

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 721 286**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/424 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.12.2015 PCT/EP2015/081337**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.07.2016 WO16107865**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2015 E 15822958 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2019 EP 3240792**

54 Título: **Derivados heterociclicialquinos y su uso como moduladores de los receptores mGluR5**

30 Prioridad:

29.12.2014 US 201462097482 P

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

30.07.2019

73 Titular/es:

**RECORDATI IRELAND LIMITED (100.0%)
Raheens East Ringaskiddy
County Cork P43 KD30, IE**

72 Inventor/es:

**RIVA, CARLO;
ANGELICO, PATRIZIA;
POGGESSI, ELENA;
DE TOMA, CARLO y
GRAZIANI, DAVIDE**

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

ES 2 721 286 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 heterociclicialquinos y su uso como moduladores de los receptores mGluR5

Campo de la invención

5 La presente invención versa sobre heterociclicialquinos y su uso como moduladores alostéricos de la actividad del receptor mGluR5, sobre composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, y sobre procedimientos de tratamiento con los mismos. Los compuestos de la invención pueden ser usados para el tratamiento y/o la prevención de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de glutamato, tales como esquizofrenia o declive cognitivo, demencia o deficiencia cognitiva u otras patologías que pueden estar relacionadas directa o indirectamente con la disfunción de glutamato.

10 Antecedentes de la invención

El glutamato es el aminoácido excitador primario en el sistema nervioso central de los mamíferos. Se ha demostrado que la neurotransmisión arbitrada por glutamato es crítica en muchos procesos fisiológicos, tales como la plasticidad sináptica, la potenciación a largo plazo implicada tanto en el aprendizaje como en la memoria, así como en la percepción sensorial (Riedel y otros, *Behav. Brain Res.* (2003), Vol. 140, pp. 1-47, en reseña). Además, se ha demostrado que un desequilibrio de la neurotransmisión del glutamato desempeña un papel crítico en la patofisiología de diversas enfermedades neurológicas y psiquiátricas.

15 La neurotransmisión excitadora del glutamato es arbitrada a través de al menos dos clases diferentes de receptores: receptores ionotrópicos de glutamato, como el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), el receptor de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) o el kainato; y los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR). Los receptores ionotrópicos son canales iónicos activados por ligandos y se cree que son responsables de la regulación de la transmisión neuronal rápida entre dos neuronas. Los receptores metabotrópicos de glutamato son receptores acoplados a la proteína G (GPCR) que parecen no solo arbitrar la transmisión sináptica, sino también regular el grado de liberación de neurotransmisores, así como la posactivación de los receptores sinápticos.

20 La desregulación en la neurotransmisión glutamatergica, por ejemplo a través de una liberación alterada de glutamato o de la activación del receptor postsináptico, ha sido demostrada en diversos trastornos neurológicos, así como psiquiátricos. La hipofunción del receptor NMDA ha sido demostrada no solo en pacientes de Alzheimer, sino que es crecientemente aceptada como causa putativa de la esquizofrenia (Farber y otros, *Prog. Brain Res.*, (1998), Vol. 116, pp. 421-437, Coyle y otros, *Cell. and Mol. Neurobiol.*, (2006), Vol. 26, pp. 365-384). Esto está apoyado por estudios clínicos que demuestran que los antagonistas del receptor NMDA inducen síntomas indistinguibles de los sufridos por los pacientes de esquizofrenia (Javitt y otros, *Am J. Psychiatry*, (1991), Vol. 148, pp. 1301-1308; Meltzer HY, *Biol. Psychiatry*, (1999), Vol. 46(10), pp. 1321-1327). Por lo tanto, los planteamientos que podrían potenciar o normalizar la señalización de los receptores NMDA tienen el potencial de tratar trastornos neurológicos y psiquiátricos. El mGluR5, receptor acoplado a la proteína G que está codificado por el gen GRM5, pertenece a una superfamilia de actualmente ocho GPCR de tipo III identificados, que son únicos porque el ligando glutamato se une a un dominio proteínico extracelular amino terminal.

25 Esta superfamilia se subdivide en tres grupos (Grupos I, II y III) en función de la homología de aminoácidos, así como en las cascadas de señalización intracelular que regulan (Schoepp y otros, *Neuropharma*, (1999), Vol. 38, pp. 1431-1476) y del perfil farmacológico. El mGluR5 pertenece al Grupo I y está acoplado a la cascada de señalización de fosfolipasa C que regula la movilización del calcio intracelular.

30 Se ha demostrado que, en el sistema nervioso central (SNC), el mGluR5 se expresa principalmente en el córtex, el hipocampo, el núcleo accumbens y el caudado-putamen. Se sabe que estas regiones del cerebro están implicadas en la formación de recuerdos y en la función cognitiva, así como en la respuesta emocional. Se ha demostrado que el mGluR5 está localizado postsinápticamente, adyacente a la densidad postsináptica (Luján y otros, *Eur. J. Neurosci.* (1996), Vol. 8, pp. 1488-1500). También se ha demostrado una interacción funcional entre el mGluR5 y el receptor NMDA, en la que la activación del mGluR5 potencia el estado de activación del receptor NMDA (Mannaioni y otros, *NeuroSci.*, (2001), Vol. 21, pp. 5925-5924, Rosenbrock y otros, *Eur. J. Pharma.*, (2010), Vol. 639, pp. 40-46). Además, en modelos preclínicos *in vivo*, se ha demostrado que la activación del mGluR5 rescata la deficiencia cognitiva, así como la alteración psicótica inducida por los antagonistas del receptor NMDA (Chan y otros, *Psychopharma.* (2008), Vol. 198, pp. 141-148). Por lo tanto, la activación del mGluR5 y, con ello, la potenciación y la normalización de la señalización de los receptores NMDA, es un mecanismo potencial para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y neurológicos.

35 La mayoría de los antagonistas del mGluR5 se unen al sitio de unión del glutamato ortostérico. Dado que el sitio de unión del glutamato entre los miembros de la familia del mGluR está altamente conservado, ha supuesto un desafío desarrollar agonistas selectivos del mGluR5 que tengan una penetración aceptable del SNC y demuestren actividad *in vivo*.

Un planteamiento alternativo para lograr la selectividad entre los miembros de la familia mGluR es desarrollar compuestos que se unen a un sitio alostérico, que no está altamente conservado entre los miembros de la familia. Estos compuestos de unión alostérica no interferirían en la unión y la señalización naturales del glutamato, sino que modularían el estado de activación de los receptores. Los ligandos alostéricos que tienen una actividad agonista o agonista inversa en ausencia de ligandos ortostéricos son denominados agonistas o antagonistas alostéricos, respectivamente. Los ligandos alostéricos que carecen del efecto en ausencia de ligandos ortostéricos son denominados moduladores (negativos o positivos).

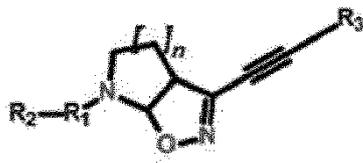
Recientemente se han identificado moduladores alostéricos positivos de mGluR5 (O'Brien y otros, Mol. Pharma. (2003), Vol. 64, pp. 731-740, Lindsley y otros, J. Med. Chem. (2004), Vol. 47, pp. 5825-5828), determinándose que estos compuestos potencian la actividad del mGluR5 en presencia de glutamato enlazado. En ausencia de glutamato enlazado, los moduladores positivos de mGluR5 no demuestran actividad intrínseca alguna.

Por lo tanto, estos compuestos potencian la señalización natural del mGluR5, en contraposición con los agonistas que activan el receptor de forma permanente no natural. Por lo tanto, los moduladores alostéricos positivos de mGluR5 representan un planteamiento para potenciar la señalización de mGluR5, lo cual, a su vez, potencia y normaliza la hipofunción del receptor NMDA detectada en trastornos neurológicos y psiquiátricos. Los moduladores alostéricos negativos de mGluR5 son útiles para deprimir la señalización de mGluR5, lo cual, a su vez, disminuye y normaliza la hiperfunción del receptor NMDA detectada en algunos trastornos neurológicos psiquiátricos y en trastornos más generales del SNC. Ambos tipos de modulador alostérico también pueden estar relacionados con algunas enfermedades raras; por ejemplo, sin ningún tipo de limitación, el síndrome X frágil, el síndrome de Rett, el síndrome de Phelan-McDermid o la esclerosis tuberosa.

El documento WO 2012/004400 A1 da a conocer derivados fusionados de oxazol y su uso para el tratamiento de trastornos del SNC. En la divulgación de este documento, el resto de oxazol es ortocondensado.

Sumario de la invención

La invención proporciona un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1.



(I),

Los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente entre átomos halógenos y grupos alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, oxo, haloalquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), alquiltio C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C₁-C₆, dialquilsulfamoilo (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆) y alquilcarbonil (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆), y entre grupos de fórmulas -NR^{*}R^{*}, -C(=O)-NR^{*}R^{*}, -A, -O-A, -C(=O)-A, -(CH₂)_q-A, -NR^{**}-A, -C(=O)-NR^{**}-A, -NR^{**}C(=O)-A y -O-C(=O)-A, en las que cada R^{*} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, fenilo o bencilo, R^{**} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, q es un entero de 1 a 6 y A representa un grupo fenilo o un grupo heterocíclico C₁-C₈ que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; un grupo cicloalquilo C₁-C₆; estando cada grupo A opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, nitro y alquilo C₁-C₆, preferentemente en el que los sustituyentes opcionales son seleccionados independientemente entre los grupos constituidos por átomos halógenos y grupos alquilo C₁-C₆.

En una realización de la invención, R₂ es, preferentemente, un grupo heterocíclico mono o bicíclico C₁-C₉ opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o un grupo opcionalmente sustituido escogido entre cicloalquilo, alcoxi, cicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino o N-alquil-N-alcoxi-amino.

Por ejemplo, cuando R₂ representa un grupo heterocíclico mono o bicíclico C₁-C₉ opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, R₂ es, preferentemente, un grupo 2-furilo, 5-metil-2-furilo, 3-furilo, 4-morfolinilo, 4-oxanilo, piperidinilo, 1-metil-4-piperidinilo, 4-metilpiperazinilo, 3-(1,5-dimetil)pirazolilo, 3-piridilamino, pirrolidinilo o 4-tiazolilo.

Por ejemplo, cuando R₂ representa un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, R₂ es, preferentemente, un grupo ciclopentilo o 4-(1,1-difluorociclohexilo).

Por ejemplo, cuando R₂ representa un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, R₂ es, preferentemente, un grupo etoxi, isopropoxi, 2,2-dimetilpropoxi, t-butoxi o 3-metilbutoxi.

Por ejemplo, cuando R₂ representa un grupo cicloalcoxi opcionalmente sustituido, R₂ es, preferentemente, un grupo ciclopropilmetoxi o ciclopentoxi.

Por ejemplo, cuando R_2 representa un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, R_2 es, preferentemente, un grupo 4-oxanilo.

Por ejemplo, cuando R_2 representa un grupo amino opcionalmente sustituido, R_2 es, preferentemente, un grupo isopropilamino, 2,2-dimetilpropilamino, t-butilamino, 3-pentilamino, ciclopentilamino o uno 3-piridilamino.

- 5 Por ejemplo, cuando R_2 representa un grupo N-alquilamino, N,N-dialquilamino o N-alquil-N-alcoxi-amino opcionalmente sustituido, R_2 es, preferentemente, un grupo N,N-dimetilo, N,N-dietilo, N-etil-N-isopropilo, N-metoxi-N-metil o N-(2-metoxietil)-N-metil.

En una realización alternativa de la invención, R_2 representa, preferentemente, un grupo que tiene la fórmula:



- 10 en la que R_4 es un grupo alquilo C_1 - C_{10} lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C_1 - C_{10} o un grupo heterocíclico C_1 - C_{10} que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N u O.

Por ejemplo, cuando R_4 es un grupo alquilo C_1 - C_{10} lineal o ramificado, R_4 es, preferentemente, un grupo etilo, isopropilo, 2,2-dimetilpropilo, t-butilo o 3-metilbutilo para que R_2 sea, preferentemente, un grupo etoxi, isopropoxi, 2,2-dimetilpropoxi, t-butoxi o 3-metilbutoxi.

- 15 Por ejemplo, cuando R_4 es un grupo cicloalquilo C_1 - C_{10} , R_4 es, preferentemente, un grupo ciclopropilmetilo o ciclopentilo para que R_2 sea, preferentemente, un grupo ciclopropilmetoxi o ciclopentoxi.

Por ejemplo, cuando R_4 es un grupo heterocíclico C_1 - C_{10} que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N u O, R_4 es, preferentemente, un grupo 4-oxanilo para que R_2 sea un grupo 4-oxanilo.

- 20 En una realización alternativa de la invención, R_2 es, preferentemente, un grupo homocíclico o un grupo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, de cinco o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N u O.

Por ejemplo, cuando R_2 es un grupo homocíclico de cinco miembros opcionalmente sustituido, R_2 es, preferentemente, un grupo ciclopentilo. Cuando R_2 es un grupo homocíclico de seis miembros opcionalmente sustituido, R_2 es, preferentemente, un grupo 4-(1,1-difluorociclohexilo).

- 25 Por ejemplo, cuando R_2 es un grupo heterocíclico de cinco miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N u O, R_2 es, preferentemente, un grupo 2-furilo, 5-metil-2-furilo, 3-furilo, 3-(1,5-dimetil)pirazolilo, pirrolidinilo o 4-tiazolilo. Cuando R_2 es un grupo heterocíclico de cinco miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N u O, R_2 es, preferentemente, un grupo 4-morfolinilo, 4-oxanilo, piperidinilo, 1-metil-4-piperidinilo, 4-metilpiperazinilo o 3-piridilamino.

- 30 En una realización alternativa de la invención, R_2 representa, preferentemente, un grupo que tiene la fórmula:



en la que R_5 es un grupo alquilo o alcoxi C_1 - C_{10} lineal o ramificado o hidrógeno; R_6 es un grupo alquilo o alcoxi C_1 - C_{10} lineal o ramificado, siendo R_5 y R_6 iguales o diferentes; o en el que R_5 y R_6 , junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros.

- 35 Por ejemplo, cuando R_5 o R_6 es un grupo alquilo C_1 - C_{10} lineal o ramificado, R_5 o R_6 es, preferentemente, un grupo metilo, etilo, isopropilo, 2,2-dimetilpropilo, t-butilo o 3-pentilo y R_2 es, preferentemente, un grupo N,N-dimetilo, N,N-dietilo, N-etil-N-isopropilo, isopropilamino, t-butilamino, 3-pentilamino o 2,2-dimetilpropilamino.

Por ejemplo, cuando R_5 o R_6 es un grupo alcoxi C_1 - C_{10} lineal o ramificado, R_5 o R_6 es, preferentemente, un grupo metoxi o 2-metoxietilo y R_2 es, preferentemente, un grupo N-metoxi-N-metil o N-(2-metoxietil)-N-metil.

- 40 Por ejemplo, cuando R_5 y R_6 , junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros, R_2 es, preferentemente, un grupo 4-metilpiperazinilo, 4-morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo.

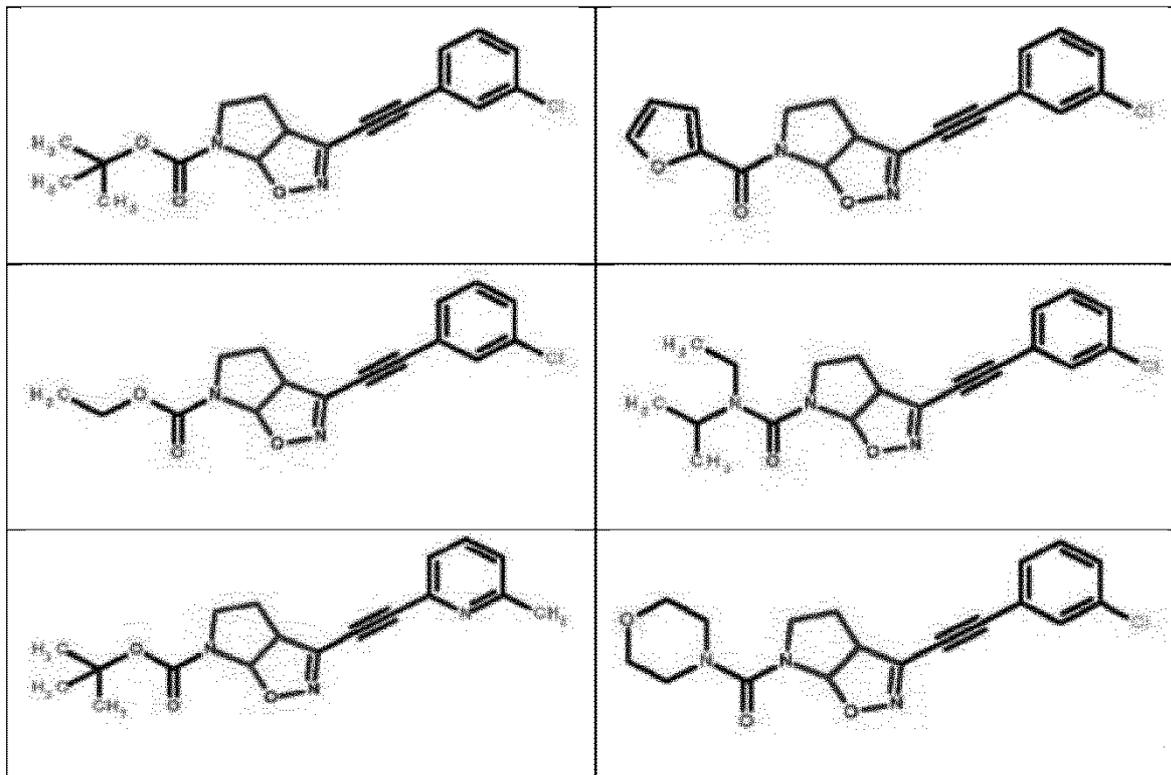
Lo más preferible es que R_3 sea un grupo fenilo o piridilo opcionalmente sustituido, seleccionándose dichos sustituyentes opcionales de un grupo alquilo C_1 - C_{10} o de un grupo haluro. Por ejemplo, R_3 representa un grupo fenilo, 3-metilfenilo, 3-bromofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo o 6-metil-2-piridilo.

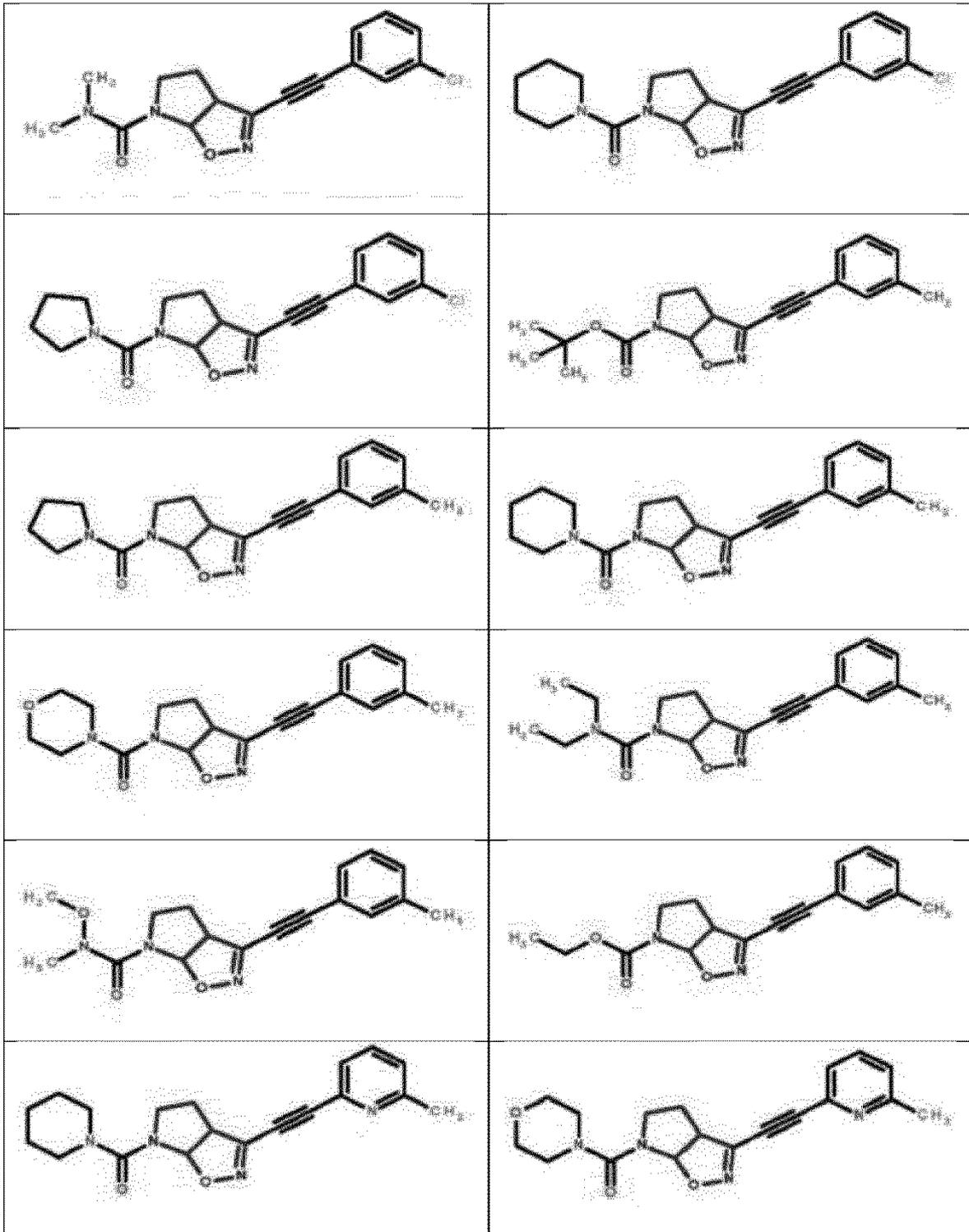
- 45 En una realización de la invención, R_1 representa un grupo CO opcionalmente sustituido, R_2 está ausente, R_3 representa un grupo fenilo, 3-bromofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-metilfenilo o uno 6-metil-2-piridilo y n es 1.

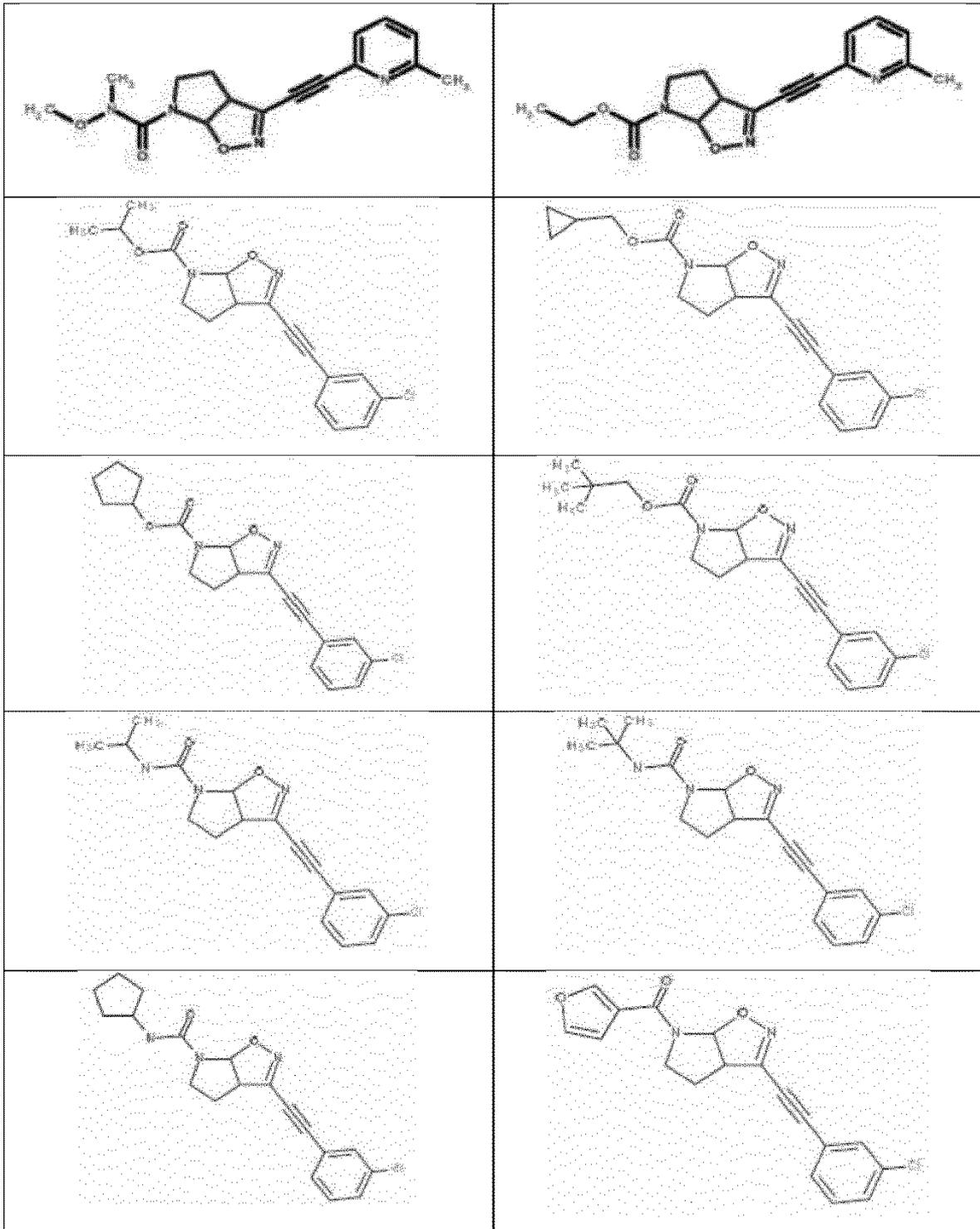
En una realización muy preferida de la invención, R_1 representa un grupo CO, R_2 representa un grupo 4-morfolinilo, R_3 representa un grupo 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo o uno 3-metilfenilo y n es 1.

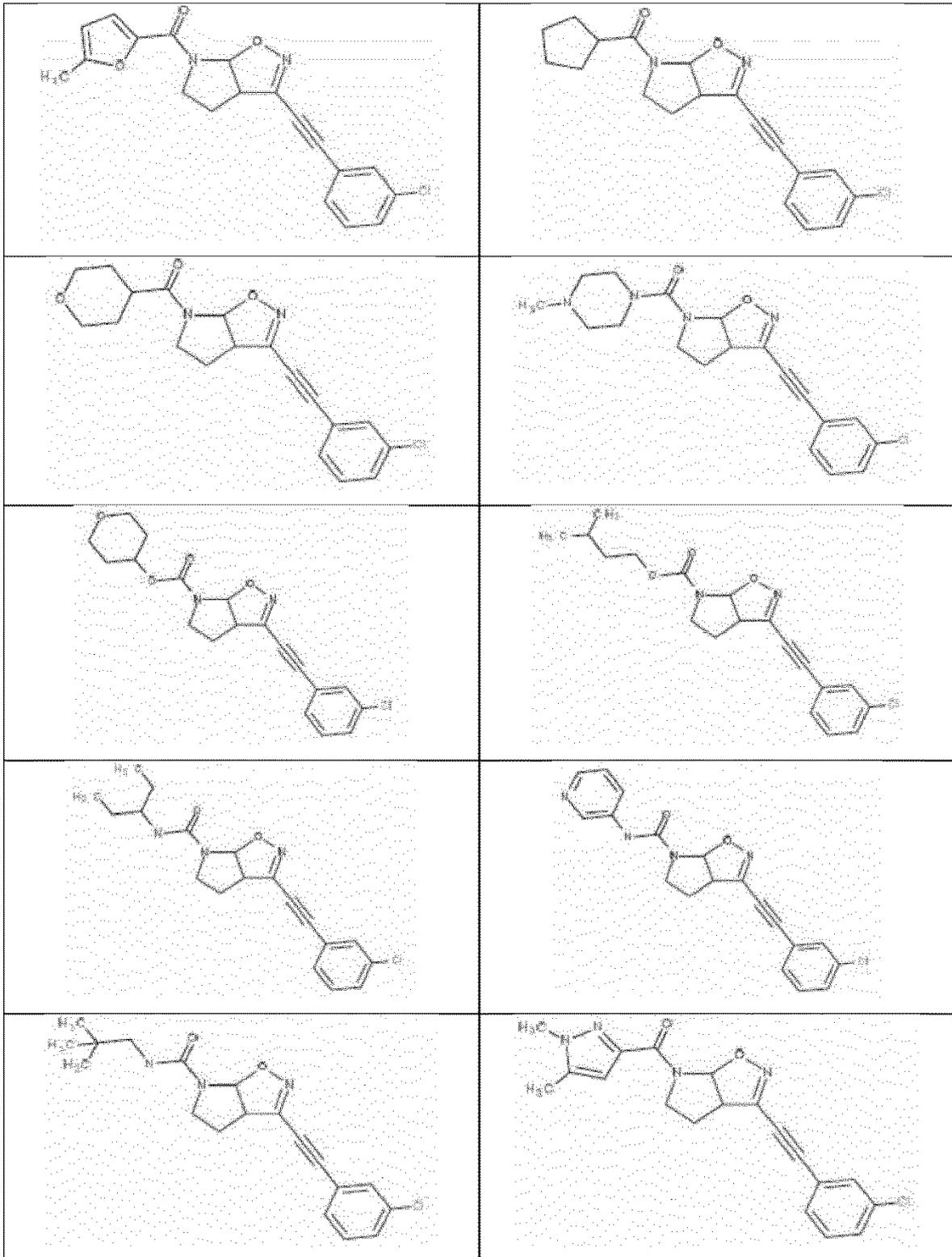
En una realización muy preferida adicional de la invención, R₁ representa un grupo CO, R₂ representa un grupo 2,2-dimetilproxi, t-butilamino, 3-metilbutoxi o uno ciclopentilamino, R₃ representa un grupo 3-clorofenilo y n es 1.

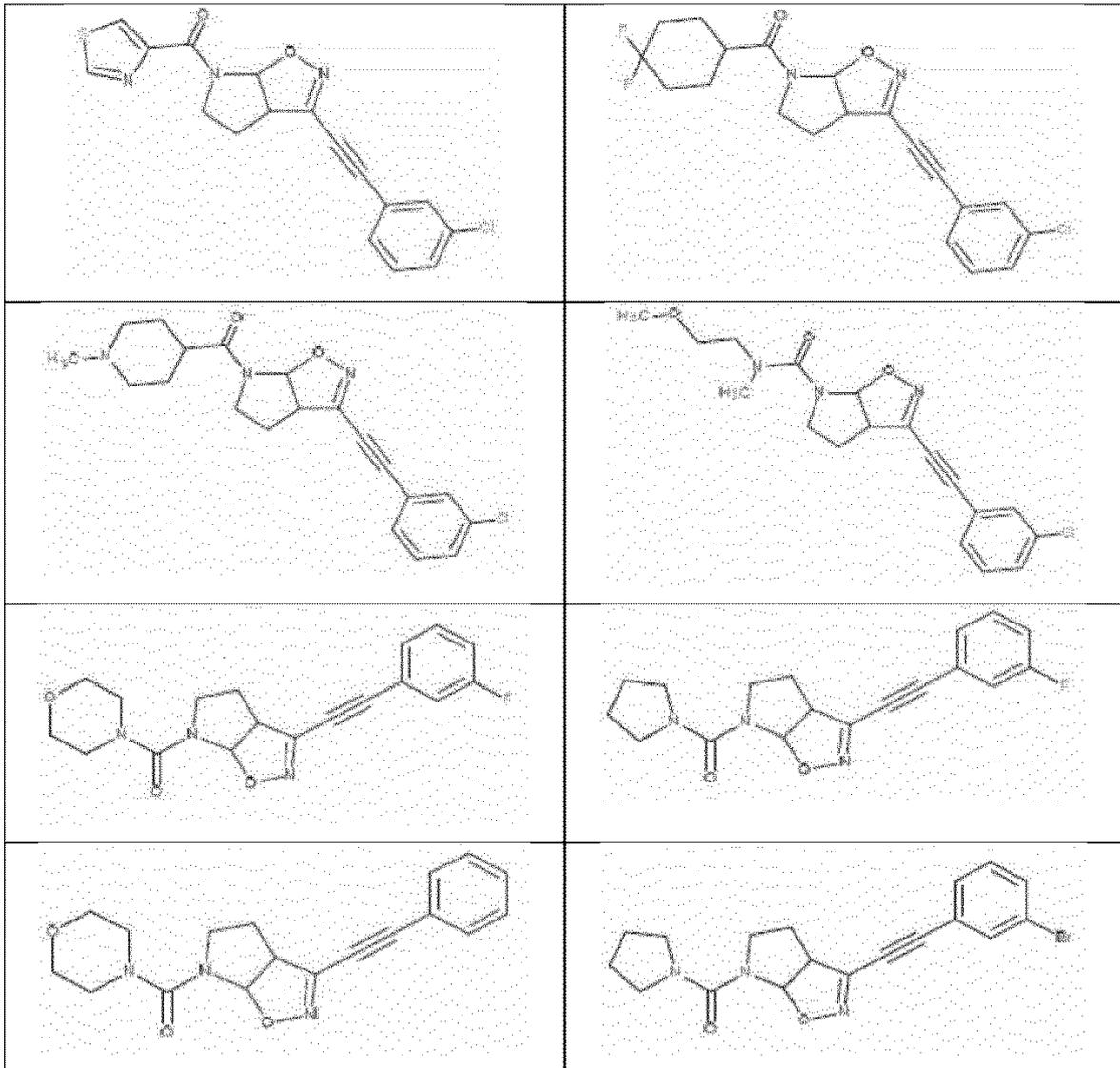
En una realización de la invención, se proporciona un compuesto o un enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la fórmula general I seleccionada entre:



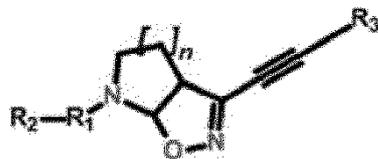








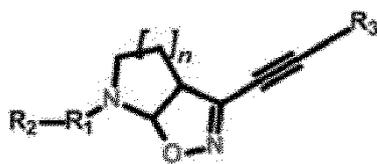
En una realización adicional de la invención, se proporciona preferentemente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I,



(I),

o un enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que R₁ es un grupo CO opcionalmente sustituido por uno o más grupos o sustituyentes R₂; R₂ está ausente o es un grupo heterocíclico C₁-C₉ mono o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo arilo C₆-C₁₄ mono, bi o tricíclico opcionalmente sustituido, o un grupo opcionalmente sustituido escogido entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, cicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alquiltio, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino o N-alquil-N-alcoxi-amino; R₃ es un grupo fenilo o piridilo opcionalmente sustituido, seleccionándose dichos sustituyentes opcionales de un grupo haluro o de un grupo alquilo C₁-C₁₀, y siendo n igual a 1.

En otra realización de la invención, se proporciona, preferentemente, un compuesto de fórmula I,



(I),

o un enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usado en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno neurológico, un trastorno psicótico o un trastorno psiquiátrico asociado con la disfunción de glutamato, en el que R₁ es un grupo CO opcionalmente sustituido por uno o más grupos o sustituyentes R₂; R₂ está ausente o es un grupo heterocíclico C₁-C₉ mono o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo arilo C₆-C₁₄ mono, bi o tricíclico opcionalmente sustituido, o un grupo opcionalmente sustituido escogido entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, cicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alquiltio, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino o N-alquil-N-alcoxi-amino; R₃ es un grupo fenilo o piridilo opcionalmente sustituido, seleccionándose dichos sustituyentes opcionales de un grupo haluro o de un grupo alquilo C₁-C₁₀, y siendo n igual a 1

En una realización de la invención, se usa un compuesto según la Fórmula I en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno neurológico, un trastorno psicótico o un trastorno psiquiátrico asociado con la disfunción de glutamato.

Preferentemente, el trastorno neurológico, el trastorno psicótico o el trastorno psiquiátrico asociado con la disfunción de glutamato es esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico inducido por sustancias, deficiencias o pérdidas de aprendizaje y de memoria asociadas con la edad, demencia resultante de una apoplejía, déficits en la concentración, deficiencia cognitiva leve, disfunción cognitiva en la enfermedad de Alzheimer, disfunción cognitiva de la esquizofrenia, declive cognitivo, demencia o deficiencia cognitiva.

Más preferiblemente, el trastorno es síndrome X frágil, síndrome de Rett, síndrome de Phelan-McDermid, o esclerosis tuberosa.

Términos y definiciones usados

Salvo cuando se diga algo distinto, se aplican las siguientes definiciones en toda la presente memoria y las reivindicaciones. Estas definiciones se aplican con independencia de si un término es usado por sí solo o en combinación con otros términos. Por ejemplo, la definición de "alquilo" se aplica no solo a los grupos alquilo en sí, sino también a las porciones alquílicas de grupos alcoxi, alquilamino, alquiltio o alquilcarbonilo, etc. Además, todos los intervalos descritos para un grupo químico —por ejemplo, "de 1 a 13 átomos de carbono" o "alquilo C₁-C₆"— incluyen todas las combinaciones y las subcombinaciones de los intervalos y los números específicos de átomos de carbono en los mismos.

"Alquilo" significa un grupo de hidrocarburo alifático de cadena recta o cadena ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos tienen de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos tienen de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena. "Alquilo inferior" significa un grupo alquilo que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, que puede ser recta o ramificada. Ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, n-butilo y t-butilo.

"Alquenilo" significa un grupo de hidrocarburo alifático de cadena recta o cadena ramificada que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo preferidos tienen de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo más preferidos tienen de 2 a 6 átomos de carbono en la cadena. "Alquenilo inferior" significa un grupo alquenilo que tiene de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, que puede ser recta o ramificada. Ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, n-butenilo, 1-hexenilo y 3-metilbut-2-enilo.

"Alquinilo" significa un grupo de hidrocarburo alifático de cadena recta o cadena ramificada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo preferidos tienen de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo más preferidos tienen de 2 a 6 átomos de carbono en la cadena. "Alquinilo inferior" significa un grupo alquinilo que tiene de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, que puede ser recta o ramificada. Ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo y 2-butinilo.

"Heterocíclico mono, bi o tricíclico" significa un sistema de anillo mono, bi o tricíclico saturado aromático o no aromático que tiene de 2 a 14 átomos del anillo de carbono, y que contiene de 1 a 5 átomos del anillo seleccionados entre N, O y S, solos o en combinación. Los grupos heterocíclicos bi o tricíclicos están fusionados en 2 o 4 puntos o están unidos en un punto mediante un enlace o un conector heteroatómico (O, S, NH), o N(alquilo C₁-C₆). El grupo "heterocíclico mono, bi o tricíclico" puede ser opcionalmente sustituido en el anillo sustituyendo un hidrógeno disponible del anillo por uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. El átomo de nitrógeno o azufre

del grupo heterocíclico puede ser opcionalmente oxidado, dando lugar al correspondiente N-óxido, S-óxido o S-dióxido. Ejemplos de grupos heterocíclicos adecuados incluyen furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, carbazolilo, benzimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, bencimidazolilo, isoquinolinilo, isoindolilo, acridinilo y benzoisoxazolilo, aziridinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.

Los grupos heterocíclicos con características aromáticas pueden ser denominados heteroarilos o heteroaromáticos. Ejemplos de heteroaromáticos adecuados incluyen furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, carbazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, bencimidazolilo, isoquinolinilo, isoindolilo, acridinilo, benzoisoxazolilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, 3-fenilpiridina, 3-ciclohexilpiridina, 3-(piridin-3-il) morfolino, 3-fenilisoxazol y 2-(piperidin-1-il)pirimidina.

“Arilo mono, bi o tricíclico” significa un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático que comprende de 6 a 14 átomos de carbono. Los grupos arilo bi o tricíclicos están fusionados en 2 o 4 puntos o están unidos en un punto mediante un enlace o un conector heteroatómico (O, S, NH), o N(alquilo C₁-C₆) (por ejemplo, bifenilo, 1-fenilnaftilo). El grupo arilo puede ser opcionalmente sustituido en el anillo con uno o más sustituyentes, preferentemente de 1 a 6 sustituyentes, que pueden ser todos iguales o diferentes. Ejemplos de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo.

“Cicloalquilo” significa un sistema de anillo de carbono monocíclico o bicíclico que tiene de 3 a 14 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido en el anillo sustituyendo un hidrógeno disponible en el anillo por uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Ejemplos de cicloalquilo multicíclicos adecuados incluyen 1-decalinilo, norbornilo y adamantilo.

“Cicloalquenilo” tiene un significado correspondiente al del cicloalquilo, pero con uno o dos dobles enlaces dentro del anillo (por ejemplo, ciclohexenilo, ciclohexadieno).

“Aminas” son derivados de amoniaco en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un sustituyente tal como un grupo alquilo o arilo. Estas pueden ser denominadas, respectivamente alquilaminas y arilaminas; las aminas en las cuales ambos tipos de sustituyente están unidos a un átomo de nitrógeno pueden ser denominadas alquilarilaminas.

Las aminas pueden ser organizadas, además, en cuatro sub-categorías. Las aminas primarias surgen cuando uno de los tres átomos de hidrógeno en el amoniaco es sustituido por un grupo alquilo o aromático (un N-alquilamino o un N-arilamino, respectivamente). Ejemplos de aminas alquílicas primarias adecuadas incluyen metilamina o etanolamina, o anilina (fenilamina) como ejemplo de una amina aromática. Las aminas secundarias tienen dos sustituyentes orgánicos (independientemente, grupos alquilo o arilo) unidos al átomo de nitrógeno junto con un hidrógeno (o sin ningún hidrógeno si uno de los enlaces del sustituyente es doble). Ejemplos de aminas secundarias adecuadas incluyen dimetilamina y metiletanolamina, mientras que un ejemplo de amina aromática sería la difenilamina. Tales compuestos también pueden denominarse grupos “N,N-dialquilamino”, “N,N-diarilamino” o “N,N-alquilarilamino”, dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes. Una amina secundaria sustituida por un grupo alcoxi, definido en la presente memoria, se denominaría, por ejemplo, compuesto “N-alquil-N-alcoxi-amino”. En las aminas terciarias, los tres átomos de hidrógeno están sustituidos por sustituyentes orgánicos, como en la trimetilamina. La subcategoría final es la de las aminas cíclicas, que son aminas secundarias o terciarias. Ejemplos de aminas cíclicas adecuadas incluyen el anillo de 3 miembros aziridina y el anillo de seis miembros piperidina. La N-metilpiperidina y la N-fenilpiperidina son ejemplos adecuados de aminas terciarias cíclicas.

“Amidas” son compuestos con un átomo de nitrógeno unido a un grupo carbonilo, teniendo así la estructura R-CONR'R", seleccionándose los grupos R' y R" independientemente entre grupos alquilo o aromáticos, definidos en la presente memoria. Por ejemplo cuando R' es hidrógeno y R" es un grupo 3-piridilo, la amida resultante tiene un sustituyente 3-piridilamino. Alternativamente, cuando R' es hidrógeno y R" es un grupo ciclopentilo, la amida resultante tiene un sustituyente ciclopentilamino.

“Halógeno”, “haluro” o “halo” significa flúor, cloro, bromo o yodo. Los halógenos preferidos son flúor, cloro o bromo, y los más preferidos son el flúor y el cloro.

El término “acilo”, ya se use solo o dentro de un término como “acilamino”, denota un radical proporcionado por el residuo después de la eliminación del hidroxilo de un ácido orgánico. El término “acilamino” se refiere a un radical amino sustituido con un grupo acilo. Un ejemplo de un radical “acilamino” es CH₃C(=O)-NH-, en el que la amina puede ser sustituida, además, con grupos alquilo, arilo o aralquilo.

En las subfórmulas puede usarse un asterisco para indicar el enlace que está conectado con una molécula madre o central según se define en la presente memoria.

Estereoquímica

A no ser que se indique específicamente algo distinto, en toda la memoria y las reivindicaciones, una fórmula o un nombre químico abarcará los tautómeros y todos los isómeros con estereoisomería, isomería óptica y geométrica (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z, etc.) y los racematos de los mismos. Esto incluye mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados y mezclas de diastereómeros, o mezclas de cualquiera de las anteriores formas en las que existen tales isómeros y enantiómeros, así como sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de las mismas, tales como hidratos, solvatos de los compuestos libres o solvatos de una sal del compuesto.

Derivados de los compuestos de la invención

La invención abarca, además, sales, solvatos, hidratos N-óxidos, profármacos y metabolitos activos de los compuestos de fórmula I.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente memoria para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas posológicas que son adecuadas, según el alcance del criterio médico fundado, para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, y acorde con una proporción razonable de beneficio/riesgo.

Según se usa en la presente memoria, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos dados a conocer, en los que el compuesto precursor es modificado creando sales ácidas o básicas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, sales ácidas minerales u orgánicas de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Por ejemplo, tales sales incluyen sales de amoníaco, L-arginina, betaína, benetamina, benzatina, hidróxido cálcico, colina, deanol, dietanolamina (2,2'-iminobis(etanol)), dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, 2-aminoetanol, etilendiamina, N-etil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, piperazina, hidróxido potásico, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, hidróxido sódico, trietanolamina (2,2',2"-nitrilotris(etanol)), trometamina, hidróxido de cinc, ácido acético, ácido 2,2-dicloro-acético, ácido adipico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benenosulfónico, ácido benzoico, ácido 2,5-dihidroxibenzoico, ácido 4-acetamido-benzoico, ácido (+)-canfórico, ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido decanoico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido etilendiaminatetraacético, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido D-glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, glicina, ácido glicólico, ácido hexanoico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido isobutírico, ácido DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, lisina, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido galactárico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido octanoico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico (ácido embónico), ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido (-)-L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico. Pueden formarse sales farmacéuticamente aceptables adicionales con cationes de metales tales como aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc y similares (véase *Pharmaceutical salts*, Berge, S. M. y otros, *J. Pharm. Sci.*, (1977), Vol. 66, pp. 1-19).

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden ser preparadas haciendo reaccionar las formas ácidas o básicas libres de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base o el ácido apropiados en agua o in un diluyente orgánico como éter, acetato etílico, etanol, isopropanol o acetonitrilo, o una mezcla de los mismos.

También comprenden parte de la invención sales de otros ácidos distintos de los anteriormente mencionados que, por ejemplo, son útiles para purificar o aislar los compuestos de la presente invención (por ejemplo, sales de trifluoroacetato).

Normalmente, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I puede ser preparada fácilmente usando un ácido o una base deseados según sea apropiado. La sal puede precipitarse de la solución y ser recogida por filtración o puede ser recuperada por evaporación del disolvente. Por ejemplo, puede añadirse una solución acuosa de un ácido, tal como ácido clorhídrico, a una suspensión acuosa de un compuesto de fórmula I, y la mezcla resultante ser evaporada hasta quedar seca (liofilizada) para obtener la sal de adición de ácido como un sólido. Alternativamente, un compuesto de fórmula I puede ser disuelto en un disolvente adecuado —por ejemplo un alcohol tal como isopropanol— y el ácido puede ser añadido en el mismo disolvente o en otro disolvente adecuado. La sal resultante de adición de ácido puede entonces precipitarse directamente o por la adición de un disolvente menos polar, tal como éter diisopropílico o hexano, y ser aislada por filtración.

Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I pueden prepararse poniendo en contacto la forma básica libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de la manera convencional. La forma

básica libre puede ser regenerada poniendo en contacto la forma salada con una base y aislando la base libre de la manera convencional. Las formas básicas libres difieren algo de sus respectivas formas saladas en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero, por lo demás, las sales son equivalentes a su respectiva base libre para los fines de la invención.

- 5 También se incluyen sales tanto totales como parciales; es decir, sales con 1, 2 o 3, preferentemente 2, equivalentes de base por mol de ácido de fórmula I o sales con 1, 2 o 3 equivalentes, preferentemente 1 equivalente, de ácido por mol de base de fórmula I.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos o alcalino térreos o aminas orgánicas. Ejemplos de metales usados como cationes son sodio, potasio, magnesio, calcio y similares. Ejemplos de aminas adecuadas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, dicitclohexilamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaína.

Las sales de adición de base de dichos compuestos ácidos se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada para producir la sal de la manera convencional. La forma ácida libre puede ser regenerada poniendo en contacto la forma salada con un ácido y aislando el ácido libre.

- 15 Los compuestos de la invención pueden tener un centro tanto básico como ácido y, por lo tanto, puede tener la forma de zwitteriones o sales internas.

Normalmente, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I puede ser preparada fácilmente usando un ácido o una base deseados según sea apropiado. La sal puede precipitarse de la solución y ser recogida por filtración o puede ser recuperada por evaporación del disolvente. Por ejemplo, puede añadirse una solución acuosa de un ácido, tal como ácido clorhídrico, a una suspensión acuosa de un compuesto de fórmula I, y la mezcla resultante ser evaporada hasta quedar seca (liofilizada) para obtener la sal de adición de ácido como un sólido. Alternativamente, un compuesto de fórmula I puede ser disuelto en un disolvente adecuado —por ejemplo un alcohol tal como isopropanol— y el ácido puede ser añadido en el mismo disolvente o en otro disolvente adecuado. La sal resultante de adición de ácido puede entonces precipitarse directamente o por la adición de un disolvente menos polar, tal como éter diisopropílico o hexano, y ser aislada por filtración.

Los expertos en la técnica de la química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se reaccionan o de los cuales se precipitan o cristalizan. Estos complejos se denominan "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se denomina "hidrato". Los solvatos del compuesto de la invención se encuentran dentro del alcance de la invención. Las sales del compuesto de fórmula I pueden formar solvatos (por ejemplo, hidratos) y la invención también incluye todos los solvatos de ese tipo. El significado de la palabra "solvatos" es muy conocido para los expertos en la técnica como un compuesto formado por la interacción de un disolvente y un soluto (es decir, solvatación). Las técnicas para la preparación de solvatos están bien establecidas en la técnica (véase, por ejemplo, Brittain. *Polymorphism in Pharmaceutical solids*. Marcel Decker, Nueva York, 1999.).

- 35 Los N-óxidos de los compuestos de fórmulas I están fuera del alcance de la invención. El término "N-óxido" significa que, para los heterociclos que contienen un átomo de N sp^2 por lo demás no sustituido, el átomo de N puede llevar un átomo de O unido covalentemente, es decir, $-N \rightarrow O$. Ejemplos de tales heterociclos sustituidos con N-óxidos incluyen N-óxidos de piridilo, N-óxidos de pirimidilo, N-óxidos de pirazinilo y N-óxidos de pirazolilo.

Los profármacos de los compuestos de fórmula I están fuera del alcance de la invención, es decir, compuestos que liberan un fármaco precursor activo según la fórmula I *in vivo* cuando son administrados a un sujeto mamífero. Un profármaco es un compuesto farmacológicamente activo o, más normalmente, inactivo que se convierte en un agente farmacológicamente activo por una transformación metabólica. Los profármacos de un compuesto de fórmula I se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de fórmula I de tal manera que las modificaciones puedan ser objeto de escisión *in vivo* para liberar el compuesto precursor. *In vivo*, un profármaco experimenta fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas (por ejemplo, actúan sobre él una o más enzimas que se dan de forma natural), dando lugar a la liberación del agente farmacológicamente activo. Los profármacos incluyen compuestos de fórmula I en los que un grupo hidroxilo, amino o carboxi de un compuesto de fórmula I se enlaza con cualquier grupo que pueda ser objeto de escisión *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino o carboxi libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen ésteres (por ejemplo, derivados de acetato, formiato y benzoato) de compuestos de fórmula I o cualquier otro derivado que, tras ser llevado al pH fisiológico o a través de una acción enzimática, se convierta en el fármaco precursor activo. En la técnica se describen procedimientos convencionales para la sección y la preparación de derivados de profármacos adecuados (véase, por ejemplo, Bundgaard. *Design of Prodrugs*. Elsevier, 1985).

Los profármacos pueden ser administrados de la misma manera que el ingrediente activo en el que se convierten, o pueden ser administrados en forma de reservorio; por ejemplo, un parche transdérmico u otro reservorio que esté adaptado para permitir (mediante la aportación de una enzima u otro reactivo apropiado) la conversión de un profármaco en el ingrediente activo lentamente con el tiempo, y la administración del ingrediente activo al paciente.

Los metabolitos están fuera del alcance de la invención. Un "metabolito" de un compuesto dado a conocer en la presente memoria es un derivado de un compuesto que se forma cuando el compuesto es metabolizado. La expresión "metabolito activo" se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando el compuesto es metabolizado. El término "metabolizado" se refiere a la suma de los procesos mediante los cuales una sustancia particular se transforma en el cuerpo vivo. Sucintamente, todos los compuestos presentes en el cuerpo son manipulados por enzimas dentro del cuerpo para derivar energía y/o eliminarlos del cuerpo. Enzimas específicas producen alteraciones estructurales específicas en el compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza diversas reacciones oxidativas y reductivas, mientras que las glucuroniltransferasas de difosfato de uridina catalizan la transferencia de una molécula activada de ácido glucurónico a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfhidrilo libres. Puede obtenerse información adicional en *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9ª edición, McGraw-Hill (1996), páginas 11-17.

Los metabolitos de los compuestos dados a conocer en la presente memoria pueden identificarse ya sea por la administración de compuestos de un anfitrión y el análisis de muestras tisulares del anfitrión, o por la incubación de compuestos con células hepáticas *in vitro* y análisis de los compuestos resultantes. Ambos procedimientos son muy conocidos en la técnica.

El término "portador" se refiere a un diluyente, excipiente y/o vehículo con el que se administra un compuesto activo. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener combinaciones de más de un portador. Tales vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, como el agua, soluciones salinas, soluciones acuosas de dextrosa, soluciones acuosas de glicerol, y aceites, incluyendo los de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, tales como el aceite de cacahuete, el aceite de soja, el aceite mineral, el aceite de ajonjolí y similares. Como vehículos se emplean, preferentemente, agua o soluciones salinas acuosas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol, en particular para soluciones inyectables. En "Remington's Pharmaceutical Sciences", de E. W. Martin, 18ª edición, se describen vehículos farmacéuticos adecuados.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente seguro, no tóxico y no indeseable ni biológicamente ni de otra manera, e incluye un excipiente que es aceptable para uso veterinario, así como para uso farmacéutico humano. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable", según se usa en la presente solicitud, incluye uno o más excipientes de ese tipo.

Los compuestos de la invención pueden ser formulados para la administración en cualquier forma conveniente para su uso en medicina humana o veterinaria y, por lo tanto, la invención incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención adaptado para ser usado en medicina humana o veterinaria. Tales composiciones pueden presentarse para su uso de una manera convencional con la ayuda de uno o más vehículos adecuados. En la técnica farmacéutica son muy conocidos vehículos aceptables para uso terapéutico, y están descritos, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985). La elección de vehículo farmacéutico puede seleccionarse atendiendo a la vía prevista de administración y a la práctica farmacéutica estándar. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender también, además del vehículo, uno o más aglutinantes, uno o más lubricantes, uno o más dispersantes, uno o más agentes de recubrimiento y/o uno o más solubilizantes adecuados cualesquiera.

Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I

Aunque es posible que un compuesto I pueda ser administrado como la sustancia en bruto, es preferible presentar el ingrediente activo en una formulación farmacéutica en la que, por ejemplo, el agente esté mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado teniendo en cuenta la vía prevista de administración y la práctica farmacéutica estándar.

En consecuencia, la invención proporciona, además, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o un solvato, hidrato, enantiómero, diastereómero, N-óxido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo mezclado con un portador farmacéuticamente aceptable. El término "portador" se refiere a un diluyente, excipiente y/o vehículo con el que se administra un compuesto activo.

Un compuesto de fórmula I puede ser usado en combinación con otras terapias y/u otros agentes activos. En consecuencia, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o un solvato, hidrato, enantiómero, diastereómero, N-óxido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un segundo agente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender también, además del vehículo, cualquier aglutinante, lubricante, dispersante, agente de recubrimiento y/o solubilizante adecuado.

En la composición farmacéutica también se pueden proporcionar conservantes, estabilizantes, tinciones y aromatizantes. También pueden usarse antioxidantes y dispersantes.

Los compuestos de la invención pueden ser triturados usando procedimientos de trituración conocidos, tales como trituración en mojado, para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Pueden prepararse preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos de la invención mediante procedimientos conocidos en la técnica; véase, por ejemplo, el documento WO02/00196.

5 Vías de administración y formas posológicas unitarias

Las vías de administración incluyen: oral (por ejemplo, como comprimido, cápsula o solución ingerible), tópica, mucosal (por ejemplo, como un nebulizador o aerosol nasal para la inhalación), nasal, parenteral (por ejemplo, en forma inyectable), gastrointestinal, intraespinal, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, intrauterina, intraocular, intradérmica, intracraneal, intratraqueal, intravaginal, intracerebroventricular, intracerebral, subcutánea, oftálmica (incluyendo intravítrea o intracameraral), transdérmica, rectal, bucal, epidural y sublingual. Las composiciones de la invención pueden ser especialmente formuladas para cualquiera de esas vías de administración. En realizaciones preferentes, las composiciones farmacéuticas de la invención son formuladas en una forma que es adecuada para la administración oral.

Puede haber requisitos diferentes de composición/formulación dependiendo de los diferentes sistemas de administración. Ha de entenderse que no todos los compuestos precisan ser administrados por la misma vía. Asimismo, si la composición comprende más de un componente activo, entonces esos componentes pueden ser administrados por vías diferentes. A título de ejemplo, la composición farmacéutica de la invención puede ser formulada usando una minibomba o por vía mucosal —por ejemplo, como un nebulizador o aerosol nasal para la inhalación— o solución ingerible, o parenteralmente, en la que la composición es formulada en forma inyectable, para su administración, por ejemplo, *por vía* intravenosa, intramuscular o subcutánea. Alternativamente, la formulación puede estar diseñada para ser administrada por múltiples vías.

Cuando el agente haya de ser administrado mucosalmente a través de la mucosa gastrointestinal, debería poder permanecer estable durante el tránsito a través del tracto gastrointestinal; por ejemplo, debería ser resistente a la degradación proteolítica, estable en un pH ácido y resistente a los efectos detergentes de la bilis. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I puede estar recubierto con una capa de revestimiento entérico. El material de la capa de revestimiento entérico puede ser dispersado o disuelto ya sea en agua o en un disolvente orgánico adecuado. Como polímeros de la capa de revestimiento entérico, pueden usarse, por ejemplo, por separado o en combinación, una o más de los siguientes: soluciones o dispersiones de copolímeros de ácido metacrílico, acetato ftalato de celulosa, acetato butirato de celulosa, ftalato hidroxipropílico de metilcelulosa, acetato succinato hidroxipropílico de metilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, acetato trimelitato de celulosa, carboximetilcelulosa, goma laca u otros polímeros en la capa de revestimiento entérico. Por razones medioambientales, puede preferirse un procedimiento de revestimiento acuoso. En tales procedimientos acuosos, los copolímeros de ácido metacrílico son los más preferidos.

Cuando sea apropiado, las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas por inhalación, en forma de supositorio o pesario, tópicamente en forma de loción, solución, crema, pomada o polvo espolvoreado, mediante el uso de un parche dérmico, oralmente en forma de comprimidos que contengan excipientes como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos, ya sea solas o mezcladas con excipientes, o en forma de elixires, soluciones o suspensiones que contengan aromatizantes o colorantes, o pueden ser inyectadas parenteralmente, por ejemplo de forma intravenosa, intramuscular o subcutánea. Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden ser administradas en forma de comprimidos o pastillas, que pueden ser formulados de manera convencional.

Cuando la composición de la invención haya de ser administrada parenteralmente, tal administración incluye uno o más de: la administración del agente de forma intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular o subcutánea; y/o el uso de técnicas de perfusión.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser administradas parenteralmente, por ejemplo, por perfusión o inyección. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la inyección o perfusión pueden tener la forma de una solución acuosa estéril, una dispersión o un polvo estéril que contiene el ingrediente activo, ajustado, si es necesario, para la preparación de tal solución o dispersión estéril adecuada para la perfusión o la inyección. Esta preparación puede ser encapsulada opcionalmente en liposomas. En todos los casos, la preparación final debe ser estéril, líquida y estable en condiciones de producción y almacenamiento. Para mejorar la estabilidad de almacenamiento, tales preparaciones también pueden contener un conservante para prevenir el desarrollo de microorganismos. Se puede lograr la prevención de la acción de microorganismos mediante la adición de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos; por ejemplo, parabeno, clorobutanol o ácido ascórbico. En muchos casos, se recomiendan sustancias isotónicas —por ejemplo, azúcares, tampones y cloruro sódico— para garantizar una presión osmótica similar a la de los líquidos corporales, particularmente la sangre. Se puede lograr la absorción prolongada de tales mezclas inyectables mediante la introducción de agentes retardadores de la absorción, como monoestearato de aluminio o gelatina.

Las dispersiones pueden ser preparadas en un intermedio o vehículo líquido, tal como glicerina, polietilenglicoles líquidos, aceites de triacetina y mezclas de los mismos. El intermedio o vehículo líquido puede ser un disolvente o medio dispersivo líquido que contenga, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol o

similares), aceites vegetales, ésteres no tóxicos de glicerina y mezclas adecuadas de los mismos. Puede mantenerse una fluidez adecuada mediante la generación de liposomas, la administración de un tamaño adecuado de partículas en el caso de las dispersiones, o mediante la adición de tensioactivos.

5 Para su administración parenteral, el compuesto es usado de manera óptima en forma de solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias; por ejemplo, sales o glucosa suficientes para hacer la solución isotónica con la sangre. Si es necesario, las soluciones acuosas deberían estar tamponadas adecuadamente (preferentemente, a un pH de 3 a 9). La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se logra fácilmente mediante técnicas farmacéuticas muy conocidas para los expertos en la técnica.

10 Se pueden preparar soluciones inyectables estériles mezclando un compuesto de fórmula I con un disolvente apropiado y uno o más de los vehículos mencionados anteriormente, seguido por un filtrado estéril. En el caso de polvos estériles adecuados para un uso en la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos preferibles de preparación incluyen el secado al vacío y la liofilización, que proporcionan mezclas en polvo de antagonistas del receptor de aldosterona y excipientes deseados para la posterior preparación de soluciones estériles.

15 Los compuestos según la invención pueden ser formulados para ser usados en medicina humana o veterinaria por inyección (por ejemplo, por inyección o perfusión de bolo intravenoso o por vía intramuscular, subcutánea o intratecal) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria, en ampollas u otros recipientes de dosis unitaria, o en recipientes de dosis múltiples, si es necesario con un conservante añadido. Las composiciones para inyección pueden tener la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones, en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilización, solubilización y/o dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo estéril para su reconstitución con un vehículo adecuado —por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos— antes de su uso.

20 Los compuestos de la invención pueden ser administrados (por ejemplo, de forma oral o tópica) en forma de comprimidos, cápsulas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener aromatizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, a impulsos o controlada.

25 Los compuestos de la invención también pueden presentarse para uso humano o veterinario en una forma adecuada para la administración oral o bucal; por ejemplo, en forma de soluciones, geles, jarabes, enjuagues bucales o suspensiones, o de un polvo seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso, opcionalmente con aromatizantes y colorantes. También pueden usarse composiciones sólidas como comprimidos, cápsulas, grajeas, pastillas, píldoras, bolos, polvo, pastas, gránulos, balas o preparaciones mezcladas de antemano. Las composiciones sólidas y líquidas para uso oral pueden prepararse según procedimientos muy conocidos en la técnica. Tales composiciones también pueden contener uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y excipientes que pueden estar en forma sólida o líquida.

30 Los comprimidos pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dibásico de calcio y glicina, desintegrantes tales como almidón (preferentemente fécula de maíz, patata o tapioca), glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos, y aglutinantes de granulación como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábiga.

35 Además, pueden incluirse lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

40 Las composiciones pueden ser administradas oralmente, en forma de comprimidos de liberación rápida o controlada, micropartículas, minicomprimidos, cápsulas, sobres y soluciones o suspensiones orales, o polvos para la preparación de los mismos. además de las nuevas formas de estado sólido de pantoprazol de la invención como sustancia activa, las preparaciones orales pueden incluir opcionalmente diversos vehículos y excipientes farmacéuticos estándar, tales como aglutinantes, materiales de carga, tampones, lubricantes, deslizantes, tinciones, desintegrantes, aromatizantes, edulcorantes, tensioactivos, desmoldantes, antiadherentes y revestimientos. Algunos excipientes pueden tener múltiples papeles en las composiciones; por ejemplo, actuar a la vez como aglutinantes y como desintegrantes.

45 Ejemplos de desintegrantes farmacéuticamente aceptables para composiciones orales incluyen almidón, almidón pregelatinizado, glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, alginatos, resinas, tensioactivos, composiciones efervescentes, silicatos acuosos de aluminio y polivinilpirrolidona reticulada.

50 Ejemplos de aglutinantes farmacéuticamente aceptables para composiciones orales incluyen goma arábiga; derivados de celulosa, tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o hidroxietilcelulosa; gelatina, glucosa, dextrosa, xilitol, polimetacrilatos, polivinilpirrolidona, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, tragacanto, resina xantana, alginatos, silicato de magnesio-aluminio, polietilenglicol o bentonita.

Ejemplos de materiales de carga farmacéuticamente aceptables para las composiciones orales incluyen lactosa, anhidrolactosa, monohidrato de lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón, celulosa (en particular celulosa microcristalina), fosfato dihidro o anhidro de calcio, carbonato de calcio y sulfato cálcico.

5 Ejemplos de lubricantes farmacéuticamente aceptables útiles en las composiciones de la invención incluyen estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, polímeros de óxido de etileno, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, oleato de sodio, estearilfumarato de sodio y dióxido de silicio coloidal.

10 Ejemplos de aromatizantes adecuados farmacéuticamente aceptables para las composiciones orales incluyen aromas sintéticos y aceites aromáticos naturales, tales como extractos de aceites, flores, frutos (por ejemplo, plátano, manzana, cereza agria, melocotón) y combinaciones de los mismos y aromas similares. Su uso depende de muchos factores, siendo lo más importante la aceptabilidad organoléptica para la población que tomará las composiciones farmacéuticas.

Ejemplos de tinciones adecuadas farmacéuticamente adecuadas para las composiciones orales incluyen tinciones sintéticas y naturales tales como dióxido de titanio, betacaroteno y extractos de piel de pomelo.

15 Ejemplos de revestimientos útiles farmacéuticamente aceptables para las composiciones orales, usados normalmente para facilitar la deglución, modificar las propiedades de liberación, mejorar el aspecto y/o enmascarar el sabor de las composiciones, incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y copolímeros de acrilato-metacrilato.

Ejemplos de edulcorantes farmacéuticamente aceptables para las composiciones orales incluyen aspartamo, sacarina, sacarina sódica, ciclamato sódico, xilitol, manitol, sorbitol, lactosa y sacarosa.

20 Ejemplos de tampones farmacéuticamente aceptables incluyen ácido cítrico, citrato de sodio, bicarbonato sódico, fosfato dibásico sódico, óxido de magnesio, carbonato de calcio e hidróxido de magnesio.

Ejemplos de tensioactivos farmacéuticamente aceptables incluyen laurilsulfato sódico y polisorbatos.

25 También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como materiales de carga en cápsulas de gelatina. Excipientes preferentes en este sentido incluyen lactosa, almidón, celulosa, azúcar de leche o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para suspensiones acuosas y/o elixires, el agente puede combinarse con diversos edulcorantes o aromatizantes, sustancia colorante o tinciones, con agentes emulsionantes y/o de suspensión, y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de los mismos.

30 Los compuestos de la invención también pueden ser formulados, por ejemplo, como supositorios que contengan, por ejemplo, bases convencionales de supositorio para su uso en medicina humana o veterinaria o como pesarios que contengan, por ejemplo, bases convencionales de pesario.

Los compuestos según la invención pueden ser formulados para su administración tópica, para ser usados en medicina humana y veterinaria, en forma de pomadas, cremas, geles, hidrogeles, lociones, soluciones, champús, polvos (incluyendo un nebulizador y polvos espolvoreados), pesarios, tampones, nebulizadores, baños, aerosoles, gotas (por ejemplo, gotas oftalmológicas, óticas o nasales) o unguentos.

35 Para una aplicación tópica en la piel, el agente de la invención puede ser formulada como una pomada adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto, por ejemplo, en una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsionante, monoestearato de sorbitán, polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Tales composiciones también pueden contener otros excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como polímeros, aceites, vehículos líquidos, tensioactivos, tampones, conservantes, estabilizantes, antioxidantes, humectantes, emolientes, colorantes y aromatizantes.

45 Ejemplos de polímeros farmacéuticamente aceptables adecuados para tales composiciones tópicas incluyen polímeros acrílicos; derivados de la celulosa, tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa o hidroxipropilcelulosa; polímeros naturales, tales como alginatos, tragacanto, pectina, xantano y citosano.

Ejemplos de aceites adecuados farmacéuticamente aceptables que tienen tal utilidad incluyen aceites minerales, aceites de silicona, ácidos grasos, alcoholes y glicoles.

50 Ejemplos de vehículos líquidos adecuados farmacéuticamente aceptables incluyen agua, alcoholes o glicoles, tales como etanol, isopropanol, propilenglicol, hexilenglicol, glicerol y polietilenglicol, o mezclas de los mismos en los que el pseudopolimorfo está disuelto o disperso, opcionalmente con la adición de tensioactivos no tóxicos aniónicos, catiónicos o no iónicos, y tampones inorgánicos u orgánicos.

Ejemplos de conservantes farmacéuticamente aceptables incluyen benzoato sódico, ácido ascórbico, ésteres de ácido p-hidroxibenzoico y diversos agentes antibacterianos y antifúngicos tales como disolventes; por ejemplo,

etanol, propilenglicol, alcohol bencílico, clorobutanol, sales amónicas cuaternarias y parabenos (tales como metilparabeno, etilparabeno y propilparabeno).

Ejemplos de estabilizantes y antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), tiourea, tocoferol e hidroxianisol butílico.

- 5 Ejemplos de humectantes farmacéuticamente aceptables incluyen glicerina, sorbitol, urea y polietilenglicol.

Ejemplos de emolientes farmacéuticamente aceptables incluyen aceites minerales, miristato isopropílico y palmitato isopropílico.

Los compuestos también pueden ser administrados dérmica o transdérmicamente, por ejemplo, mediante el uso de un parche dérmico.

- 10 Para un uso oftálmico, los compuestos pueden ser formulados como suspensiones micronizadas en suero fisiológico estéril isotónico ajustado en su pH o, preferentemente, como soluciones en suero fisiológico estéril isotónico ajustado en su pH, opcionalmente en combinación con un conservante tal como cloruro de bencilalconio.

- 15 Según se ha indicado, los compuestos de la invención pueden ser administrados intranasalmente o por inhalación y son administrados convenientemente en forma de un inhalador de polvo seco o en una presentación de nebulizador de aerosol desde un recipiente a presión, una bomba, un atomizador o nebulizador con el uso de un propelente adecuado; por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134AT) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, se puede determinar la unidad de dosificación proporcionando una válvula para administrar una cantidad dosificada. El recipiente a presión, la bomba, el pulverizador o el nebulizador puede contener una solución o una suspensión del compuesto activo usando, por ejemplo, una mezcla de etanol y el propelente como disolvente, que puede contener, además, un lubricante, por ejemplo, trioleato de sorbitán.
- 20

Pueden formularse cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para su uso en un inhalador o insuflador para contener una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

- 25 Para la administración tópica por inhalación, los compuestos según la invención pueden ser administrados para su uso en medicina humana o veterinaria mediante un nebulizador.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener de un 0,01 a un 99% en peso por volumen del material activo. Para la administración tópica, por ejemplo, la composición contendrá, generalmente, un 0,01-10%, más preferentemente un 0,01-1% del material activo.

- 30 Los agentes activos también pueden ser administrados en forma de sistemas de administración de liposomas, tal como pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

- 35 La composición farmacéutica o forma posológica unitaria de la invención puede ser administrada según un régimen de dosificación y administración definido por ensayos rutinarios a la luz de las directrices dadas anteriormente para obtener una actividad óptima mientras se minimiza la toxicidad o los efectos secundarios para un paciente particular. Sin embargo, tal ajuste fino del régimen terapéutico es rutinario a la luz de las directrices dadas en la presente memoria.

- 40 La dosificación de los agentes activos de la invención puede variar según diversos factores tales como condiciones subyacentes de enfermedad, la condición, el peso, el sexo y la edad del individuo y el modo de administración. La cantidad efectiva para tratar un trastorno puede determinarse fácilmente mediante procedimientos empíricos conocidos para las personas con un dominio normal de la técnica, por ejemplo estableciendo una matriz de dosificaciones y frecuencias de administración y comparando un grupo de unidades experimentales o sujetos en cada punto en la matriz. La cantidad exacta que ha de administrarse a un paciente variará dependiendo del estado y la gravedad del trastorno y de la condición física del paciente. Una mejoría medible puede ser determinada por una persona experta en la técnica o documentada por el paciente al médico.
- 45

- 50 La cantidad del agente que ha de ser administrada puede oscilar entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 25 mg/kg/día, preferentemente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 mg/kg/día, y siendo lo más preferible que esté entre 0,2 y aproximadamente 5 mg/kg/día. Se entenderá que no es preciso que las formulaciones farmacéuticas de la invención contengan necesariamente toda la cantidad del agente que es efectiva en el tratamiento del trastorno, ya que se pueden alcanzar tales cantidades efectivas por la administración de varias dosis de tales formulaciones farmacéuticas.

En una realización preferente de la invención, los compuestos según la fórmula I son formulados en cápsulas o comprimidos, que contienen preferentemente de 10 a 200 mg de los compuestos de la invención, y son

administrados a un paciente, preferentemente, a una dosis diaria total de 10 a 300 mg, preferentemente de 20 a 150 mg y siendo lo más preferible que sea de aproximadamente 50 mg.

5 Una composición farmacéutica para la administración parenteral contiene desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 100% en peso de los agentes activos de la invención con respecto al 100% en peso de la composición farmacéutica total.

Generalmente, las formas posológicas transdérmicas contienen de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 100% en peso de los agentes activos con respecto al 100% de peso total de la forma posológica.

10 La composición farmacéutica o forma posológica unitaria puede ser administrada como una única dosis diaria, o la dosificación diaria total puede ser administrada en dosis divididas. Además, puede ser deseable la coadministración o la administración secuencial de otro compuesto para el tratamiento del trastorno. Con este fin, los principios activos combinados son formulados en una unidad de dosificación simple.

15 Para el tratamiento combinado en el que los compuestos se encuentran en formulaciones de dosificación separada, los compuestos pueden ser administrados de manera concurrente, o cada uno puede ser administrado a intervalos escalonados. Por ejemplo, el compuesto de la invención puede ser administrado por la mañana y el compuesto antimuscarínico puede ser administrado de noche, o al revés. También pueden administrarse compuestos adicionales a intervalos específicos. El orden de administración dependerá de diversos factores, incluyendo la edad, el peso, el sexo y la condición médica del paciente; la gravedad y la etiología de los trastornos que han de tratarse, la vía de administración, la función renal y hepática del paciente, el historial de tratamiento del paciente, y la capacidad de respuesta del paciente. La determinación del orden de administración puede ser ajustada con precisión, y tal ajuste preciso es rutinario a la luz de las directrices dadas en la presente memoria.

20 Descripción de la invención

Síntesis

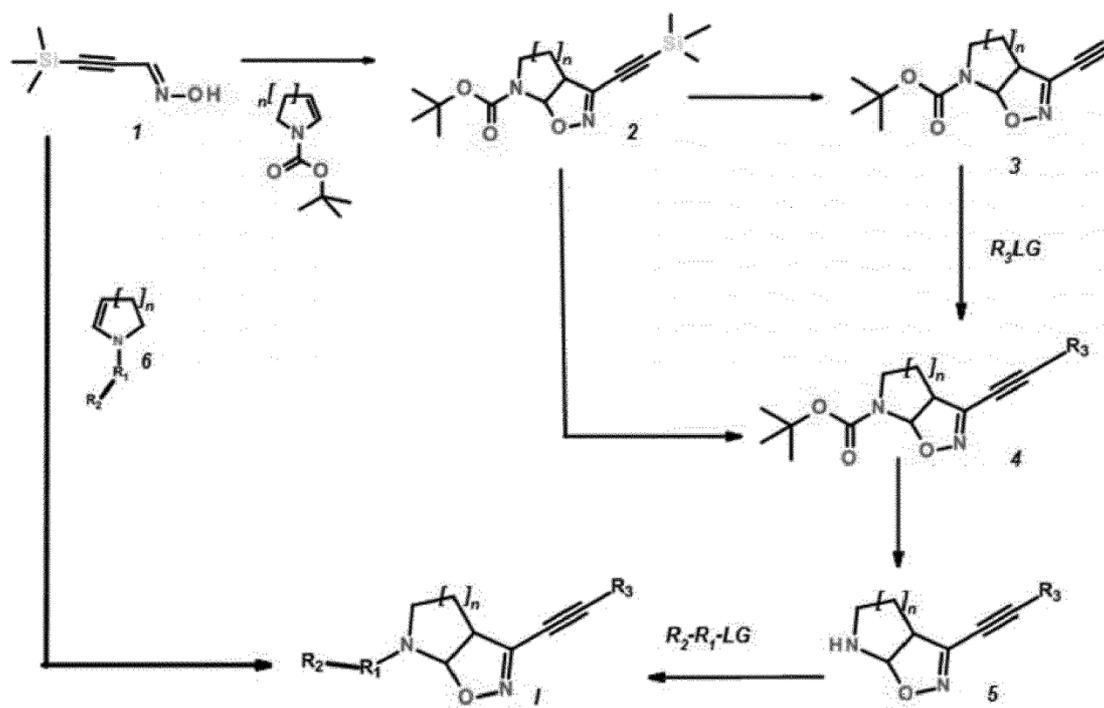
25 Los compuestos de fórmula I, y enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser preparados por los procedimientos generales esbozados en lo que sigue, constituyendo dichos procedimientos un aspecto adicional de la invención.

30 Los compuestos de esta invención pueden ser preparados empleando reacciones mostradas en los siguientes esquemas, además de otras manipulaciones estándar que son conocidas en la bibliografía, ejemplificadas en la sección experimental o claras para un experto en la técnica. Los materiales de partida que no se describen en la presente memoria están disponibles comercialmente o pueden ser preparados empleando reacciones descritas en la bibliografía o que están claras para un experto en la técnica. Los siguientes ejemplos, que se proporcionan para que la invención pudiera ser comprendida más plenamente, son únicamente ilustrativos y no debería interpretarse que sean limitantes.

35 Los expertos en la técnica apreciarán que puede resultar deseable usar derivados protegidos de intermedios usados en la preparación de los compuestos según la fórmula I. La protección y la desprotección de grupos funcionales puede llevarse a cabo mediante procedimientos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Green and Wuts Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley and Sons, Nueva York, 1999).

40 La abreviatura PG describe un "grupo protector" que es introducido en un grupo reactivo antes de que se lleve a cabo cierta manipulación, y que después es eliminado. Ejemplos de PG protectores de un grupo reactivo incluyen : acetil-, trifluoroacetil-, benzoil-, etoxicarbonil-, N-terc-butoxicarbonil- (BOC), N-benciloxicarbonil- (Cbz), bencil-, metoxibencil-, 2,4-dimetoxibencil- y, para grupos amino, además, el grupo ftalil- para grupos amino-alquilamino o imino; N-metoxinetil- (MOM), N-benciloximetil- (BOM), N-(trimetilsilil)etoximetil- (SEM), N-terc-butil-dimetilsiloximetil-, N-terc-butil-dimetilsilil- (TBDMS), N-triisopropilsilil- (TIPS), N-bencil-, N-4-metoxibencil (PMB), N-trifenilmetil- (Tr), N-terc-butoxicarbonil- (BOC), N-benciloxicarbonil- (Cbz) o N-trimetilsililetilsulfonil- (SES) para grupos amida; metoxi-, benciloxi-, trimetilsilil- (TMS), acetil-, benzoil-, terc-butil-, tritil-, bencil-, o grupos tetrahidropirano (THP) para grupos hidroxil; o trimetilsilil- (TMS), metil-etil-, terc-butil-, bencil- o grupos tetrahidropirano (THP) para grupos carboxilo.

45 Los compuestos de la invención se preparan generalmente según el esquema siguiente, en el que los grupos R₁, R₂, R₃, y n son según se ha definido previamente en la presente memoria:

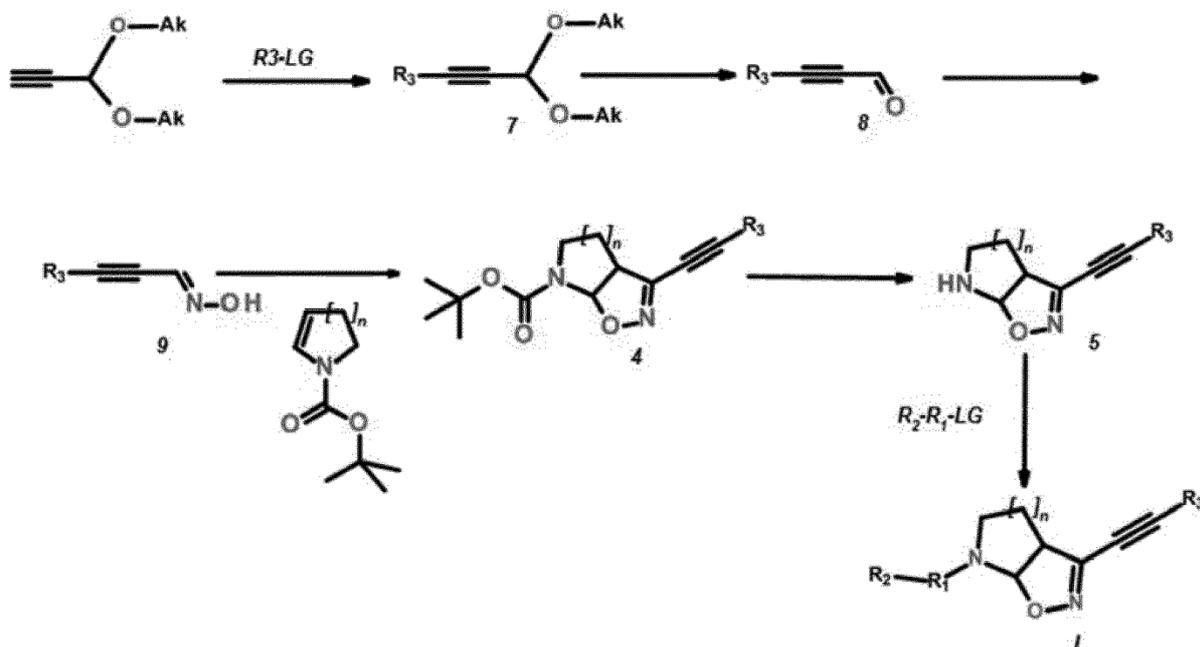


Esquema 1

En algunos casos, el producto final puede ser modificado adicionalmente; por ejemplo, mediante la manipulación de los sustituyentes. Estas manipulaciones pueden incluir, sin limitación, reacciones de reducción oxidación, alquilación, acilación e hidrólisis que son comúnmente conocidas para los expertos en la técnica. En algunos casos, el orden de ejecución de los anteriores esquemas de reacción puede variarse para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados. Se proporcionan los ejemplos siguientes para que la invención pueda ser entendida más plenamente. Estos ejemplos son únicamente ilustrativos y no debería interpretarse que limiten la invención en modo alguno.

Según se muestra en el Esquema 1, se hace reaccionar a la oxima 1 de propargilaldehído protegida con sililo con aminas cíclicas insaturadas N-protegidas a través de una cicloadición 1,3-dipolar, con la formación previa de las especies de óxido de nitrilo mediante halogenación-eliminación (véanse, por ejemplo, Kanemasa, S.; Nishiuchi, M.; Kamimure, A.; Hori, K. J. Am. Chem. Soc. (1994), Vol. 116, pp. 2324). A continuación, se puede hacer que los compuestos 2 formados a partir de lo anterior reaccionen con un compuesto R_3LG directamente, o por desprotección del resto de alquino usando metodologías estándar (por ejemplo, NaOH o Na_2CO_3 en MeOH, o fluoruro tetrabutilamónico en THF). LG representa un grupo saliente, tal como halógeno, mesilato, tosilato, alquilsulfonato, triflato u otro sin limitación. Esta reacción se lleva a cabo, por ejemplo, realizando una reacción de Sonogashira (Chinchilla y otros, Chem. Rev., (2007), Vol. 107 (3), pp. 874-922) o similar, con la ayuda de un catalizador de paladio y yoduro de cobre. Tras la N-desprotección mediante procedimientos estándar, sigue la reacción con un grupo R_2-R_1-LG , en el que LG es según se ha definido anteriormente. Este último procedimiento de derivatización puede hacerse usando procedimientos estándar tales como, por ejemplo, reacciones de Buchwald, reacciones de acilación, la reacción con alquilo/arilisocianatos, alquilo/arilclorofornato, cloroformamidas, aminación reductiva, alquilación o cualquier tipo de reacción de N-derivatización útil para el propósito de formación de compuestos según la fórmula I y muy conocida para las personas expertas en la técnica. Esta última reacción también puede llevarse a cabo mediante la formación previa de intermedios adecuados; por ejemplo, un clorosulfonilo o clorocarbonilo N-derivado del intermedio 5.

Alternativamente, los compuestos de la invención pueden prepararse según el Esquema 2:



Esquema 2

Siguiendo el Esquema 2, el grupo R_3 es introducido al comienzo de la vía sintética mediante una reacción de Sonogashira o de tipo Sonogashira del acetal dialquílico o cíclico del propionaldehído con el debido reactivo de alquilación, arilación o derivatización R_3 -LG, en el que LG es un grupo saliente según se ha definido anteriormente.

5 Las síntesis de otros compuestos no descritos actualmente en la descripción general anteriormente están bien documentadas dentro de la parte experimental de esta invención que sigue.

10 Las bases libres de compuestos según la fórmula I, sus diastereómeros o enantiómeros pueden convertirse en las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables en condiciones estándar muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, la base libre se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol, tratado con, por ejemplo, un equivalente de ácido maleico u oxálico, uno dos equivalentes de ácido clorhídrico o ácido metanosulfónico, y luego es concentrada al vacío para proporcionar la correspondiente sal farmacéuticamente aceptable. A continuación, el residuo puede ser purificado por recristalización a partir de un disolvente orgánico o de la mezcla de disolventes orgánicos adecuados, tales como éter metanol/dietilo.

Los N-óxidos de compuestos según la fórmula I pueden ser sintetizados mediante procedimientos de oxidación simple muy conocidos a los expertos en la técnica.

15 Preparación de compuestos de fórmula general I

A no ser que se afirme algo distinto, una o más formas tautoméricas de compuestos de los ejemplos descritos en lo sucesivo pueden ser preparadas *in situ* y/o aislados. Se debería considerar que están divulgadas todas las formas tautoméricas de los compuestos de los ejemplos descritos en lo que sigue.

20 La invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos, en los que pueden emplearse las abreviaturas siguientes:

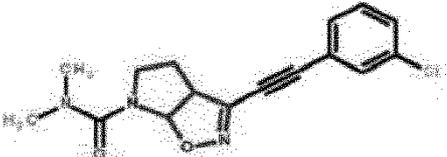
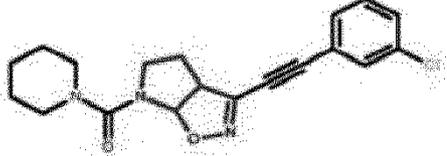
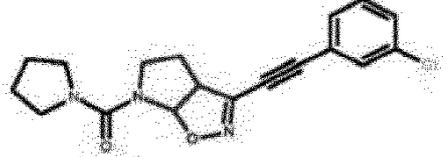
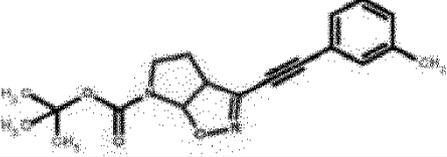
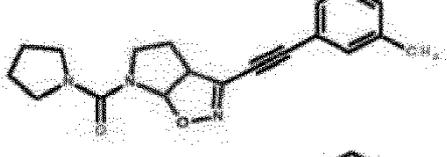
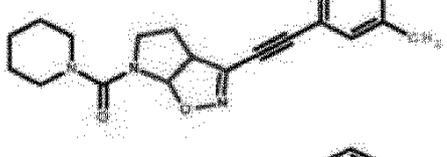
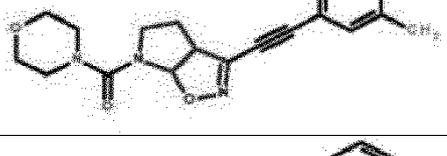
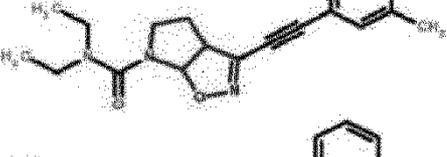
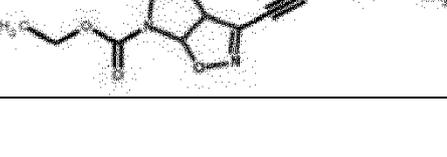
AcOH	ácido acético
AN	acetonitrilo
BOC	terc-butiloxycarbonilo
conc.	concentrado
DCM	diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	sulfóxido dimetilico
DPPF	1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno
EI	ionización por electrones
ESI	ionización por electropulverización
EtOAc	acetato etílico
EtOH	etanol

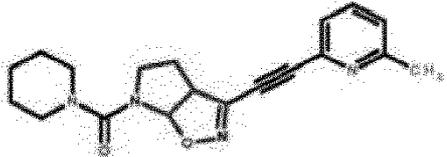
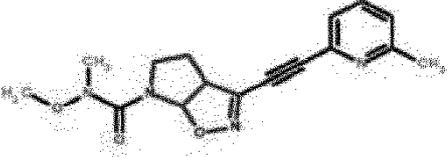
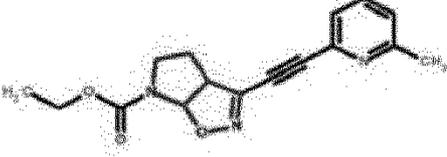
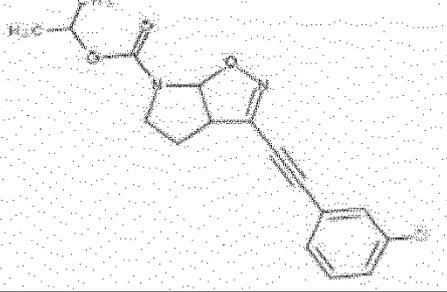
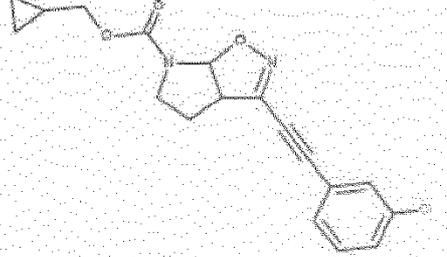
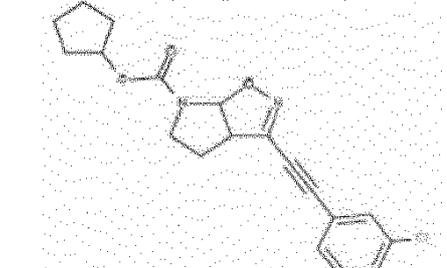
HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HCl	ácido clorhídrico
HCOOH	ácido fórmico
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
HPLC-MS	HPLC acoplada con espectrometría de masas
i.vac.	al vacío
MeOH	metanol
MS	espectrometría de masas
MW	peso molecular
NaOH	hidróxido sódico
NH ₄ OH	hidróxido amónico (30% de amoniaco en agua)
PE	éter de petróleo
R _f	valor de retención (de cromatografía en capa fina)
TA	temperatura ambiente
R.sub.t	tiempo de retención (de HPLC)
TBTU	tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
THF	tetrahidrofurano
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano.

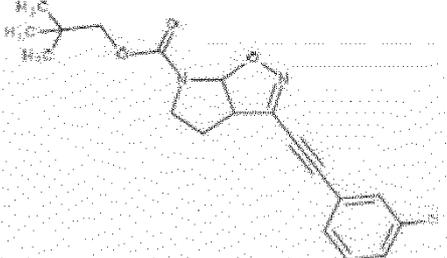
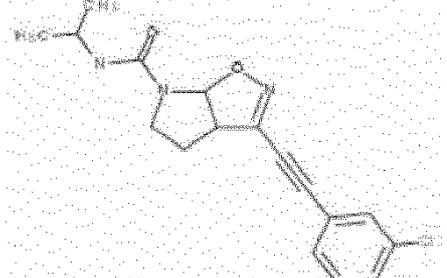
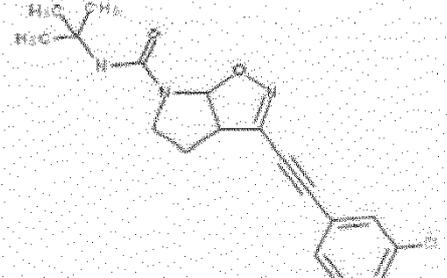
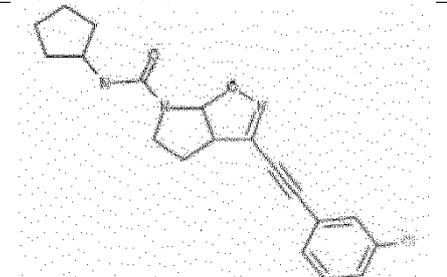
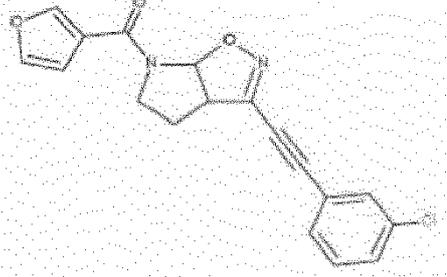
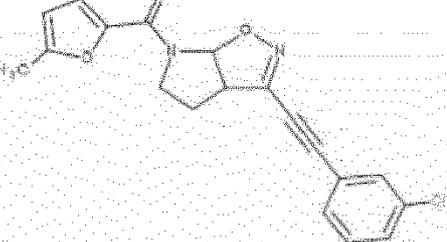
La siguiente tabla (Tabla 1) ilustra algunos compuestos ejemplares de la invención según la fórmula general I que fueron preparados según el Esquema 1 o el Esquema 2:

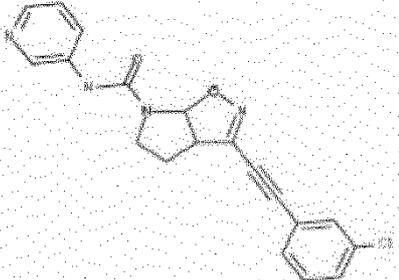
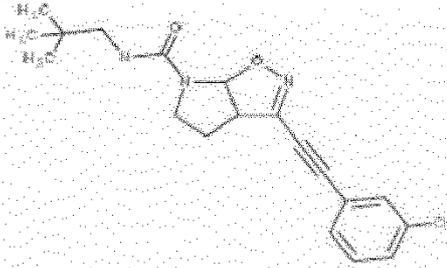
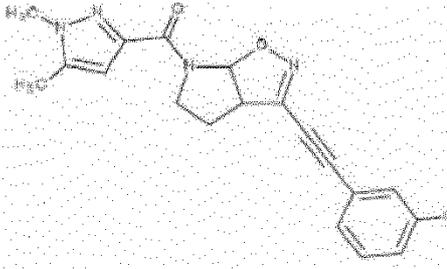
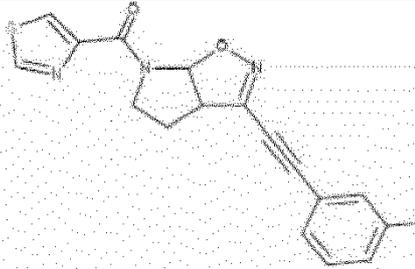
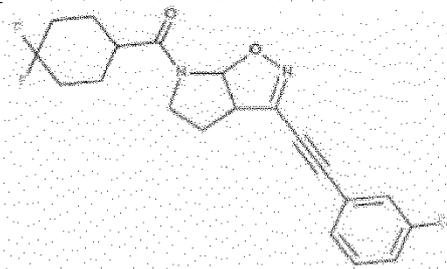
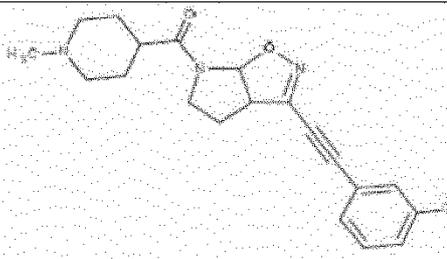
Tabla 1: Compuestos ejemplares de la invención

Ej.	Estructura	Nombre químico	HPL-MS (M+H) ⁺
1		t-butyl-3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxilato	347,11
2		3-(3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(furan-2-il)metanona	341,77
3		etil-3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxilato	319,76
4		3-(3-(3-clorofeniletinil)-N-etil-N-isopropil-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d] isoxazol-6-carboxamida	360,86
5		t-butyl-3-[(6-metil-2-piridil)etinil]-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxilato	328,38
6		3-(3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(morfolin-4-il)metanona	360,81

Ej.	Estructura	Nombre químico	HPL-MS (M+H) ⁺
7		3-(3-clorofeniletinil)-N,N-dimetil-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxamida	318,78
8		3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(piperidin-1-il)metanona	358,84
9		3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(pirrolidin-1-il)metanona	344,81
10		t-butil-3-(3-metilfeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxilato	327,40
11		3-(3-metilfeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(pirrolidin-1-il)metanona	324,40
12		3-(3-metilfeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(piperidin-1-il)metanona	338,42
13		3-(3-metilfeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(morfolin-4-il)metanona	340,40
14		N,N-dietil-3-(3-metilfeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxamida	326,41
15		N-metoxi-N-metil-3-(3-metilfeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxamida	314,36
16		etil-3-(3-metilfeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxilato	299,34

Ej.	Estructura	Nombre químico	HPL-MS (M+H) ⁺
17		3-[(6-metil-2-piridil)etnil]-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(piperidin-4-il)metanona	339,42
18		3-[(6-metil-2-piridil)etnil]-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(morfolin-4-il)metanona	341,37
19		N-metoxi-N-metil-3-[(6-metil-2-piridil)etnil]-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxamida	315,35
20		etil-3-[(6-metil-2-piridil)etnil]-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxilato	300,33
21		isopropil-3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxilato	333,1
22		ciclopropilmetil-3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxilato	345,8
23		ciclopentil-3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxilato	[2M+Na] = 739,4

Ej.	Estructura	Nombre químico	HPL-MS (M+H) ⁺
24		2,2-dimetilpropil-3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxilato	[2M+Na] = 743,6
25		3-(3-clorofeniletinil)-N-(propan-2-il)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxamida	332,1
26		N-t-butil-3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxamida	346
27		3-(3-clorofeniletinil)-N-ciclopentil-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxamida	358,1
28		3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(furan-3-il)metanona	341,5
29		3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(5-metilfuran-2-il)metanona	355,1

Ej.	Estructura	Nombre químico	HPL-MS (M+H) ⁺
36		3-(3-clorofeniletinil)-N-(piridin-3-il)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxamida	367,2
37		3-(3-clorofeniletinil)-N-(2,2-dimetilpropil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxamida	360,2
38		3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metanona	369,1
39		3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(tiazol-4-il)metanona	358,1
40		3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-[4-(1,1-difluorociclohexil)]metanona	[2M+Na] = 807,3
41		3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(1-metil-piperidin-4-il)metanona	372,3

Ej.	Estructura	Nombre químico	HPL-MS (M+H) ⁺
42		3-(3-clorofeniletinil)-N-(2-metoxietil)-N-metil-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxamida	[2M+Na] = 745,3
43		3-(3-fluorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(morfolin-4-il)metanona	344,54
44		3-(3-fluorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(pirrolidin-1-il)metanona	328,54
45		3-feniletinil-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(morfolin-4-il)metanona	326,55
46		3-(3-bromofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(pirrolidin-1-il)metanona	389,71

Los datos de RMN ¹H para los compuestos seleccionados en lo que antecede se muestran a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2: Datos seleccionados de RMN ¹H

Ej.	RMN ¹ H
1	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 2,20 (br. s., 2H) 2,90 - 3,09 (m, 1H) 3,61 - 3,71 (m, 1H) 4,15 (br. s., 1H) 6,18 - 6,37 (m, 1H) 7,45 - 7,53 (m, 1H) 7,57 - 7,63 (m, 2H) 7,74 (s, 1H)
2	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2,22 (d, 1H) 2,42 (br. s., 1H) 3,33 (br. s., 1H) 4,11 (br. s., 1H) 4,38 (dd, 1H) 6,56 (dd, 1H) 6,88 (d, 1H) 7,30 (br. s., 1H) 7,32 - 7,38 (m, 1H) 7,41 - 7,49 (m, 2H) 7,56 (t, 1H) 7,61 (s, 1H)
3	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,22 (t, 3H) 2,23 (br. s., 2H) 2,95 - 3,15 (m, 1H) 3,66 - 3,76 (m, 1H) 4,05 - 4,24 (m, 3H) 6,32 (br. s., 1H) 7,46 - 7,53 (m, 1H) 7,56 - 7,63 (m, 2H) 7,75 (t, 1H)
4	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,16 (t, 3H) 1,22 (t, 6H) 2,18 (tt, 1H) 2,29 (dd, 1H) 3,09 - 3,35 (m, 3H) 3,76 (dd, 1H) 3,92 (t, 1H) 4,13 (spt, 1H) 6,59 (d, 1H) 7,30 - 7,36 (m, 1H) 7,39 - 7,46(m, 2H) 7,54 (t, 1H)
6	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2,10 - 2,23 (m, 1H) 2,30 (dd, 1H) 3,18 (td, 1H) 3,43 - 3,50 (m, 4H) 3,73 (m, 4H) 3,87 - 3,98 (m, 2H) 6,57 (d, 1H) 7,33 (dd, 1H) 7,43 (m, 2H) 7,54 (s, 1H)
7	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2,08 - 2,22 (m, 1H) 2,25 - 2,34 (m, 1H) 2,96 (s, 6H) 3,25 (td, 1H) 3,80 (dd, 1H) 3,92 (dd, 1H) 6,60 (s, 1H) 7,30 - 7,37 (m, 1H) 7,38 - 7,47 (m, 2H) 7,54 (t, 1H)
8	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,49 - 1,71 (m, 6H) 2,09 - 2,22 (m, 1H) 2,23 - 2,32 (m, 1H) 3,21 (td, 1H) 3,37 (m, 4H) 3,82 (dd, 1H) 3,91 (dd, 1H) 6,61 (d, 1H) 7,33 (dd, 1H) 7,38 - 7,47 (m, 2H) 7,54 (t, 1H)

Ej.	RMN ¹ H
9	(400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,80 - 1,98 (m, 4H) 2,11 - 2,24 (m, 1H) 2,31 (dd, 1H) 3,26 (td, 1H) 3,41-3,49 (m, 2H) 3,49 - 3,57 (m, 2H) 3,88 (dd, 1H) 3,94 (dd, 1H) 6,62 (d, 1H) 7,33 (dd, 1H) 7,38 - 7,47 (m, 2H) 7,54 (t, 1H)
10	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 2,09 - 2,29 (m, 2H) 2,33 (s, 3H) 2,86 - 3,09 (m, 1H) 3,57 - 3,72 (m, 1H) 4,14 (br. s., 1H) 6,15 - 6,37(m, 1H) 7,30 - 7,43 (m, 3H) 7,45 (s, 1H)
11	(400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,79 - 1,97 (m, 4H) 2,16 (m, 1H) 2,32 (dd, 1H) 2,37 (s, 3H) 3,26 (td, 1H) 3,40 - 3,48 (m, 2H) 3,48 - 3,59 (m, 2H) 3,87 (dd, 1H) 3,93 (dd, 1H) 6,59 (d, 1H) 7,20 - 7,31 (m, 2H) 7,31 - 7,40 (m, 2H)
13	(400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,16 (m, 1H) 2,33 (dd, 1H) 2,38 (s, 3H) 3,19 (td, 1H) 3,43 - 3,50 (m, 4H) 3,68 - 3,77 (m, 4H) 3,86 - 3,99 (m, 2H) 6,54 (d, 1H) 7,21 - 7,32 (m, 2H) 7,34 - 7,41 (m, 2H)
14	(400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 (t, 6H) 2,10 - 2,23 (m, 1H) 2,32 (dd, 1H) 2,38 (s, 3H) 3,22 (td, 1H) 3,26 - 3,43 (m, 4H) 3,79 (dd, 1H) 3,91 (dd, 1H) 6,57 (d, 1H) 7,21 - 7,31 (m, 2H) 7,33 - 7,40 (m, 2H)
16	(400 MHz, DMSO-d ₆ 343 K) δ ppm 1,24 (t, 3H) 2,16 - 2,25 (m, 2H) 2,35 (s, 3H) 2,99 - 3,10 (m, 1H) 3,65 - 3,76 (m, 1H) 4,14 (q, 2H) 4,06 - 4,31 (m, 1H) 6,30 (d, 1H) 7,28 - 7,42 (m, 3H) 7,42 - 7,46 (m, 1H)
17	(400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,58 - 1,70 (m, 6H) 2,08 - 2,21 (m, 1H) 2,34 (dd, 1H) 2,61 (s, 3H) 3,19 (td, 1H) 3,32 - 3,43 (m, 4H) 3,81 (dd, 1H) 3,94 (dd, 1H) 6,60 (d, 1H) 7,20 (d, 1H) 7,41 (d, 1H) 7,62 (t, 1H)
18	(400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,02 - 2,22 (m, 1H) 2,35 (dd, 1H) 2,58 (s, 3H) 3,15 (td, 1H) 3,35 - 3,52 (m, 4H) 3,63 - 3,78 (m, 4H) 3,86 (dd, 1H) 3,96 (dd, 1H) 6,55 (d, 1H) 7,19 (d, 1H) 7,39 (d, 1H) 7,61 (t, 1H)
19	(400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,18 (m, 1H) 2,42 (dd, 1H) 2,63 (s, 3H) 3,15 (s, 3H) 3,34 (td, 1H) 3,69 (s, 3H) 3,90 (dd, 1H) 4,01 (dd, 1H) 6,66 (d, 1H) 7,23 (d, 1H) 7,43 (d, 1H) 7,65 (t, 1H)
20	(400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,28 - 1,38 (m, 3H) 2,11 - 2,28 (m, 1H) 2,40 (dd, 1H) 2,60 (s, 3H) 3,22 (td, 1H) 3,73 - 3,93 (m, 1H) 3,93 - 4,08 (m, 1H) 4,24 (d, 2H) 6,28 - 6,52 (m, 1H) 7,20 (d, 1H) 7,40 (d, 1H) 7,57 - 7,66 (m, 1H)

Los siguientes ejemplos ilustran algunos de los compuestos de fórmula general I descritos en lo que antecede. Estos ejemplos son únicamente ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance de la invención. Los reactivos y los materiales de partida son fácilmente disponibles para las personas expertas en la técnica.

Ejemplo 6 (Procedimiento 1 - ref. esquema 2)

5 3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(morfolin-4-il)metanona

1-cloro-3-(3,3-dietoxiprop-1-inil)benceno (Intermedio 6a)

10 Se agitó una mezcla de 1-cloro-3-yodobenceno (4 g, 16,8 mmol), propargilaldehído dietil acetal (2,66 mL, 18,5 mmol), dicloruro de *bis*(trifenilfosfino)paladio(II) (295 mg, 0,42 mmol), yoduro cuproso (160 mg, 0,84 mmol) y trietilamina (60 mL) a t.a. durante 3 horas. Después de 4 horas, la mezcla de reacción fue apagada con H₂O, extraída con EtOAc, lavada con salmuera, secada sobre Na₂SO₄, y evaporada al vacío hasta quedar seca. El residuo fue purificado por cromatografía rápida automatizada (Horizon®TM - Biotage; éter de petróleo:EtOAc, 97:3), dando 4 g del compuesto base como un aceite fluido amarillento. Rendimiento: 100%.

15 MS: [M+H]⁺ = 239,32.

3-(3-clorofenil)prop-2-inal (Intermedio 6b)

20 A una solución del Intermedio 6a (4g, 16,7 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) se añadieron 38,8 mL de agua y 7,7 mL de ácido trifluoroacético. Después de 4 horas de agitación, se añadieron 4 eq. adicionales de ácido trifluoroacético. Después de 24 horas, la conversión se completó; se separaron las 2 capas, la capa orgánica fue lavada con agua, secada sobre Na₂SO₄ y evaporada al vacío hasta quedar seca, dando el compuesto base como un aceite amarillento, usado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

MS: [M+H]⁺ = 165,35.

25 oxima de 3-(3-clorofenil)prop-2-inal (Intermedio 6c)

30 Se agitó una mezcla de 3-clorofenilpropargilaldehído (22,8 g, 139 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (416 mmol, 28,9 g), EtOH (200 mL) y agua (50 mL) a t.a. durante 24 horas. La mezcla de reacción fue diluida con H₂O, extraída con Et₂O:EtOAc, lavada con salmuera y evaporada al vacío hasta quedar seca, dando 24 g del compuesto base (sin:anti 1:1) como un sólido parduzco pastoso. El residuo marrón pálido fue usado en la etapa siguiente sin purificación adicional. Rendimiento: 96,4%.

MS: [M+H]⁺ = 180,16.

t-butil-3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxilato (Intermedio 6d)

A una solución del Intermedio 6c (20,68 mmol, 3,72 g) en N,N-dimetilformamida (40 mL) se añadió N-clorosuccinimida (23,64 mmol, 3,16 g) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añadió agua, y la capa acuosa fue extraída con Et₂O. La fase orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y evaporada. El residuo en bruto fue disuelto en CH₂Cl₂ (40 mL) y enfriado a 0°C, luego se añadió 2,3-dihidropirrol-1-carboxilato terc-butílico (5,91 mmol, 1 g) seguido por TEA (17,73 mmol, 1,79 g, 2,47 mL), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Después, se añadió agua, se separaron las dos fases, la capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄. El disolvente fue eliminado al vacío y el residuo en bruto fue purificado mediante cromatografía rápida automatizada (Isolera® Biotage, cartucho SNAP100), eluyendo con un gradiente de EtOAc:éter de petróleo del 5% al 50% de EtOAc. El producto base (1,1 g) fue aislado como un sólido parduzco.

3-(3-clorofeniletinil)-4,5,6,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol (Intermedio 6e)

En una solución de 3-[2-(3-clorofenil)etinil]-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxilato terc-butílico (intermedio 6d, 2,88 mmol, 1 g) en CHCl₃ (40 mL) agitada a 0°C se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (28,84 mmol, 3,288 g, 2,208 mL) y la mezcla fue calentada a 60°C durante 5 horas. La reacción fue verificada por LC/MS, mostrando el pico (M+H)⁺ correcto. La mezcla fue enfriada a 0-5°C y alcalinizada con NaOH a pH=9. Después, se añadió agua, se separaron las dos fases, la capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄. El disolvente fue eliminado al vacío, dando el producto base (0,7 g, 98,4%) como un aceite marrón que fue usado para la etapa siguiente sin purificación.

3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(morfolin-4-il)metanona

A una solución de 3-(3-clorofeniletinil)-4,5,6,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol (intermedio 6e, 0,6 g, 2,4 mmol) en diclorometano (40 mL) y trietilamina (0,63 mL, 2,8 mmol) se añadió gota a gota cloruro de 4-morfolinocarbonilo (0,42 mL, 3,6 mmol) y la mezcla resultado fue agitada durante la noche a t.a. Después, fue calentada a 50°C durante 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción fue vertida en agua, la capa orgánica fue separada, secada sobre Na₂SO₄ y evaporada al vacío hasta quedar seca. El producto en bruto fue purificado por cromatografía rápida (SP1® Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo:acetato etílico 9:1 a 6:4, dando el compuesto base como un sólido blanco (0,45 g, 51% de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,10 - 2,23 (m, 1H) 2,30 (dd, 1H) 3,18 (td, 1H) 3,43 - 3,50 (m, 4H) 3,73 (m, 4H) 3,87 - 3,98 (m, 2H) 6,57 (d, 1H) 7,33 (dd, 1H) 7,43 (m, 2H) 7,54 (s, 1H).

MS: [M+H]⁺ = 239,32.

Ejemplo 6a

enantiómero menos polar de 3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-morfolinometanona

Ejemplo 6b

enantiómero más polar de 3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-morfolinometanona

Los compuestos ejemplares 6a y 6b fueron obtenidos por purificación por HPLC quiral a partir del compuesto del Ejemplo 6.

Ejemplo 20 (Procedimiento 2 - ref. esquema 1)

etil-3-[(6-metil-2-piridil)etinil]-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxilato

cloruro de N-hidroxi-3-trimetilsilil-prop-2-inimidóilico (Intermedio 20a)

A una solución de oxima de 3-trimetilsililprop-2-inal (Carreira, Erick M.; Lohse-Fraefel, Nina, Organic Letters (2005), Vol. 7, No. 10, pp. 2011-2014, 68 g, 11,9 mmol) en 11,9 mL de DMF agitada a t.a. se añadió N-clorosuccinimida (1,99 g, 14,8 mmol). Después de 4 horas de agitación, la solución fue vertida en agua y extraída con Et₂O. Después del tratamiento habitual de extracción, el residuo (2,09 g) fue usado tal cual para la etapa siguiente.

t-butil-3-[(trimetilsilil)etinil]-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxilato (Intermedio 20b)

Se añadió gota a gota una solución de TEA (0,554 mL, 3,85 mmol) en 9,4 mL de diclorometano en una solución del Compuesto 20a (1,67 g, 2,57 mmol) y 2,3-dihidropirrol-1-carboxilato terc-butílico (600 mg, 2,57 mmol) en 42 mL de diclorometano agitado a 0°C. Después, la mezcla de reacción fue agitada a t.a. durante 24 horas; a continuación, fue diluida con agua fría. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre Na₂SO₄, evaporada al vacío hasta quedar seca. El producto en bruto fue purificado mediante cromatografía rápida automatizada (SP1®TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo:EtOAc de 5:5 a 0:10), dando 641 mg del producto base. Rendimiento: 67%.

t-butil-3-[(6-metilpiridin-2-il)etnil]-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxilato (Intermedio 20c)

A una solución del Intermedio 20b (200 mg, 0,65 mmol) y 2-bromo-6-metilpiridina (81,1 µL, 0,72 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL), desgasificada con una corriente de nitrógeno durante 5 min., se añadieron rápida y ordenadamente tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) (22,5 mg, 0,02 mmol), fluoruro tetrabutilamónico (186 mg, 0,713 mmol) y acetato sódico (106 mg, 1,3 mmol). La mezcla fue calentada en un horno microondas a 120°C durante 10 min. La reacción fue vertida en agua y extraída con acetato etílico. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y evaporada hasta quedar seca. El producto en bruto fue purificado mediante cromatografía rápida automatizada (SP1®TM - Biotage) con un gradiente de éter de petróleo:acetato etílico de 8:2 a 3:7. El producto base fue aislado como un aceite parduzco (212mg, 54,2%).

10 3-[(6-metilpiridin-2-il)etnil]-4,5,6,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol (Intermedio 20d)

El compuesto base fue sintetizado usando el procedimiento documentado anteriormente para el Intermedio 6e, pero sustituyendo el Intermedio 20c con el Intermedio 6d. Después del tratamiento habitual de extracción, el residuo fue purificado mediante cromatografía rápida automatizada (Horizon®TM - Biotage; gradiente de éter de petróleo:EtOAc de 98:2 a 9:1), dando el compuesto base. Rendimiento: 95,9%.

15 etil-3-[(6-metil-2-piridil)etnil]-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxilato

A una solución del Intermedio 20d (60 mg, 0,26 mmol) en CH₂Cl₂ (6 mL) se añadió TEA (0,08 mL) y luego, gota a gota, clorofornato etílico (38,1 µL, 0,4 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a t.a. durante 1 hora. Después, fue vertida en agua y extraída con acetato etílico. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y evaporada hasta quedar seca. El producto en bruto fue purificado mediante cromatografía rápida automatizada (SP1®TM - Biotage) con un gradiente de éter de petróleo:acetato etílico de 9:1 a 4:6. El producto base fue aislado como un aceite parduzco que fue purificado adicionalmente mediante HPLC preparativa, dando el producto base. Rendimiento: 25,3%.

25 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,28 - 1,38 (m, 3H) 2,11 - 2,28 (m, 1H) 2,40 (dd, 1H) 2,60 (s, 3H) 3,22 (td, 1H) 3,73 - 3,93 (m, 1H) 3,93 - 4,08 (m, 1H) 4,24 (d, 2H) 6,28 - 6,52 (m, 1H) 7,20 (d, 1H) 7,40 (d, 1H) 7,57 - 7,66 (m, 1H).

Procedimiento alternativo para la síntesis del Intermedio 20c

t-butil-3-etnil-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxilato (Intermedio 20e)

30 A una solución del Intermedio 20b (530 mg, 1,72 mmol) en MeOH (20mL) se añadió K₂CO₃ (713 mg, 5,16 mmol) y la mezcla fue agitada durante 1 hora a t.a., verificada por HPLC-MS, vertida en agua y extraída con EtOAc. El compuesto base se obtuvo mediante purificación con cromatografía de columna rápida automatizada (SP1®TM - Biotage) con un gradiente de éter de petróleo:acetato etílico de 7:3 a 6:4. Aceite incoloro (406 mg, 49,2%).

t-butil-3-[(6-metilpiridin-2-il)etnil]-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxilato (Intermedio 20c)

35 A una solución del Intermedio 20e (200 mg, 0,85 mmol) y 2-bromo-6-metilpiridina (106 µL, 0,93 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL) desgasificada con una corriente de nitrógeno durante 5 min., se añadieron rápida y ordenadamente tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) (29,3 mg, 0,025 mmol) y acetato sódico (139 mg, 1,7 mmol) y la mezcla fue calentada en un horno microondas a 120°C durante 10 min. La reacción fue vertida en agua y extraída con acetato etílico. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y evaporada hasta quedar seca. El producto en bruto fue purificado mediante cromatografía rápida automatizada (SP1®TM - Biotage) con un gradiente de éter de petróleo:acetato etílico de 8:2 a 3:7. El producto base fue aislado como un aceite parduzco (212mg, 54,2%).

Partiendo del Intermedio 6e (como clorhidrato) se prepararon como sigue los compuestos siguientes:

Ejemplo 21

isopropil-3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxilato

45 El Intermedio 6e (30 mg, 0,1 mmol) fue disuelto en DCM (0,6 mL) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y se añadió trietilamina (21 µL, 0,15 mmol) seguida por clorofornato isopropílico 1,0M en tolueno (127 µL, 0,12 mmol). La agitación continuó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (5 mL) y la mezcla de reacción fue extraída con DCM (10 mL, 3x). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄ y evaporada hasta quedar seca a presión reducida, dando 55 mg de producto en bruto. El producto en bruto fue purificado por TLC preparativa (Hex:EtOAc 6:4), rebajando la sílice con un 5% de MeOH en EtOAc. El filtrado fue concentrado al vacío, dando 11,4 mg (38% de rendimiento) del producto base.

50 MS: [M+H]⁺ = 333,1, [2M+Na] = 687,3;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 6,35 - 6,26 (m, 1H), 4,89 - 4,78 (m, 1H), 4,21 - 4,12 (m, 1H), 3,73 - 3,65 (m, 1H), 3,08 - 2,97 (m, 1H), 2,26 - 2,18 (m, 2H), 1,23 (d, 6H).

55

Ejemplo 22

ciclopropilmetil-3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxilato

El Intermedio 6e (30 mg, 0,1 mmol) fue disuelto en DCM (0,6 mL) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y se añadió trietilamina (21 µL, 0,15 mmol) seguida por cloroformato ciclopropilmetílico (17 mg, 0,12 mmol). La agitación continuó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (5 mL) y la mezcla de reacción fue extraída con DCM (10 mL, 3x). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, y evaporada hasta quedar seca a presión reducida, dando 48 mg de producto en bruto. El producto en bruto fue purificado por TLC preparativa (Hex:EtOAc 4:6), rebajando la sílice con un 5% de MeOH en EtOAc. El filtrado fue concentrado al vacío, dando 18,6 mg (50% de rendimiento) del producto base.

MS: [M+H]⁺ = 345,8

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,77 - 7,74 (m, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 4,23 - 4,11 (m, 2H), 3,76 - 3,67 (m, 1H), 3,14 - 2,97 (m, 2H), 2,29 - 2,16 (m, 2H), 1,21 - 1,07 (m, 1H), 0,53 (d, 2H), 0,35 - 0,26 (m, 2H).

Ejemplo 23

ciclopentil-3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxilato

El Intermedio 6e (30 mg, 0,11 mmol) fue disuelto en DCM (0,6 mL) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y se añadió trietilamina (21 µL, 0,15 mmol) seguida por cloroformato ciclopentílico (16 µL, 0,13 mmol). La agitación continuó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (5 mL) y la mezcla de reacción fue extraída con EtOAc (10 mL, 3x). La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, y evaporada hasta quedar seca a presión reducida, dando 54 mg de producto en bruto. El producto en bruto fue purificado mediante cromatografía en columna rápida sobre sílice usando EtOAc:DCM:Hex 3:1:1 como eluyente. Se obtuvieron 27 mg del compuesto base como un aceite espeso amarillo (71% de rendimiento).

MS: [2M+Na] = 739,4

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 6,29 (dd, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,26 - 4,11 (m, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 1H), 3,14 - 2,95 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 2H), 1,90 - 1,75 (m, 2H), 1,75 - 1,50 (m, 6H).

Ejemplo 24

2,2-dimetilpropil-3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxilato

El Intermedio 6e (30 mg, 0,11 mmol) fue disuelto en DCM (0,6 mL) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y se añadió trietilamina (21 µL, 0,15 mmol) seguida por cloroformato neopentílico (19 µL, 0,13 mmol). La agitación continuó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (5 mL) y la mezcla de reacción fue extraída con EtOAc (10 mL, 4x). La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, y evaporada hasta quedar seca a presión reducida, dando 48 mg de producto en bruto. El producto en bruto fue purificado mediante cromatografía en columna rápida sobre sílice usando EtOAc:DCM:Hex 3:1:1 como eluyente. Se obtuvieron 33 mg del compuesto base como un aceite espeso amarillo (86% de rendimiento).

MS: [2M+Na]=743,6

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,76 (s, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 2H), 7,54 - 7,45 (m, 1H), 6,40 - 6,26 (m, 1H), 4,28 - 4,10 (m, 1H), 3,89 - 3,62 (m, 3H), 3,22 - 2,95 (m, 1H), 2,24 (s, 2H), 0,97 - 0,90 (m, 9H).

Ejemplo 25

3-(3-clorofeniletinil)-N-(propan-2-il)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxamida

El Intermedio 6e (30 mg, 1,1 mmol) fue disuelto en DCM (0,45 mL) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y se añadió trietilamina (32 µL, 0,23 mmol) seguida por isocianato isopropílico (10 µL, 0,11 mmol). La agitación continuó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (5 mL) y la mezcla de reacción fue extraída con DCM (10 mL, 3x). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄ y evaporada hasta quedar seca a presión reducida, dando 41 mg de producto en bruto. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa, dando 23 mg del compuesto base (66% de rendimiento).

MS: [M+H]⁺ = 332,1

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,75 (t, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 1H), 3,84 - 3,75 (m, 1H), 3,70 - 3,61 (m, 1H), 3,00 - 2,89 (m, 1H), 2,24 - 2,10 (m, 2H), 1,09 (dd, 6H).

Ejemplo 26

5 N-t-butil-3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxamida

El Intermedio 6e (30 mg, 0,1 mmol) fue disuelto en DCM (0,45 mL) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y se añadió trietilamina (49 µL, 0,35 mmol) seguida por isocianato *terc*-butilico (17 µL, 0,14 mmol). La agitación continuó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (5 mL) y la mezcla de reacción fue extraída con DCM (10 mL, 3x). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄ y evaporada hasta quedar seca a presión reducida, dando 45 mg de producto en bruto. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna rápida sobre sílice eluyendo con AcOEt:Hex 1:1. Las fracciones combinadas recogidas fueron rebajadas con hexano y finalmente purificadas mediante TLC preparativa (AcOEt:Hex 1:9), rebajando la sílice con un 5% de MeOH en EtOAc. El filtrado fue concentrado al vacío, dando 14 mg (33% de rendimiento) del producto base.

15 MS: [M+H]⁺ = 346

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,75 (t, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 2H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,14 - 4,05 (m, 1H), 3,69 - 3,60 (m, 1H), 3,03 - 2,90 (m, 1H), 2,22 - 2,11 (m, 2H), 1,29 (s, 9H).

20 Ejemplo 27

3-(3-clorofeniletinil)-N-ciclopentil-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxamida

El Intermedio 6e (30 mg, 0,1 mmol) fue disuelto en DCM (0,45 mL) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y se añadió trietilamina (35 µL, 0,25 mmol) seguida por isocianato ciclopentílico (14 µL, 0,12 mmol). La agitación continuó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (5 mL) y la mezcla de reacción fue extraída con DCM (10 mL, 3x). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄ y evaporada hasta quedar seca a presión reducida, dando 48 mg de producto en bruto. El producto en bruto fue purificado mediante cromatografía en columna rápida sobre sílice eluyendo con un gradiente de Hex:EtOAc 9:1 a EtOAc. Las fracciones combinadas recogidas fueron evaporadas hasta quedar secas, reducidas con hexano, purificadas por TLC preparativa (Hex:EtOAc 9:1) y finalmente por HPLC preparativa, dando 14 mg (36% de rendimiento) del producto base.

30 MS: [M+H]⁺ = 358,1

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 4,10 (t, 1H), 4,00 - 3,88 (m, 1H), 3,71 - 3,62 (m, 1H), 3,00 - 2,89 (m, 1H), 2,23 - 2,09 (m, 2H), 1,86 - 1,74 (m, 2H), 1,68 - 1,60 (m, 2H), 1,53 - 1,37 (m, 4H).

40 Ejemplo 28

3-(3-clorofenil)etinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(furan-3-il)metanona

El Intermedio 6e (30 mg, 0,1 mmol) fue disuelto en DCM (0,6 mL) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y se añadió trietilamina (21 µL, 0,14 mmol) seguida por cloruro de furan-3-carbonilo (17 mg, 0,12 mmol). La agitación continuó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (5 mL) y la mezcla de reacción fue extraída con DCM (10 mL, 3x). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, y evaporada hasta quedar seca a presión reducida, dando 53 mg de producto en bruto. El producto en bruto fue purificado mediante cromatografía en columna rápida sobre sílice, seguida por TLC preparativa (Hex:EtOAc 2:8) rebajando la sílice con un 5% de MeOH en EtOAc. El filtrado fue evaporado al vacío, dando 22,4 mg del producto base (62% de rendimiento).

50 MS: [M+H]⁺ = 341,5

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,30 - 8,14 (m, 1H), 7,86 - 7,74 (m, 2H), 7,66 - 7,57 (m, 2H), 7,51 (t, 1H), 6,85 - 6,78 (m, 1H), 6,69 - 6,54 (m, 1H), 4,36 - 4,07 (m, 2H), 3,14 - 2,98 (m, 1H), 2,38 - 2,15 (m, 2H).

55 Ejemplo 29

3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(5-metilfuran-2-il)metanona

El Intermedio 6e (30 mg, 0,1 mmol) fue disuelto en DCM (0,6 mL) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y se añadió trietilamina (21 µL, 0,14 mmol) seguida por cloruro de 5-metilfuran-2-carbonilo (18 mg, 0,13 mmol). La agitación continuó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (5 mL) y la

mezcla de reacción fue extraída con EtOAc (10 mL, 3x). La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y evaporada hasta quedar seca a presión reducida, dando 50 mg de producto en bruto. El producto en bruto fue purificado mediante cromatografía en columna rápida sobre sílice usando EtOAc:DCM:Hex 3:1:1 como eluyente. Se obtuvieron 30 mg del compuesto base como un aceite espeso amarillo (80% de rendimiento).

MS: [M+H]⁺ = 355,1, [2M+Na] = 731,4

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,78 (t, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 2H), 7,55 - 7,46 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,33 (dd, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,21 - 3,86 (m, 2H), 3,08 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (s, 1H).

Ejemplo 30

3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(ciclopentil)metanona

El Intermedio 6e (30 mg, 0,1 mmol) fue disuelto en DCM (0,6 mL) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y se añadió trietilamina (37 µL, 0,26 mmol) seguida por cloruro de ciclopentanecarbonilo (15 µL, 0,13 mmol). La agitación continuó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (5 mL) y la mezcla de reacción fue extraída con DCM (10 mL, 3x). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, y evaporada hasta quedar seca a presión reducida, dando 46 mg de producto en bruto. El producto en bruto fue purificado mediante cromatografía en columna rápida sobre sílice usando hexano:EtOAc 7:3 como eluyente, dando 35 mg del producto base (96% de rendimiento).

MS: [M+H]⁺ = 343,1

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros) δ 7,78 - 7,75 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,50 (t, 1H), 6,60 (d, 1H_{rotámero mayor}), 6,45 (d, 1H_{rotámero menor}), 4,28 (t, 1H_{rotámero mayor}), 4,13 (t, 1H_{rotámero menor}), 3,92 - 3,82 (m, 1H), 3,24 - 3,14 (m, 1H_{rotámero mayor}), 3,09 - 3,00 (m, 1H_{rotámero menor}), 2,99 - 2,87 (m, 1H), 2,29 - 2,11 (m, 2H), 1,93 - 1,77 (m, 2H), 1,73 - 1,52 (m, 6H).

Ejemplo 31

3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]oxazol-6-il-(oxan-4-il)metanona

El Intermedio 6e (30 mg, 0,1 mmol) fue disuelto en DCM (0,6 mL) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y se añadió trietilamina (37 µL, 0,26 mmol) seguida por cloruro de tetrahidro-2H-piran-4-carbonilo (19 mg, 0,13 mmol). La agitación continuó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (5 mL) y la mezcla de reacción fue extraída con DCM (10 mL, 3x). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, y evaporada hasta quedar seca a presión reducida, dando 65 mg de producto en bruto. El producto en bruto fue purificado mediante cromatografía en columna rápida sobre sílice usando un gradiente de DCM:EtOAc 8:2 a 6:4 como eluyente. Se obtuvieron 32 mg del compuesto base (84% de rendimiento).

MS: [M+H]⁺ = 359,1

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros) δ 7,78 - 7,75 (m, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,51 (t, 1H), 6,67 (d, 1H_{rotámero mayor}), 6,46 (d, 1H_{rotámero menor}), 4,29 (t, 1H_{rotámero mayor}), 4,13 (t, 1H_{rotámero menor}), 3,94 - 3,77 (m, 4H), 3,44 - 3,33 (m, 3H), 3,00 - 2,87 (m, 1H), 2,35 - 2,08 (m, 2H), 1,71 - 1,52 (m, 4H).

Ejemplo 32

3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(4-metilpiperazin-1-il)metanona

El Intermedio 6e (30 mg, 0,1 mmol) fue disuelto en DCM (0,6 mL) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y se añadió trietilamina (37 µL, 0,26 mmol) seguida por cloruro de 4-metil-1-piperazincarbonilo (17 µL, 0,13 mmol). La agitación continuó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (5 mL) y la mezcla de reacción fue extraída con DCM (10 mL, 3x). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄ y evaporada hasta quedar seca a presión reducida, dando 42 mg de producto en bruto. El producto en bruto fue purificado mediante cromatografía en columna rápida sobre sílice usando DCM:MeOH 19:1 como eluyente. Se obtuvieron 20 mg del producto base (51% de rendimiento).

MS: [M+H]⁺ = 373,3

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 2H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 6,52 (d, 1H), 4,12 (t, 1H), 3,59 (dd, 1H), 3,36 - 3,28 (m, 2H, la señal es parcialmente cubierta por agua), 3,28 - 3,19 (m, 2H), 3,16 - 3,07 (m, 1H), 2,36 - 2,24 (m, 4H), 2,23 - 2,16 (m, 4H), 2,15 - 2,05 (m, 1H).

Ejemplo 33

4-oxanil-3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxilato

El Intermedio 6e (30 mg, 0,11 mmol) fue disuelto en DCM (0,6 mL) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y se añadió trietilamina (21 µL, 15 mmol) seguida por cloroformato oxan-4-ílico (21 mg, 0,13 mmol). La agitación continuó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (5 mL) y la mezcla de reacción fue extraída con EtOAc (10 mL, 3x). La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y evaporada hasta quedar seca a presión reducida, dando 60 mg de producto en bruto. El producto en bruto fue purificado mediante cromatografía en columna rápida sobre sílice usando EtOAc:DCM 3:1 como eluyente. Después de una purificación rápida adicional, se obtuvieron 28 mg del compuesto base como un aceite espeso amarillo (70% de rendimiento).

MS: [2M+Na]⁺ = 771,3

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,75 (s, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 2H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 6,35 (t, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,87 - 3,63 (m, 3H), 3,50 (d, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,24 (s, 2H), 1,87 (s, 2H), 1,59 (s, 2H).
Ejemplo 34

3-metilbutil-3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxilato

El Intermedio 6e (30 mg, 0,11 mmol) fue disuelto en DCM (0,6 mL) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y se añadió trietilamina (21 µL, 0,15 mmol) seguida por cloroformato 3-metilbutílico (19 mg, 0,13 mmol). La agitación continuó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (5 mL) y la mezcla de reacción fue extraída con EtOAc (10 mL, 3x). La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, y evaporada hasta quedar seca a presión reducida, dando 53 mg de producto en bruto. El producto en bruto fue purificado mediante cromatografía en columna sobre sílice usando EtOAc:DCM 3:1 como eluyente. Se obtuvieron 34 mg del producto base como un aceite espeso amarillo (89% de rendimiento).

MS: [2M+Na]⁺ = 743,3

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,76 (s, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,55 - 7,46 (m, 1H), 6,37 - 6,23 (m, 1H), 4,24 - 4,14 (m, 1H), 4,16 - 4,05 (m, 2H), 3,77 - 3,61 (m, 1H), 3,12 - 2,97 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,79 - 1,58 (m, 1H), 1,49 (dt, 2H), 0,91 (d, 6H).
Ejemplo 35

3-(3-clorofeniletinil)-N-(pentan-3-il)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxamida

Intermedio 6e (40 mg, 0,14 mmol) fue disuelto en DCM (0,45 mL) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y se añadió trietilamina (54 µL, 0,038 mmol) seguida por 2-etilpropilisocyanato (18mg, 0,15 mmol). La agitación continuó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (5 mL) y la mezcla de reacción fue extraída con DCM (10 mL, 3x). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄ y evaporada hasta quedar seca a presión reducida, dando 57 mg de producto en bruto. El producto en bruto fue purificado mediante HPLC preparativa, dando 42 mg del producto base (78% de rendimiento).

MS: [M+H]⁺ = 360,0

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,75 (t, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,17 - 4,07 (m, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 1H), 3,50 - 3,41 (m, 1H), 3,03 - 2,92 (m, 1H), 2,24 - 2,13 (m, 2H), 1,52 - 1,31 (m, 4H), 0,83 (td, 6H).
Ejemplo 36

3-(3-clorofeniletinil)-N-(piridin-3-il)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxamida

El Intermedio 6e (40 mg, 0,14 mmol) fue disuelto en DCM (0,8 mL) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y se añadió trietilamina (47 µL, 0,33 mmol) seguida por piridina-3-isocianato (19 mg, 0,15 mmol). La agitación continuó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (5 mL) y la mezcla de reacción fue extraída con DCM (10 mL, 3x). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, y evaporada hasta quedar seca a presión reducida, dando 61 mg de producto en bruto. El producto en bruto fue purificado mediante cromatografía en columna rápida sobre sílice con un gradiente de hexano a Hex:EtOAc 1:1 como eluyente. Las fracciones recogidas combinadas fueron evaporadas hasta quedar secas y purificadas adicionalmente por TLC preparativa (Hex:EtOAc 6:4). Se obtuvieron 40 mg del compuesto base (77% de rendimiento).

MS: [M+H]⁺ = 367,2, [2M+Na]⁺ = 755,2

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 2H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 4,24 (t, 1H), 3,91 - 3,82 (m, 1H), 3,21 - 3,10 (m, 1H), 2,37 - 2,24 (m, 2H).

5 Ejemplo 37

3-(3-clorofeniletinil)-N-(2,2-dimetilpropil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxamida

10 El Intermedio 6e (30 mg, 0,1 mmol) fue disuelto en DCM (0,45 mL) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y se añadió trietilamina (32 µL, 0,24 mmol) seguida por isocianato 2,2-dimetilpropílico (12 mg, 0,1 mmol). La agitación continuó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (5 mL) y la mezcla de reacción fue extraída con DCM (10 mL, 3x). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄ y evaporada hasta quedar seca a presión reducida, dando 39 mg de producto en bruto. El producto en bruto fue purificado mediante HPLC preparativa, dando 23 mg del producto base (60%).

15 MS: [M+H]⁺ = 360,2

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,75 (t, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 6,53 - 6,45 (m, 2H), 4,16 - 4,09 (m, 1H), 3,71 - 3,64 (m, 1H), 3,07 - 2,96 (m, 2H), 2,78 (dd, 1H), 2,23 - 2,16 (m, 2H), 0,84 (s, 9H).
Ejemplo 38

3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metanona

20 El Intermedio 6e (50 mg, 0,18 mmol) fue suspendido en DCM (1 mL) a temperatura ambiente. Se añadió TEA (52 µL, 37 mmol) y la suspensión se volvió una solución amarilla transparente. Se añadió cloruro de 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonilo (28 mg, 18 mmol) como un sólido. La solución de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente fue eliminado al vacío. Los subproductos fueron eliminados disolviendo el producto en bruto en MeOH y precipitando con Et₂O. Después, los disolventes fueron eliminados al vacío y el residuo fue disuelto en 10 mL de EtOAc y lavado tres veces con KHSO₄ 1M para dar el producto deseado (34 mg, 53% de rendimiento).

25 MS:[M+H]⁺ = 369,1, [2M+H]⁺ = 759,2

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,77 (t, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,30 (t, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,80 (d, 3H), 3,06 (td, 1H), 2,36 - 2,10 (m, 5H).
Ejemplo 39

3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(tiazol-4-il)metanona

35 El Intermedio 6e (50 mg, 18 mmol) fue suspendido en DCM (1 mL) a temperatura ambiente. Se añadió TEA (52 µL, 0,37 mmol) y la suspensión se hizo una solución amarilla transparente. A continuación, se añadió cloruro de 1,3-tiazol-4-carbonilo (26 mg, 0,18 mmol) como un sólido. La solución de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente fue eliminado al vacío y el producto en bruto fue purificado usando cromatografía en columna rápida Hex:EtOAc 1:1, TLC_{Rf}=0,24). La trituración con Et₂O aumentó la pureza del producto del 91% al 93%. La etapa de purificación final se llevó a cabo mediante HPLC preparativa, que dio 11 mg del producto deseado (como sal formiato) con una pureza del 99,7% (17% de rendimiento).

40 MS : [M+H]⁺ = 358,1

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,30 - 9,16 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,61 (tt, 2H), 7,55 - 7,45 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,34 - 4,23 (d, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 2H).

Ejemplo 40

3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(4,4-difluorociclohexil)metanona

50 El Intermedio 6e (30 mg, 0,11 mmol) fue disuelto en DCM (0,6 mL) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y se añadió trietilamina (37 µL, 26 mmol) seguida por cloruro de 4,4-difluorociclohexano-1-carbonilo (23 mg, 0,13 mmol). La agitación continuó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (5mL) y la mezcla de reacción fue extraída con DCM (10 mL, 3x). La capa orgánica fue extraída con salmuera y evaporada hasta quedar seca a presión reducida. El producto en bruto fue purificado mediante cromatografía en columna rápida sobre sílice usando DCM:MeOH 95:5 como eluyente, dando 38,0 mg. El producto obtenido fue purificado adicionalmente mediante TLC preparativa, usando como eluyente AcOEt: hexano (1:1) y finalmente mediante HPLC preparativa, dando 17 mg del compuesto base (41% de rendimiento).

55 MS: [2M+Na]⁺=807,3

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,78 - 7,75 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 6,65 (d, 1H_{rotámetro mayor}), 6,45 (d, 1H_{rotámetro menor}), 4,36 - 4,27 (m, 1H_{rotámetro mayor}), 4,17 - 4,10 (m, 1H_{rotámetro menor}), 3,96 - 3,89 (m, 1H_{rotámetro menor}), 3,89 - 3,80 (m, 1H_{rotámetro mayor}), 2,95 (td, 1H), 2,88 - 2,79 (m, 1H), 2,31 - 2,20 (m, 2H), 2,18 - 2,00 (m, 2H), 1,98 - 1,75 (m, 4H), 1,69 - 1,52 (m, 2H).

5

Ejemplo 41

3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(1-metil-piperidin-4-il)metanona

El Intermedio 6e (30 mg, 0,11 mmol) fue disuelto en DCM (0,3 mL) en una atmósfera de argón. Se añadió DMF catalítica, luego ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico (30 mg, 0,21 mmol) y DIPEA (55 µL, 32 mmol). La agitación continuó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se añadió HATU (85 mg, 0,22 mmol) y la agitación continuó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió bicarbonato sódico saturado acuoso (5mL) y la mezcla de reacción fue extraída con DCM (10 mL, 3x). La capa orgánica fue evaporada hasta quedar seca a presión reducida. El producto en bruto fue purificado mediante cromatografía en columna rápida sobre sílice usando como eluyente DCM:MeOH 9:1, dando 20 mg del compuesto base sólido (51% de rendimiento).

15

MS: [M+H]⁺ = 372,3

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 6,64 (d, 1H_{rotámetro mayor}), 6,45 (d, 1H_{rotámetro menor}), 4,35 - 4,28 (m, 1H_{rotámetro mayor}), 4,18 - 4,11 (m, 1H_{rotámetro menor}), 3,96 - 3,80 (m, 1H), 3,27 - 3,00 (m, 3H), 3,00 - 2,89 (m, 1H), 2,84 - 2,71 (m, 1H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 2,21 - 2,08 (m, 1H), 1,92 - 1,58 (m, 4H), 1,21 - 1,11 (m, 1H). Señal del grupo CH₃ cubierta por DMSO-*d*₆.

20

Ejemplo 42

25 3-(3-clorofeniletinil)-N-(2-metoxietil)-N-metil-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxamida

cloruro 3-(3-clorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carbonilo (Intermedio 42a)

Se disolvió trifosgeno (18 mg, 0,06 mmol) en DCM seco (0,4 mL) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y se añadió piridina (14 µL, 0,18 mmol). Después de 5 minutos, se añadió lentamente el Intermedio 6e (50 mg, 0,18 mmol) disuelto en DCM seco. La mezcla de reacción fue calentada hasta la temperatura ambiente. La agitación continuó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción fue apagada con HCl 1M (0,35 mL), extraída 5x con DCM (10 mL), y lavada con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5mL). La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, concentrada y secada a presión reducida, dando 73 mg de producto en bruto. El producto en bruto fue purificado mediante cromatografía en columna rápida usando EtOAc:DCM 3:1 como eluyente. Se obtuvieron 35 mg de un aceite espeso amarillo. El producto fue usado inmediatamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

30

35

3-(3-clorofeniletinil)-N-(2-metoxietil)-N-metil-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxamida

El Intermedio 42a (35 mg, 11 mmol) fue disuelto en DCM (0,6 mL) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y se añadió trietilamina (32 µL, 0,23 mmol) seguida por (2-metoxietil)metilamina (25 µL, 0,23 mmol). La agitación continuó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (5 mL) y la mezcla de reacción fue extraída con DCM (10 mL, 3x). La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y evaporada hasta quedar seca a presión reducida, dando 53 mg de producto en bruto. El producto en bruto fue purificado mediante cromatografía en columna rápida sobre sílice usando EtOAc:DCM 3:1 como eluyente. Se obtuvieron 25 mg de aceite espeso amarillo (61% de rendimiento).

40

45

MS: [2M+Na]⁺ = 745,3

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,75 (t, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 6,52 (d, 1H), 4,12 (t, 1H), 3,61 - 3,39 (m, 4H), 3,31 - 3,27 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,18 - 3,05 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,25 - 2,01 (m, 2H).

50

Ejemplo 43

3-(3-fluorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-morfolin-4-il-metanona

55 *terc*-butil-(3-trimetilsililetinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxilato (Intermedio 20b, procedimiento alternativo)

Se enfrió una solución de 2,3-dihidropirrol-1-carboxilato *terc*-butílico (500 mg, 2,95 mmol) y 3-trimetilsililprop-2-inal oxima (459,06 mg, 3,25 mmol) en MTBE (15 mL) fue enfriada hasta 0-5°C mientras se agitaba. Se añadió gota a gota hipoclorito sódico (2,806 mL, 5,91 mmol) manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 20°C. La mezcla de reacción fue agitada a la misma temperatura durante 3 horas; después, fue apagada con la solución de

Na₂SO₃; las dos fases fueron separadas, la capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y evaporada al vacío hasta quedar seca. El residuo en bruto fue purificado mediante cromatografía rápida automatizada (Biotage SP1, cartucho de tipo SNAP25) usando un gradiente de éter de petróleo:EtOAc 95:5 a 7:3. Una purificación adicional mediante cromatografía rápida automatizada (Isolera Biotage) con un gradiente de éter de petróleo:EtOAc de 5:5 a 0:10 dio 250 mg del producto base. Rendimiento: 27%.

terc-butil-3-(3-fluorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxilato (Intermedio 43a)

El compuesto base fue sintetizado usando el procedimiento documentado anteriormente para el Intermedio 20c, pero sustituyendo la 2-bromo-6-metilpiridina con 1-fluoro-3-iodo-benceno. Después del tratamiento habitual de extracción, el residuo fue purificado por cromatografía rápida automatizada (Isolera Biotage; gradiente de éter de petróleo:EtOAc de 95:5 a 7:3), dando el compuesto base. Rendimiento: 76%.

MS: [M+H]⁺ = 331,65

3-(3-fluorofeniletinil)-4,5,6,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol (Intermedio 43b)

El compuesto base fue sintetizado usando el procedimiento documentado anteriormente para el Intermedio 6e, pero sustituyendo el Intermedio 6d con el Intermedio 43a. Después del tratamiento habitual de extracción el residuo fue usado para la etapa siguiente sin purificación adicional. Rendimiento: 95% (producto en bruto).

MS: [M+H]⁺ = 231,54

3-(3-fluorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-morfolin-4-il-metanona

A una solución del Intermedio 43b (50 mg, 0,21 mmol) en CH₂Cl₂ (6 mL) se añadió TEA (56 µL, 0,43 mmol) y luego, gota a gota, cloruro morfolino-4-carbonilo (38,1 µL, 0,32 mmol). La reacción fue calentada a 50°C durante 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción fue vertida en agua, la capa orgánica fue separada, secada sobre Na₂SO₄ y evaporada al vacío hasta quedar seca. El producto en bruto fue purificado por cromatografía rápida (Isolera® Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo:acetato etílico 8:2 a 2:8, dando el compuesto base como un sólido blanco (0,31 g, 41% de rendimiento).

MS: [M+H]⁺ = 344,54

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,45 - 7,58 (m, 3H) 7,34 - 7,43 (m, 1H) 6,54 (d, 1H) 4,10 - 4,19 (m, 1H) 3,51 - 3,69 (m, 5H) 3,30 - 3,38 (m, 2H) 3,19 - 3,28 (m, 2H) 3,12 (td, 1H) 2,05 - 2,25 (m, 2H)

Ejemplo 44

3-(3-fluorofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(pirrolidin-1-il)metanona

El compuesto base fue sintetizado usando el procedimiento documentado anteriormente para el Ejemplo 43, pero sustituyendo el cloruro de 4-pirrolidina carbonilo por el cloruro de morfolino-4-carbonilo. Después del tratamiento habitual de extracción el residuo fue purificado mediante cromatografía rápida (Isolera® Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo:acetato etílico 8:2 a 2:8, dando el compuesto base como un sólido blanco (0,20 g, 28% de rendimiento).

MS: [M+H]⁺ = 328,54

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,45 - 7,58 (m, 3H) 7,29 - 7,44 (m, 1H) 6,54 (d, 1H) 4,19 (dd, 1H) 3,68 (dd, 1H) 3,35 - 3,46 (m, 2H) 3,23 - 3,28 (m, 2H) 3,11 (td, 1H) 2,04 - 2,28 (m, 2H) 1,59 - 1,93 (m, 4H)

Ejemplo 45

3-feniletinil-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(morfolin-4-il)metanona

terc-butil-3-(2-feniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxilato (Intermedio 45a)

El compuesto base fue sintetizado usando el procedimiento documentado anteriormente para el Intermedio 20c, pero sustituyendo la 2-bromo-6-metilpiridina con yodobenceno. Después del tratamiento habitual de extracción el residuo fue purificado mediante cromatografía rápida automatizada (Isolera - Biotage; gradiente de éter de petróleo:EtOAc de 95:5 a 7:3), dando el compuesto base. Rendimiento: 59%.

MS: [M+H]⁺ = 313,51

3-(2-feniletinil)-4,5,6,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol (Intermedio 45b)

El compuesto base fue sintetizado usando el procedimiento documentado anteriormente para el Intermedio 6e, pero sustituyendo el Intermedio 6d con el Intermedio 45a. Después del tratamiento habitual de extracción, el residuo fue usado para la etapa siguiente sin purificación adicional. Rendimiento: 98% (producto en bruto).

5 MS: $[M+H]^+$ = 213,54

3-feniletinil-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(morfolin-4-il)metanona

El compuesto base fue sintetizado usando el procedimiento documentado anteriormente para el Ejemplo 43, pero sustituyendo el Intermedio 43b con el Intermedio 45b. Después del tratamiento habitual de extracción, el residuo fue purificado mediante cromatografía rápida (Isolera® Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo:acetato etílico 8:2 a 2:8, dando el compuesto base como un sólido blanco (0,23 g, 25% de rendimiento).

10

MS: $[M+H]^+$ = 326,55

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,59 - 7,66 (m, 2H) 7,43 - 7,56 (m, 3H) 6,53 (d, 1H) 4,13 (dd, 1H) 3,52 - 3,69 (m, 5H) 3,33 - 3,41 (m, 2H) 3,19 - 3,28 (m, 2H) 3,13 (td, 1H) 2,05 - 2,24 (m, 2H)

15

Ejemplo 46

3-(3-bromofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(pirrolidin-1-il)metanona

3-(3-bromofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-carboxilato terc-butílico (Intermedio 46a)

20

El compuesto base fue sintetizado usando el procedimiento documentado anteriormente para el Intermedio 20c, pero sustituyendo la 2-bromo-6-metilpiridina con 1-bromo-3-iodo-benceno. Después del tratamiento habitual de extracción, el residuo fue purificado mediante cromatografía rápida automatizada (Isolera - Biotage; gradiente de éter de petróleo:EtOAc de 9:1 a 6:4), dando el compuesto base. Rendimiento: 42%.

MS: $[M+H]^+$ = 392,66

25

3-(3-bromofeniletinil)-4,5,6,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol (Intermedio 46b)

El compuesto base fue sintetizado usando el procedimiento documentado anteriormente para el Intermedio 6e, pero sustituyendo el Intermedio 6d con el Intermedio 46a. Después del tratamiento habitual de extracción el residuo fue usado para la etapa siguiente sin purificación adicional. Rendimiento: 89% (producto en bruto).

30

MS: $[M+H]^+$ = 292,78

3-(3-bromofeniletinil)-3a,4,5,6a-tetrahidropirrol[3,2-d]isoxazol-6-il-(pirrolidin-1-il)metanona

El compuesto base fue sintetizado usando el procedimiento documentado anteriormente para el Ejemplo 43, pero sustituyendo el Intermedio 43b con el Intermedio 46b y 4-pirrolidina carbonilo por el cloruro de morfolino-4-carbonilo. Después del tratamiento habitual de extracción, el residuo fue purificado mediante cromatografía rápida (Isolera® Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo:acetato etílico 8:2 a 2:8, dando el compuesto base como un sólido blanco (0,20 g, 19% de rendimiento).

35

MS: $[M+H]^+$ = 389,71

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,87 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,39-7,48 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 4,07-4,18 (m, 1H), 3,60-3,72 (m, 1H), 3,34-3,44 (m, 2H), 3,31 (d, 2H), 3,11 (m, 1H), 2,03-2,30 (m, 2H), 1,64-1,94 (m, 4H)

40

Ensayo biológico

Se generaron líneas celulares transfectadas de forma estable usando vectores de expresión inducibles que codifican el receptor mGlu₅ humano usando el sistema de expresión regulado por tetraciclina (T-REx™ System, Invitrogen, Life Technologies). El marco abierto de lectura (ORF) del mGlu₅ humano, que incluye el codón de parada, fue clonado en el vector pcDNA4/TO/myc-His™ A, que contiene el TetO2. El sitio de inserción era el HindIII-PstI para los receptores mGlu₅. A continuación, los constructos obtenidos fueron transfectados a la línea celular T-REx CHO™ usando el protocolo FuGENE (Roche); la línea celular CHO T-REx™ expresa de forma estable el represor Tet (del plásmido pcDNA6/TR) bajo la selección de blastomicina, 10 µg/ml. Se obtuvieron clones estables seleccionándolos con 1 mg/ml de zeocina y manteniéndolos en un medio ULTRA CHO (LONZA) suplementado con FBS dializado, zeocina, blastomicina, a 37°C, en una atmósfera de un 5% de CO₂. La expresión de receptores h-mGlu₅ fue activada por desactivación del represor con 1 µg/ml de tetraciclina durante 18 horas antes de la experimentación de unión, mientras que la expresión de receptores h-mGlu₅ fue activada por desactivación del represor, respectivamente, con 3 ng/ml y 10 ng/ml de tetraciclina durante 18 horas antes de la experimentación con fluorescencia de calcio.

50

55

Ensayo de unión por radioligandos en mGluR₅ nativo y subtipos de receptores de mGluR₅

La afinidad en los subtipos del receptor mGluR₅ metabotrópico de glutamato transmembranal fue evaluada según los procedimientos de Anderson (Anderson y otros, J Pharmacol. Exp. Ther., (2002), Vol. 303(3), pp. 1044-51), con algunas modificaciones. Se obtuvo mGluR5 clonado resuspendiendo células CHO T-REx h-mGluR5 (50 µg/pocillo) en 20 mM de HEPES, 2 mM de MgCl₂, 2mM de CaCl₂, pH 7,4, que luego fueron incubadas en un volumen final de 1 ml durante 60 minutos a 25°C con 4 nM de [³H]MPEP en ausencia o presencia de fármacos competidores. La unión no específica fue determinada en presencia de 10 µM de MPEP. La incubación se detuvo por adición de tampón Tris frío con un pH de 7,4 y una filtración rápida a través de filtros Filtermat 1204-401 (Perkin Elmer) pretratados con polietilenimina al 0,2%. A continuación, los filtros fueron lavados con tampón frío y se hizo un recuento de la radiactividad retenida en los filtros por espectrometría de centelleo en líquido (Betaplate 1204 BS-Wallac).

Mediciones de fluorescencia de calcio

Se sembraron células en placas de 96 pocillos de paredes negras y fondo transparente a una densidad de 80000 células/pocillo, en RPMI (sin rojo de fenol, sin L-glutamina; Gibco LifeTechnologies, California) suplementado con un 10% de FBS dializado. Tras una incubación de 18 horas con tetraciclina, las células fueron cargadas con 2 mM de tinción fluorescente sensible a Ca²⁺ Fluo-4/AM (Molecular Probes) en una solución salina equilibrada de Hanks (HBSS, Gibco LifeTechnologies, California) con 20 µM de Hepes (Sigma) y 2,5mM de probenecid (Sigma) durante 1 hora a 37°C. Las células se lavaron tres veces con HBSS para eliminar la tinción extracelular. Las señales de fluorescencia fueron medidas usando el lector de microplacas de fluorescencia Flexstation III (Molecular Devices) con intervalos de muestreo de 1,5 segundos durante 60 segundos.

La potencia de los antagonistas fue determinada usando la CE₈₀ de quisqualato usado como agonista y la potenciación de la activación del mGlu₅ fue determinada usando la CE₂₀ del agonista (quisqualato o glutamato). Los compuestos se aplicaron 10 minutos antes de la aplicación del agonista. Para estudios de unión y de ensayos de calcio, los compuestos fueron disueltos en DMSO o agua desmineralizada según su solubilidad. Todas las dosis documentadas fueron las de las sales o las bases correspondientes.

Análisis estadístico

Las curvas de inhibición de los compuestos objeto de ensayo en los subtipos nativo y clonados mGluR₁ y mGluR₅ fueron determinadas por análisis de regresión no lineal usando el soporte lógico Prism 4.0 (Graphpad, San Diego, California). El programa estimó los valores de CI₅₀ y los coeficientes de pendiente pseudo Hill. Los valores para la constante de inhibición, K_i, fueron calculados según la ecuación $K_i = CI_{50}/(1 + [L]/K_d)$, en la que [L] es la concentración del radioligando y K_d es la constante de disociación en equilibrio del complejo radioligando-receptor (Cheng y otros, Biochem. Pharmacol. (1973), Vol. 22, pp. 3099-3108).

En la Tabla 3, a continuación, se muestran los datos seleccionados para algunos de los compuestos de interés preparados según la invención.

Tabla 3: Datos de pruebas biológicas

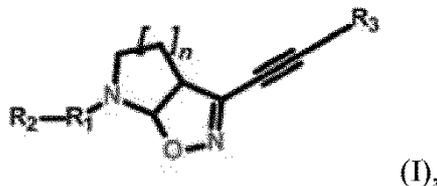
Ej.	h.c. mgluR ₅ CI ₅₀ _nM	h.c. mgluR ₅ calcio CI ₅₀ _nM	EC ₅₀ nM glutam.	Factor de incremento de glutam.	Factor de incremento de 1 µM glutam.	EC ₅₀ nM quisc.	Factor de incremento de quisc.	Factor de incremento de 1 µM quisc.
1	3,87	>1000				37,11	1,96	1,8
2	29,6	>1000					0	
3	81,5	54,76						
4	6,99							
5	707,9						0	
6	24,8		95,18	5,1	3,24	132,15	3,3	2,7
6a		4875,5			0,745			
6b			57,01	3,98	3,62			
7	59,2	211,8				0		
8	12,52	>1000						
9	15,02	>1000						
10	3,65	>1000				140,7	3,5	2,2
11	17	>1000						
12	10,6							
13	50,03	>1000				130,7	2,06	3,2
14	14,8	>1000						
15	21,97	21,1						
16	151,6							
17	>1000						1,27	

ES 2 721 286 T3

Ej.	h.c. mgluR ₅ Cl ₅₀ _nM	h.c. mgluR ₅ calcio Cl ₅₀ _nM	EC ₅₀ nM glutam.	Factor de incremento de glutam.	Factor de incremento de 1 µM glutam.	EC ₅₀ nM quisc.	Factor de incremento de quisc.	Factor de incremento de 1 µM quisc.
18	>1000							
19	239,4							
20	>1000						0	
21			0	0				
22			777	4,7	3,11			
23			144	2,49	4,73			
24			33,94	5,8	8,48			
25			0	0				
26			54,58	5,09	2,65			
27			96,86	5,11	4,08			
28			0	0				
29			0	0				
30			108,3	3,69	3,95			
31			300,8	5,29	2,14			
32			1100	2,92	1,92			
33								
34			541,9	3,31	5,6			
36			0	0				

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



o un enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que:

R₁ es un grupo CO opcionalmente sustituido por uno o más grupos o sustituyentes R₂;

R₂ está ausente o es un grupo heterocíclico C₁-C₉ mono o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo arilo C₆-C₁₄ mono, bi o tricíclico opcionalmente sustituido, o un grupo opcionalmente sustituido escogido entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquiltio, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino o N-alquil-N-alcoxi-amino;

R₃ es un grupo fenilo o piridilo opcionalmente sustituido, seleccionándose dichos sustituyentes opcionales de un grupo haluro o de un grupo alquilo C₁-C₁₀, y siendo n igual a 1.

2. El compuesto según la reivindicación 1 en el que los sustituyentes opcionales son seleccionados independientemente del grupo constituido por átomos halógenos y grupos alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxil, mercapto, nitro, ciano, oxo, haloalquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), alquiltio C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C₁-C₆, dialquilsulfamoilo (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆) y alquilcarbonil (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆), y de grupos de fórmulas -NR^{*}R^{*}, -C(=O)-NR^{*}R^{*}, -A, -O-A, -C(=O)-A, -(CH₂)_q-A, -NR^{**}-A, -C(=O)-NR^{**}-A, -NR^{**}C(=O)-A y -O-C(=O)-A en las que cada R^{*} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, fenilo o bencilo, R^{**} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, q es un entero de 1 a 6 y A representa un grupo fenilo o un grupo heterocíclico C₁-C₈ que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; un grupo cicloalquilo C₁-C₆; estando cada grupo A opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxil, ciano, nitro y alquilo C₁-C₆, preferentemente en el que los sustituyentes opcionales son seleccionados independientemente entre los grupos constituidos por átomos halógenos y grupos alquilo C₁-C₆.

3. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en el que R₂ es un grupo heterocíclico mono o bicíclico C₁-C₉ opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o un grupo opcionalmente sustituido escogido entre cicloalquilo, alcoxi, cicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino o N-alquil-N-alcoxi.

4. El compuesto según la reivindicación 3 en el que R₂ tiene la fórmula:



en la que R₄ es un grupo alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C₁-C₁₀ o un grupo heterocíclico C₁-C₁₀ que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N u O.

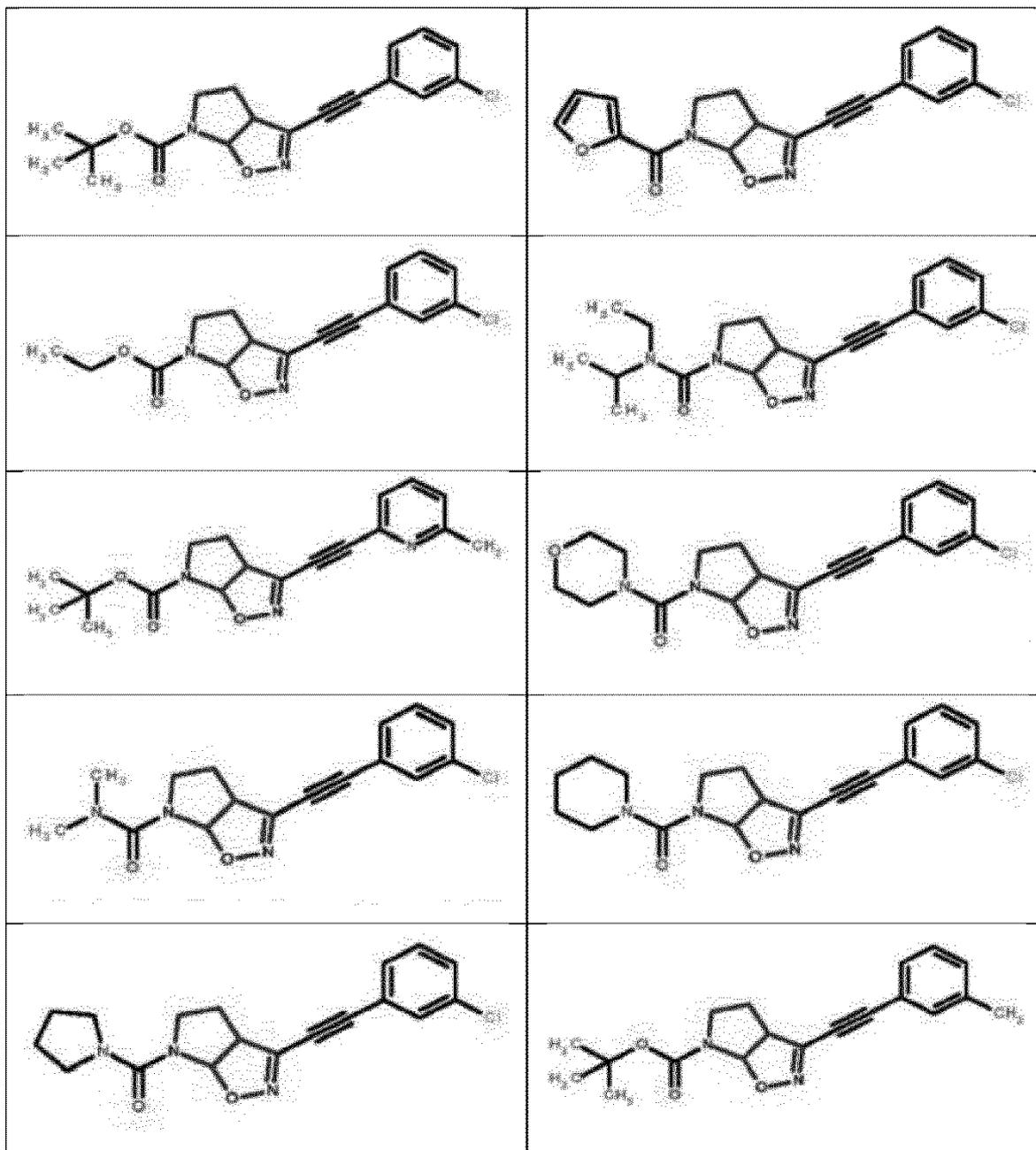
5. El compuesto según la reivindicación 3 en el que R₂ es un grupo homocíclico o grupo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, de cinco o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N u O.

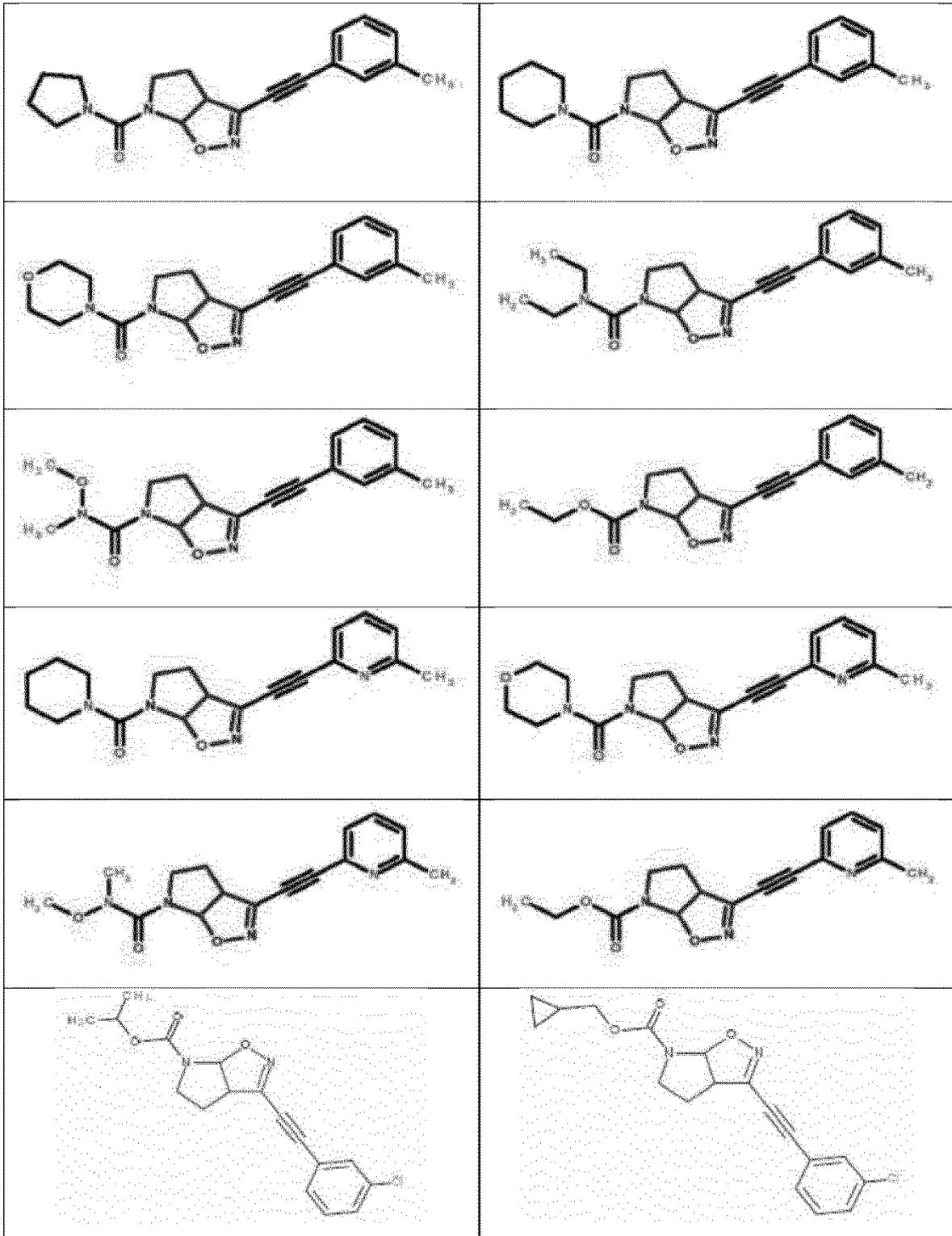
6. El compuesto según la reivindicación 3 en el que R₂ tiene la fórmula:

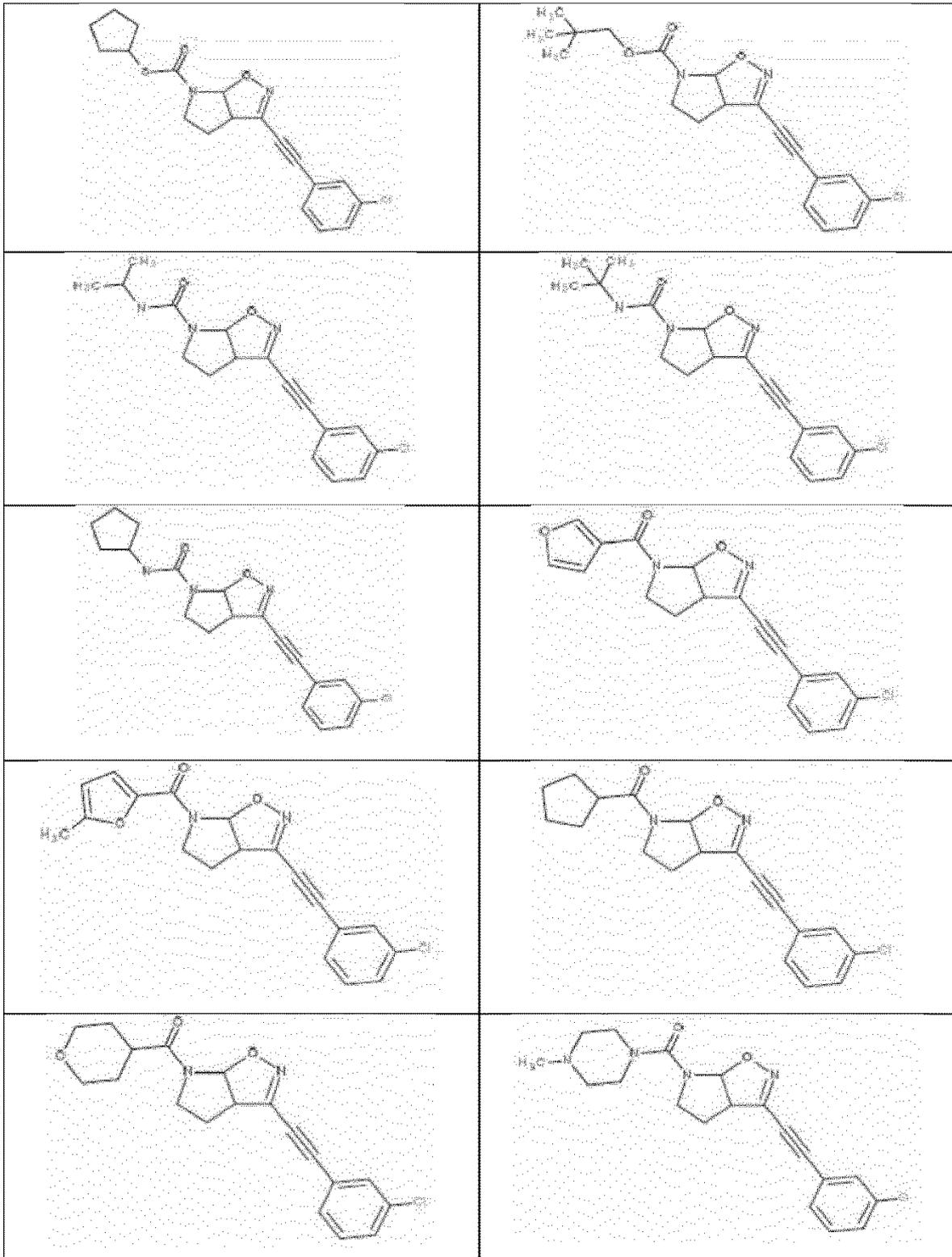


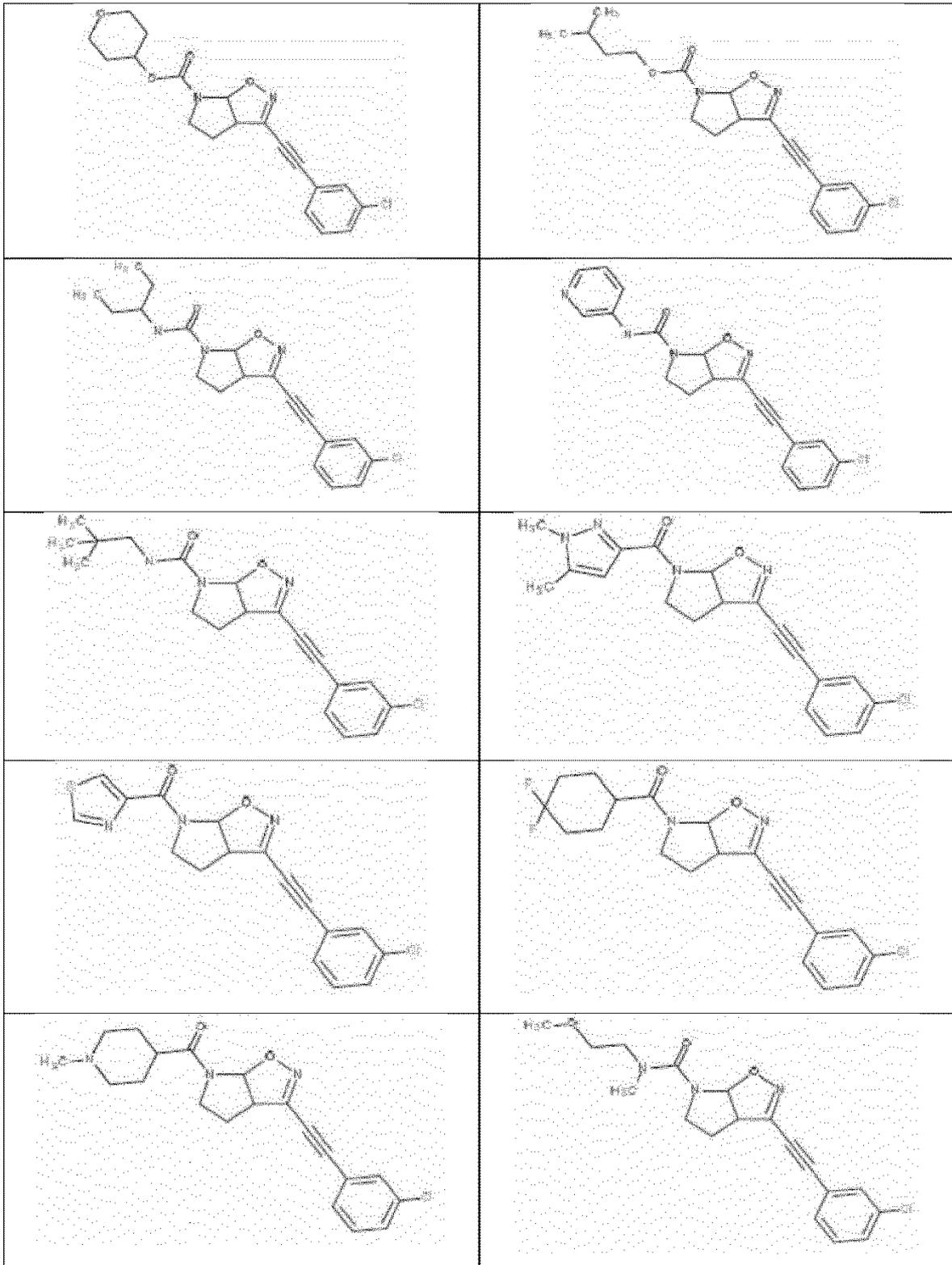
en el que R₅ es un grupo alquilo o alcoxi C₁-C₁₀ lineal o ramificado o hidrógeno; R₆ es un grupo alquilo o alcoxi C₁-C₁₀ lineal o ramificado, siendo R₅ y R₆ iguales o diferentes; o en el que R₅ y R₆, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros.

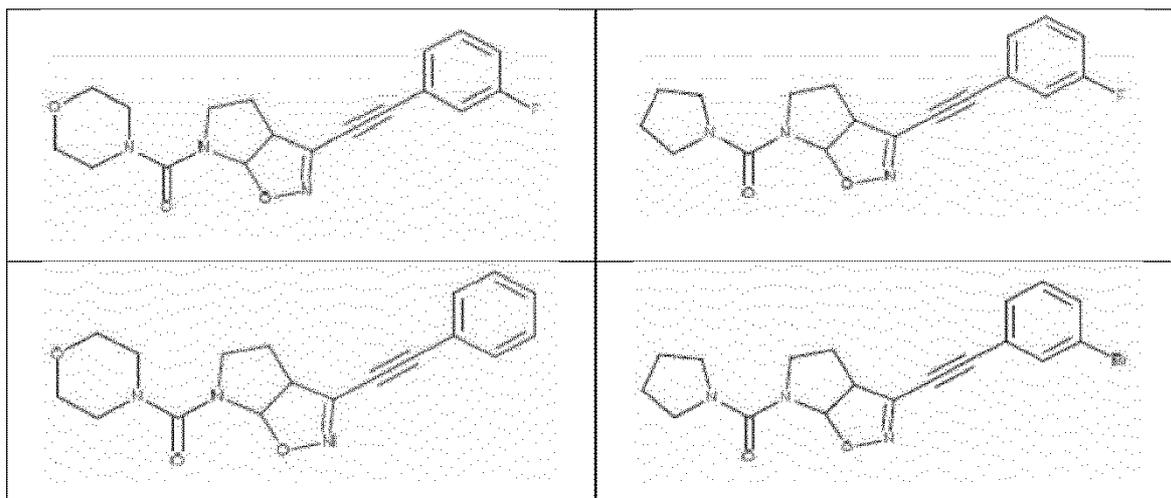
7. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado entre:



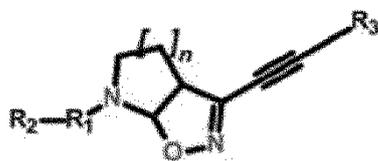








8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I,



(I),

o un enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que:

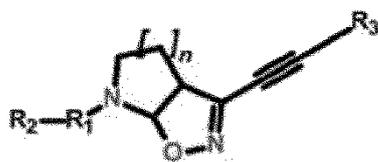
5 R₁ es un grupo CO opcionalmente sustituido por uno o más grupos o sustituyentes R₂;

R₂ está ausente o es un grupo heterocíclico C₁-C₉ mono o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo arilo C₆-C₁₄ mono, bi o tricíclico
 10 opcionalmente sustituido, o un grupo opcionalmente sustituido escogido entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, cicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alquiltio, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino o N-alquil-N-alcoxi-amino;

R₃ es un grupo fenilo o piridilo; y

n es 1.

15 9. Un compuesto de fórmula I,



(I),

o un enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usado en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno neurológico, un trastorno psicótico o un trastorno psiquiátrico asociado con disfunción de glutamato en un paciente necesitado de los mismos, en el que:

20 R₁ es un grupo CO opcionalmente sustituido por uno o más grupos o sustituyentes R₂;

R₂ está ausente o es un grupo heterocíclico C₁-C₉ mono o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo arilo C₆-C₁₄ mono, bi o tricíclico
 25 opcionalmente sustituido, o un grupo opcionalmente sustituido escogido entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, cicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alquiltio, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino o N-alquil-N-alcoxi-amino;

R₃ es un grupo fenilo o piridilo; y

n es 1.

- 5 10. Un compuesto para ser usado según la reivindicación 9 en el que el trastorno asociado con la disfunción de glutamato es esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico inducido por sustancias, deficiencias o pérdidas de aprendizaje y de memoria asociadas con la edad, demencia resultante de una apoplejía, déficits en la concentración, deficiencia cognitiva leve, disfunción cognitiva en la enfermedad de Alzheimer, disfunción cognitiva de la esquizofrenia, declive cognitivo, demencia, deterioro cognitivo, síndrome X frágil, síndrome de Rett, síndrome de Phelan-McDermid o esclerosis tuberosa.
11. El compuesto para ser usado según la reivindicación 10 en el que el trastorno es síndrome X frágil, síndrome de Rett, síndrome de Phelan-McDermid o esclerosis tuberosa.