compuestos. $[L]$ es la concentración y el valor CE_{50} es la concentración de los compuestos en μ M que consigue una estimulación de aproximadamente un 50 %.

20 Los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor mGluR5. Las actividades de los compuestos de fórmula I, medidas en el ensayo descrito anteriormente y que se presentan en la tabla a continuación en el presente documento están en el intervalo de $K_i < 300$ nM.

Ej.	Estructura	Nombre	K_i (nM) Unión a MPEP
1		2-[5-[2-(3-fluorofenil)etinil]-2-piridil]-3,5,5-trimetil-imidazol-4-ona	18
2		3,5,5-trimetil-2-[5-(2-feniletinil)-2-piridil]imidazol-4-ona	38
3		2-[5-[2-(3-clorofenil)etinil]-2-piridil]-3,5,5-trimetil-imidazol-4-ona	16
4		2-[5-[2-(3-clorofenil)etinil]-2-pirimidil]-3,5,5-trimetil-imidazol-4-ona	80
5		3,5,5-trimetil-2-[5-(2-feniletinil)-2-pirimidil]imidazol-4-ona	281

6		2-[5-[2-(3-fluorofenil)etinin]-2-pirimidil]-3,5,5-trimetil-imidazol-4-ona	280
---	---	---	-----

5 Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables los mismos se pueden usar como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también se puede lograr por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios o, parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables.

10 Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden procesar con vehículos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes para la producción de preparaciones farmacéuticas. Se puede usar lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales y similares, por ejemplo, como dichos vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los vehículos adecuados para las 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, sin embargo, habitualmente no se requieren vehículos en el caso de cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes incluyen, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Los adyuvantes, tales como alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares, se pueden usar para soluciones acuosas para inyección de sales solubles en agua de compuestos de fórmula I, pero como norma no son necesarios. Los vehículos adecuados para los supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos y similares.

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

30 Como se menciona anteriormente, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte también son un objetivo de la presente invención, así como un procedimiento para la producción de dichos medicamentos, que comprende introducir uno o más compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o más de otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

35 La dosis puede variar dentro de límites amplios y, por supuesto, se puede ajustar a las necesidades individuales en cada caso particular. En general, la dosis eficaz para la administración oral o parenteral está entre 0,01-20 mg/kg/día, siendo preferente una dosis de 0,1-10 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, preferentemente entre 7 y 700 mg por día.

40 Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención:

Los **comprimidos** de la siguiente composición se producen de una manera convencional:
mg/comprimido

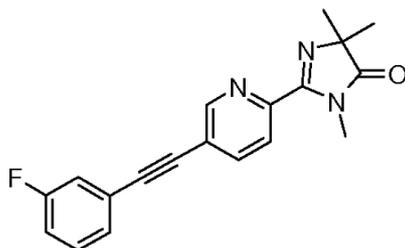
Principio activo	100
Lactosa en polvo	95
Almidón de maíz blanco	35
Polivinilpirrolidona	8
Carboximetilalmidón de Na	10
Estearato de magnesio	2
Peso del comprimido	250

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la invención:

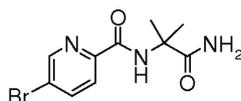
45

Ejemplo 1

2-[5-[2-(3-Fluorofenil)etinin]-2-piridil]-3,5,5-trimetil-imidazol-4-ona



Etapa 1: N-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxo-etil)-5-bromo-piridin-2-carboxamida



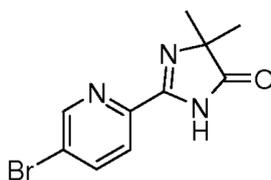
5

El ácido 5-bromopicolínico (1 g, 4,95 mmol) se disolvió en DMF (10 ml) y se añadieron base de Hünig (2,59 ml, 14,9 mmol, 3 equiv.), TBTU (1,75 g, 5,45 mmol, 1,1 equiv.) y clorhidrato de 2-amino-2-metilpropanamida (755 mg, 5,45 mmol, 1,1 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con solución saturada de NaHCO₃ y dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se extrajeron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice de 50 g y eluyendo con un gradiente de 0:100 a 100:0 de acetato de etilo:heptano. La N-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxo-etil)-5-bromo-piridin-2-carboxamida deseada (1,1 g, 78 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco, EM: m/e = 286,3/288,3 (M+H⁺).

10

15

Etapa 2: 2-(5-bromo-2-piridil)-4,4-dimetil-1H-imidazol-5-ona



20

25

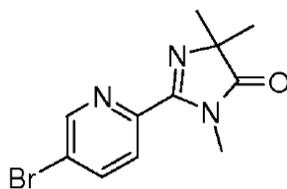
30

35

40

La N-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxo-etil)-5-bromo-piridin-2-carboxamida (*ejemplo 1, etapa 1*) (1 g, 3,49 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se le añadió una solución 5,4 M de metóxido de sodio en metanol (6,47 ml, 34,9 mmol, 10 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó en un tubo cerrado durante 16 horas a 65 °C. La mezcla de reacción se extrajo con solución saturada de NaHCO₃ y dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice de 50 g y eluyendo con un gradiente de 0:100 a 100:0 de acetato de etilo:heptano. La 2-(5-bromo-2-piridil)-4,4-dimetil-1H-imidazol-5-ona deseada (785 mg, 84 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco, EM: m/e = 268,3/270,3 (M+H⁺).

Etapa 3: 2-(5-bromo-2-piridil)-3,5,5-trimetil-imidazol-4-ona



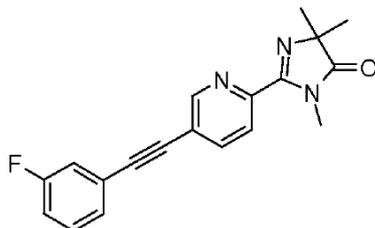
35

40

45

La 2-(5-bromo-2-piridil)-4,4-dimetil-1H-imidazol-5-ona (*ejemplo 1, etapa 2*) (785 mg, 2,93 mmol) se disolvió en DMF (5 ml) y se enfrió hasta 0-5 °C. Se añadieron yodometano (275 µl, 4,39 mmol, 1,5 equiv.) y NaH (55 %) (211 mg, 4,39 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se extrajeron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. La 2-(5-bromo-2-piridil)-3,5,5-trimetil-imidazol-4-ona (710 mg, 86 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo, EM: m/e = 282,3/284,3 (M+H⁺).

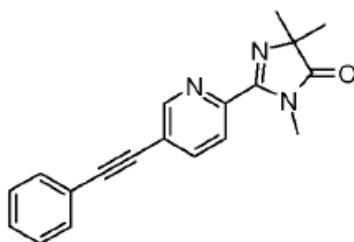
Etapa 4: 2-[5-[2-(3-fluorofenil)etiril]-2-piridil]-3,5,5-trimetil-imidazol-4-ona



5 La 2-(5-bromo-2-piridil)-3,5,5-trimetil-imidazol-4-ona (*ejemplo 1, etapa 3*) (250 mg, 0,87 mmol) se disolvió en DMF (3 ml). Se añadieron 3-fluorofenilacetileno (213 mg, 1,77 mmol, 2 equiv.), trietilamina (1,24 ml, 8,86 mmol, 10 equiv.), dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) (19 mg, 28 μ mol, 0,03 equiv.), trifenilfosfina (14 mg, 56 μ mol, 0,06 equiv.) y yoduro de cobre (I) (3 mg, 18 μ mol, 0,02 equiv.) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 3 horas a 80 °C. La mezcla se evaporó a sequedad en presencia de sorbente Isolute ®. El material en bruto adsorbido se purificó por
10 cromatografía ultrarrápida con una columna de gel de sílice de 50 g eluyendo con heptano:acetato de etilo 100:0 -> 30:70. La 2-[5-[2-(3-fluorofenil)etnil]-2-piridil]-3,5,5-trimetil-imidazol-4-ona deseada (210 mg, 74 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro, EM: m/e = 322,4 (M+H⁺).

Ejemplo 2

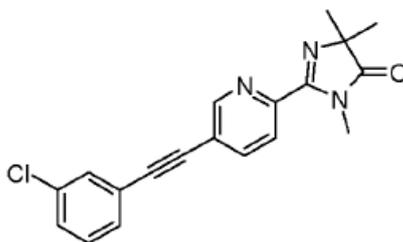
15 **3,5,5-Trimetil-2-[5-(2-feniletinil)-2-piridil]imidazol-4-ona**



20 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: m/e = 304,4 (M+H⁺), usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de la 2-(5-bromo-2-piridil)-3,5,5-trimetil-imidazol-4-ona (*ejemplo 1, etapa 3*) y el fenilacetileno.

Ejemplo 3

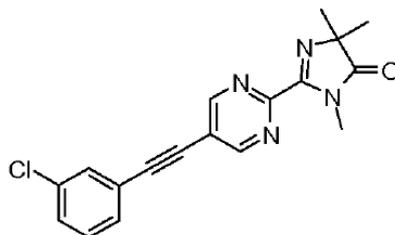
25 **2-[5-[2-(3-Clorofenil)etnil]-2-piridil]-3,5,5-trimetil-imidazol-4-ona**



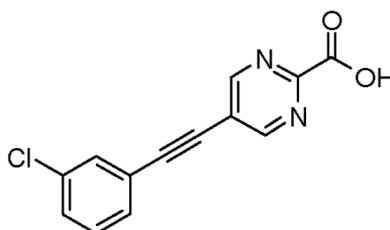
30 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: m/e = 338,4/340,4 (M+H⁺), usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de la 2-(5-bromo-2-piridil)-3,5,5-trimetil-imidazol-4-ona (*ejemplo 1, etapa 3*) y el 3-clorofenilacetileno.

Ejemplo 4

35 **2-[5-[2-(3-Clorofenil)etnil]-2-pirimidil]-3,5,5-trimetil-imidazol-4-ona**



Etapa 1: ácido 5-(3-cloro-feniletinil)-pirimidin-2-carboxílico

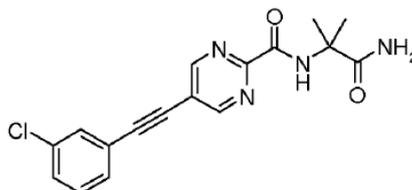


5

El dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) (86 mg, 123 μ mol, 0,01 equiv.) se disolvió en 12 ml de DMF. Se añadieron ácido 5-bromo-pirimidin-2-carboxílico (2,5 g, 12,3 mmol) y 3-clorofenilacetileno (2,02 g, 14,8 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. Se añadieron trietilamina (11 ml, 78,8 mmol, 6,4 equiv.), trifenilfosfina (65 mg, 246 μ mol, 0,02 equiv.) y yoduro de cobre(I) (24 mg, 123 μ mol, 0,01 equiv.) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 5 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua. Se le añadió gota a gota una solución 2 N de HCl (20 ml) y la mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con 10 ml de TBME y se concentró a vacío. El ácido 5-(3-cloro-feniletinil)-pirimidin-2-carboxílico deseado (2,8 g, 88 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco, EM: m/e = 259,4/261,4 (M+H⁺).

15

Etapa 2: N-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxo-etil)-5-[2-(3-clorofenil)etinil]pirimidin-2-carboxamida

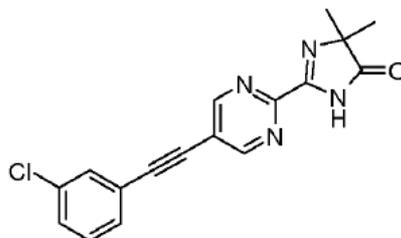


20

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo, EM: m/e = 341,3/343,4 (M+H⁺), usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 1 a partir del ácido 5-(3-cloro-feniletinil)-pirimidin-2-carboxílico (*ejemplo 4, etapa 1*) y el clorhidrato de 2-amino-2-metilpropanamida.

25

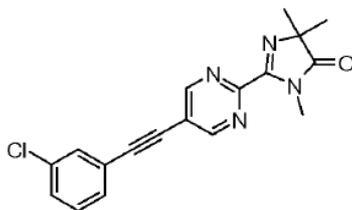
Etapa 3: 2-[5-[2-(3-clorofenil)etinil]pirimidin-2-il]-4,4-dimetil-1H-imidazol-5-ona



30

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: m/e = 325,4/327,4 (M+H⁺), usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2 a partir de la N-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxo-etil)-5-[2-(3-clorofenil)etinil]pirimidin-2-carboxamida (*ejemplo 4, etapa 2*).

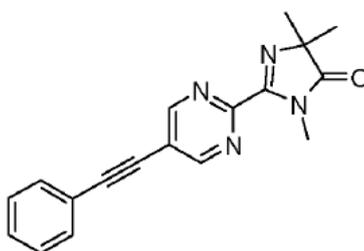
Etapa 4: 2-[5-[2-(3-clorofenil)etinil]-2-pirimidil]-3,5,5-trimetil-imidazol-4-ona



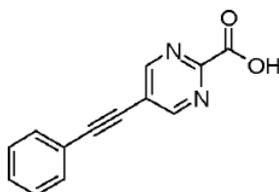
5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 339,4/341,3$ ($M+H^+$), usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3 a partir de la 2-[5-[2-(3-clorofenil)etnil]pirimidin-2-il]-4,4-dimetil-1H-imidazol-5-ona (ejemplo 4, etapa 3) y el yodometano.

Ejemplo 5

3,5,5-Trimetil-2-[5-(2-feniletinil)-2-pirimidil]imidazol-4-ona



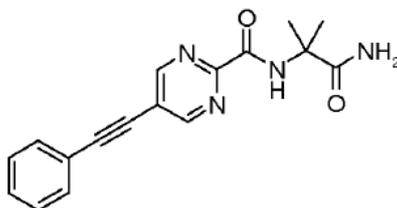
10 Etapa 1: ácido 5-(2-feniletinil)pirimidin-2-carboxílico



15

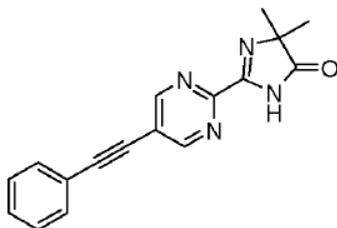
El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón oscuro, EM: $m/e = 222,9$ ($M-H^+$), usando química similar a la descrita en el ejemplo 4, etapa 1 a partir del ácido 5-bromo-pirimidin-2-carboxílico y el fenilacetileno.

20 Etapa 2: N-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxo-etil)-5-(2-feniletinil)pirimidin-2-carboxamida



25 El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo, EM: $m/e = 309,4$ ($M+H^+$), usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 1 a partir del ácido 5-(2-feniletinil)pirimidin-2-carboxílico (ejemplo 5, etapa 1) y el clorhidrato de 2-amino-2-metilpropanamida.

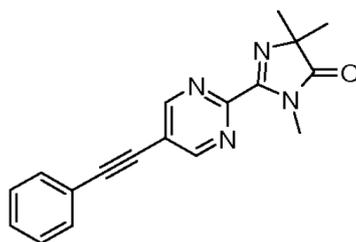
Etapa 3: 4,4-dimetil-2-[5-(2-feniletinil)pirimidin-2-il]-1H-imidazol-5-ona



5

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo, EM: $m/e = 291,4$ ($M+H^+$), usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2 a partir de la N-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxo-etil)-5-(2-feniletinil)pirimidin-2-carboxamida (*ejemplo 5, etapa 2*).

Etapa 4: 3,5,5-trimetil-2-[5-(2-feniletinil)pirimidin-2-yl]imidazol-4-ona



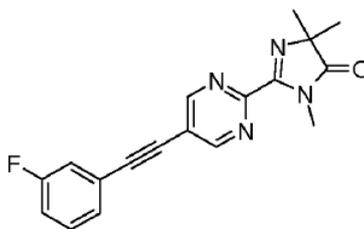
10

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo, EM: $m/e = 305,4$ ($M+H^+$), usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3 a partir de la 4,4-dimetil-2-[5-(2-feniletinil)pirimidin-2-yl]-1H-imidazol-5-ona (*ejemplo 5, etapa 3*) y el yodometano.

15

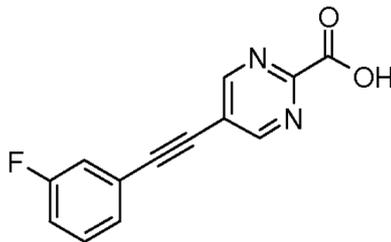
Ejemplo 6

2-[5-[2-(3-Fluorofenil)etinil]-2-pirimidil]-3,5,5-trimetil-imidazol-4-ona



20

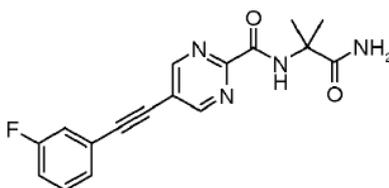
Etapa 1: ácido 5-(3-fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-carboxílico



25

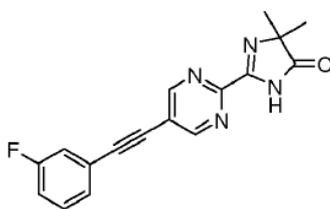
El compuesto del título se obtuvo usando química similar a la descrita en el ejemplo 4, etapa 1 a partir del ácido 5-bromo-pirimidin-2-carboxílico y el 3-fluorofenilacetileno.

Etapa 2: N-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxo-etil)-5-[2-(3-fluorofenil)etinil]pirimidin-2-carboxamida



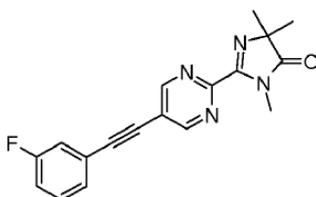
5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo, EM: $m/e = 327,4$ ($M+H^+$), usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 1 a partir del ácido 5-(3-fluoro-feniletinil)-pirimidin-2-carboxílico (*ejemplo 6, etapa 1*) y el clorhidrato de 2-amino-2-metilpropanamida.

Etapa 3: 2-[5-[2-(3-fluorofenil)etinin]pirimidin-2-il]-4,4-dimetil-1H-imidazol-5-ona



10 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo, EM: $m/e = 309,3$ ($M+H^+$), usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2 a partir de la N-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxo-etil)-5-[2-(3-fluorofenil)etinin]pirimidin-2-carboxamida (*ejemplo 6, etapa 2*).

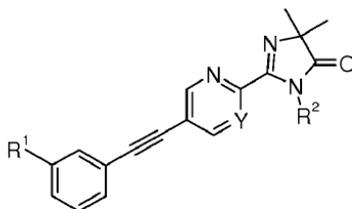
15 Etapa 4: 2-[5-[2-(3-fluorofenil)etinin]-2-pirimidil]-3,5,5-trimetil-imidazol-4-ona



20 El compuesto del título se obtuvo como un sólido naranja, EM: $m/e = 323,4$ ($M+H^+$), usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3 a partir de la 2-[5-[2-(3-fluorofenil)etinin]pirimidin-2-il]-4,4-dimetil-1H-imidazol-5-ona (*ejemplo 6, etapa 3*) y el yodometano.

REIVINDICACIONES

5 1. Un compuesto de fórmula I



I

10 en la que

Y es N o CH;

R¹ es hidrógeno, flúor o cloro; y

15 R² es hidrógeno o alquilo inferior;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que Y es N.

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que son los compuestos
2-[5-[2-(3-clorofenil)etinil]-2-pirimidil]-3,5,5-trimetil-imidazol-4-ona

25 3,5,5-trimetil-2-[5-(2-feniletinil)-2-pirimidil]imidazol-4-ona o

2-[5-[2-(3-fluorofenil)etinil]-2-pirimidil]-3,5,5-trimetil-imidazol-4-ona.

30 4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que Y es CH.

5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4, que son los compuestos
2-[5-[2-(3-fluorofenil)etinil]-2-piridil]-3,5,5-trimetil-imidazol-4-ona

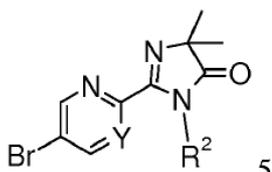
35 3,5,5-trimetil-2-[5-(2-feniletinil)-2-piridil]imidazol-4-ona o

2-[5-[2-(3-clorofenil)etinil]-2-piridil]-3,5,5-trimetil-imidazol-4-ona.

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

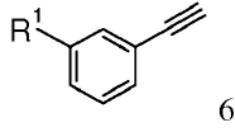
7. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 5, que comprende las variantes

45 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

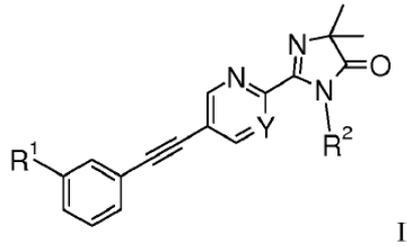


5

con un compuesto de fórmula



en un compuesto de fórmula

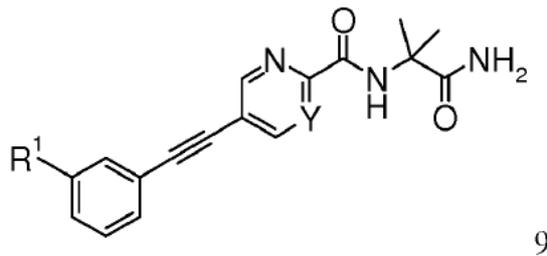


5

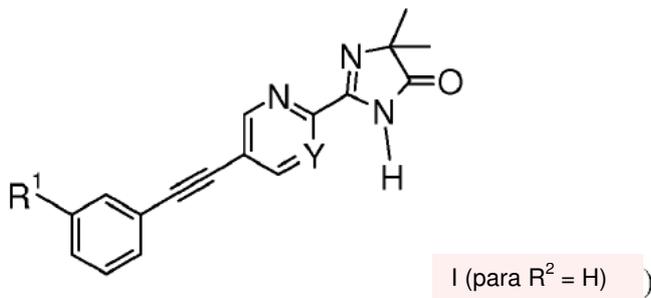
en la que los sustituyentes son como se describe en la reivindicación 1, o

b) ciclar un compuesto de fórmula

10

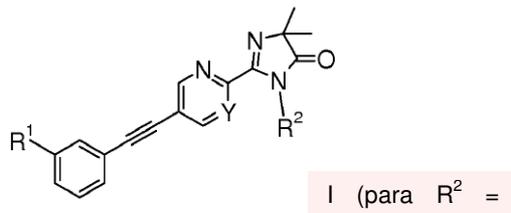


en un compuesto de fórmula



15

y, si se desea, alquilar el compuesto obtenido en un compuesto de fórmula



20

en la que los sustituyentes son como se describe en la reivindicación 1.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo terapéuticamente activo.

5

9. El uso de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la ansiedad y el dolor, la depresión, el síndrome del cromosoma X frágil, trastornos del espectro autista, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE).

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de la ansiedad y el dolor, la depresión, el síndrome del cromosoma X frágil, trastornos del espectro autista, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE).