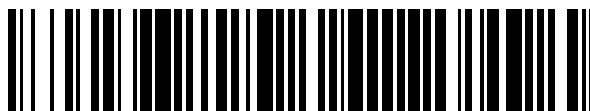


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 791 327**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/52** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61K 31/403** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.09.2015 PCT/US2015/051694**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2016 WO16049165**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2015 E 15844057 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 3197868**

54 Título: **Moduladores alostéricos negativos de N-alquilaril-5-oxiaril-octahidro-ciclopenta[c]pirrol de NR2B**

30 Prioridad:

**26.09.2014 US 201462056284 P**

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

**03.11.2020**

73 Titular/es:

**CADENT THERAPEUTICS, INC. (100.0%)  
60 Hamilton Street  
Cambridge, MA 02139, US**

72 Inventor/es:

**ANDERSON, DAVID R.;  
VOLKMANN, ROBERT A. y  
MENNITI, FRANK S.**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 791 327 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

Moduladores alostéricos negativos de N-alquilaril-5-oxiaril-octahidro-ciclopenta[c]pirrol de NR2B

## 5 Campo de la invención

La presente divulgación se refiere a compuestos que modulan de manera selectiva la actividad de los receptores NR1/NR2B.

## 10 Antecedentes de la invención

El receptor NMDA es posiblemente un importante mecanismo de señalización en el cerebro humano. El cerebro procesa una compleja serie de información para permitir que los seres humanos funcionen, almacenando información del pasado y analizando esta información en el contexto del presente para responder y planificar para el futuro. Estos cálculos increíblemente complejos están mediados a nivel molecular por el ajuste continuo de la fuerza de las sinapsis, los nodos para la comunicación entre las células nerviosas (estimados en unos 60 billones en el cerebro humano).

15

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el cerebro, utilizado en el 80 % de estas sinapsis. Los receptores NMDA son una de las tres clases que median la transmisión sináptica usando glutamato. Los receptores NMDA desempeñan un papel crítico en la regulación de la fuerza de las sinapsis, es decir, en la regulación de la plasticidad sináptica. Por lo tanto, el receptor NMDA se encuentra en el núcleo molecular de la función cerebral, y en particular las funciones cognitivas del aprendizaje y la memoria. Estos hechos subyacen a la tremenda utilidad terapéutica de modular la función del receptor de NMDA con nuevos fármacos para tratar una amplia gama de enfermedades neuropsiquiátricas y disfunción cognitiva.

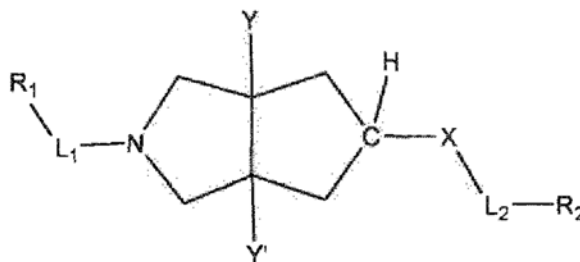
20

La base molecular de la función del receptor de NMDA se comprende cada vez mejor. El receptor NMDA está compuesto por cuatro subunidades de proteínas, dos subunidades NR1 y dos subunidades NR2. Una subunidad NR1 procedente de un solo gen se expresa de forma ubicua por todo el cerebro y es común a todos los receptores de NMDA. Sin embargo, las cuatro subunidades NR2 diferentes, NR2A-D, se obtienen de genes separados que se expresan diferencialmente en diferentes regiones del cerebro y por poblaciones distintas de neuronas dentro de una región particular. Además, las neuronas individuales pueden expresar más de una subunidad NR2 y los receptores NMDA individuales expresados por dichas neuronas pueden contener dos de las mismas subunidades NR2 (por ejemplo, 2 subunidades NR2B) o dos subunidades diferentes (una subunidad NR2A y una subunidad NR2B). Por lo tanto, un fármaco que modula selectivamente la actividad de una subunidad NR2 puede hacerlo en los receptores que expresan dos de las subunidades dirigidas, o solo una de las subunidades dirigidas. Anteriormente, los 5-bencil-octahidroindoles y las 6-bencil-decahidroquinolinas sustituidas en la posición 1 se han descrito como antagonistas eficaces de NMDA NR2B útiles para el tratamiento del dolor (documento WO 01/32171). Sin embargo, permanece la necesidad de nuevos tratamientos para enfermedades relacionadas con el receptor NR1/NR2B.

25

## 40 Sumario de la invención

En un aspecto, se describen compuestos de fórmula I:



(I)

45 y sales, solvatos, hidratos, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos en donde:

L<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado sustituido con OH,  
 cada R<sub>10</sub> y R<sub>10</sub>' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en OH, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, OPO<sub>3</sub><sup>2-</sup>M<sub>2</sub>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OC(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y OC(O)O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> donde M es un catión metálico monovalente; y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub> sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en OH y O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> con la condición de que no más de un oxígeno está unido a cualquier carbono; o R<sub>10</sub> y R<sub>10</sub>', junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclo;

50

R<sub>1</sub> es heteroarilo, arilo o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub>, cualquiera de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en OH, CN, halógeno, -alquilarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O-alquilarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, O-R<sub>10</sub>, OPO<sub>3</sub><sup>-2</sup>M<sub>2</sub>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, SH, S-R<sub>10</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>10</sub>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, N(R<sub>10</sub>)(R<sub>10'</sub>) y NHCOR<sub>10</sub> donde M es un catión metálico monovalente;

5 Y e Y' son independientemente H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

X se selecciona entre O, S, -S(O)- y -S(O)<sub>2</sub>-;

10 L<sub>2</sub> es un enlace;

R<sub>2</sub> es fenilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, OH, OR<sub>10</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>10</sub>, N(R<sub>10</sub>)(R<sub>10'</sub>), SH, SR<sub>10</sub>, SOR<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>N(R<sub>10</sub>)(R<sub>10'</sub>), CONH<sub>2</sub>, CONR<sub>10</sub> y CON(R<sub>10</sub>)(R<sub>10'</sub>);

15 donde arilo es un grupo hidrocarburo aromático, cíclico, con 1 o 2 anillos aromáticos y donde heteroarilo es un radical aromático, monocíclico, bicíclico o policíclico, de 5 a 10 átomos en el anillo y que contiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O o S, siendo C el resto de átomos en el anillo.

20 La presente divulgación además se refiere a compuestos que modulan selectivamente la actividad de los receptores NMDA que contienen una subunidad NR2B, que abarca receptores que contienen dos subunidades NR2B o una subunidad NR2B en combinación con otra subunidad NR2 (es decir, receptores NR2A/NR2B, NR2B/NR2C o NR2B/NR2D). Dichos compuestos pueden disminuir la actividad de los receptores NMDA que contienen NR2B. La presente invención también se refiere a los usos terapéuticos de dichos compuestos. También se describen formulaciones farmacéuticas, que comprenden al menos uno de los compuestos divulgados.

25 También se describen en el presente documento compuestos de fórmula I para su uso en el tratamiento de una enfermedad en un paciente que lo necesita. Dichas enfermedades incluyen, sin limitación, disfunción neurológica tal como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple y trastornos convulsivos; trastornos emocionales; depresión; desorden bipolar; desorden obsesivo compulsivo y otros trastornos de ansiedad.

30 Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse para tratar a individuos que experimentan disfunción causada por un desarrollo anormal del cerebro, incluyendo, pero sin limitación, aquellos que padecen autismo y trastornos del espectro autista, síndrome de X frágil, síndrome de Rett, síndrome de Angelman, esclerosis tuberosa, síndrome de Down y otras formas más de retraso mental.

35 La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto divulgado y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son útiles para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno. La invención incluye un compuesto divulgado proporcionado en forma de un estereoisómero, sal, hidrato farmacéuticamente aceptable, del mismo.

#### Descripción detallada de la invención

45 Los detalles de la invención se exponen en la siguiente descripción adjunta. Aunque en la práctica o el ensayo de la presente invención se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en el presente documento, a continuación se describen métodos y materiales ilustrativos. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones. En la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular incluyen también las referencias en plural, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la cual pertenece la presente invención. Todas las patentes y publicaciones citadas en esta memoria descriptiva se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

#### Definiciones

55 Los artículos "un" y "una" se usan en la presente divulgación para hacer referencia a uno o más de uno (es decir, a al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

60 El término "y/o" se usa en la presente divulgación para significar "y" u "o", a menos que se indique lo contrario.

65 A menos que se defina específicamente lo contrario, el término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos, cíclicos, que tienen de 1 a 2 anillos aromáticos, incluyendo grupos monocíclico o bicíclicos, tales como fenilo, bifenilo o naftilo. Cuando contienen dos anillos aromáticos (bicíclicos, etc.), los anillos aromáticos del grupo arilo pueden estar unidos en un solo punto (por ejemplo, bifenilo) o estar condensados (por ejemplo, naftilo). El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, en cualquier punto de

- unión. Los sustituyentes a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, -H, -halógeno, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -Oalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -Oalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -OC(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(O)Oalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -S(O)NHalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y S(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>. Los propios sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos.
- 5 Asimismo, cuando contienen dos anillos condensados, los grupos arilo definidos en el presente documento pueden tener un anillo insaturado o parcialmente saturado condensado con un anillo totalmente saturado. Los sistemas de anillo a modo de ejemplo de estos grupos arilo incluyen indanilo, indenilo, tetrahidronaftalenilo y tetrahidrobenczoanulenilo.
- 10 A menos que se defina específicamente lo contrario, "heteroarilo" significa un radical aromático, monocíclico, monovalente, de 5 a 10 átomos en el anillo o un radical aromático policíclico, que contiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O o S, siendo C el resto de los átomos en el anillo. Heteroarilo, según se define en el presente documento, también significa un grupo heteroaromático bicíclico en el que el heteroátomo se selecciona entre N, O o S. El radical aromático está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes
- 15 descritos en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazinilo, indolilo, tiofen-2-ilo, quinolilo, benzopiranilo, tiazolilo y derivados de los mismos. Asimismo, cuando contienen dos anillos condensados, los grupos arilo definidos en el presente documento pueden tener un anillo insaturado o parcialmente saturado condensado con un anillo totalmente saturado. Los sistemas de anillo a modo de ejemplo de estos grupos heteroarilo incluyen indolinilo, indolinonilo, dihidrobenzotiofenilo,
- 20 dihidrobenzofurano, cromanilo, tiocromanilo, tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzotiazina y dihidrobenzoxanilo.
- "Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-3 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo e isopropilo.
- 25 "Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-5 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, isopentilo y neopentilo.
- Alquilo es generalmente alquilo inferior o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Los ejemplos de un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, isopentilo, neopentilo e isohexilo.
- 30 Halógeno o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.
- 35 "Alquilenilo" tal como se define en el presente documento se refiere a grupos de fórmula general -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- donde n es un número entero de 1 a 6. Los ejemplos adecuados de grupos alquilenilo incluyen metilenilo, etilenilo y propilenilo.
- "Alqueno" se refiere a un hidrocarburo insaturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene 2-12 átomos de carbono. El grupo "alqueno" contiene al menos un doble enlace en la cadena. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, iso-butenilo, pentenilo o hexenilo.
- 40 "Alquino" se refiere a un hidrocarburo insaturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene 2-12 átomos de carbono. El grupo "alquino" contiene al menos un triple enlace en la cadena. Los ejemplos de grupos alquino incluyen etinilo, propargilo, n-butinilo, iso-butinilo, pentinilo o hexinilo.
- 45 El término "haloalquilo" se refiere a cadenas de hidrocarburo saturado, lineales o ramificadas, que contienen 1-5 átomos de carbono, en las que están sustituidos al menos uno de los carbonos con grupos halógeno tales como flúor, cloro, bromo, yodo. Los ejemplos de grupos haloalquilo, según se definen en el presente documento, incluyen, sin limitación, trifluorometilo, tribromometilo y 1,1,1-trifluoroetilo.
- 50 El término "hidroxialquilo" se refiere a cadenas de hidrocarburo saturado, lineales o ramificadas, que contienen 1-5 átomos de carbono que están sustituidos al menos uno de los carbonos con el grupo hidroxilo.
- El término "-alquilarilo" se refiere a grupos arilo conectados a un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> adyacente, en los que la unión está situada en el extremo alquilo. Por consiguiente, grupos tales como bencilo, feniletilo o mesitilenilo constituyen representantes a modo de ejemplo del alquilarilo de la presente invención.
- 55 "Cicloalquilo" significa anillos de carbono saturados, monocíclicos, que contienen 3-18 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin limitaciones, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo, ciclooctanilo, norboranilo, norborenilo, biciclo[2.2.2]octanilo o biciclo[2.2.2]octenilo.
- 60 "Heterociclilo" o "heterocicloalquilo" o "heterociclo" son anillos monocíclicos que contienen carbono y heteroátomos tomados de oxígeno, nitrógeno o azufre y en los que no existen electrones π deslocalizados (aromaticidad) compartidos entre el carbono o los heteroátomos del anillo; los anillos heterociclilo incluyen, pero sin limitación, oxetanilo, azetadinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahidropiranilo, dioxalinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-óxido de tiomorfolinilo, S-dióxido de

tiomorfolinilo, piperazinilo, azepinilo, oxepinilo, diazepinilo, tropanilo y homotropinilo.

"Espirociclo" significa sistemas de anillos bicíclicos con ambos anillos conectados mediante un único átomo. El anillo puede ser diferente en tamaño y naturaleza o idéntico en tamaño y naturaleza. Los ejemplos incluyen espiropentano, espirohexano, espiroheptano, espirooctano, espirononano o espirodecano.

La divulgación también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto desvelado y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las "sales farmacéuticamente aceptables" representativas incluyen, por ejemplo, sales solubles en agua e insolubles en agua, tales como las sales acetato, amonato (4,4-diaminoestilben-2,2-disulfonato), bencenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulariato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fiunarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, magnesio, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meten-bis-2-hidroxi-3-naftoato, embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietyoduro y valerato.

La expresión "catión metálico monovalente" se refiere a elementos atómicos que están cargados positivamente (átomos que tienen más protones que electrones debido a que han perdido electrones). Los ejemplos de cationes metálicos incluyen, sin limitación, metal monovalente y metaloides de la tabla periódica. Estos cationes metálicos incluyen metales alcalinos monovalentes como Li, K, Na, Rb o Cs, metales de transición monovalentes como Cu, Au o Ag.

El término "estereoisómeros" se refiere al conjunto de compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos y comparten la misma conectividad de enlace entre esos átomos, pero se diferencian en la estructura tridimensional. El término "estereoisómero" se refiere a cualquier miembro de este conjunto de compuestos.

El término "diastereómeros" se refiere al conjunto de estereoisómeros que no pueden superponerse mediante rotación en torno a enlaces individuales. Por ejemplo, los dobles enlaces cis y trans, la sustitución endo y exo en sistemas de anillos bicíclicos y los compuestos que contienen múltiples centros estereogénicos con diferentes configuraciones relativas se considera que son diastereómeros. El término "diastereómero" se refiere a cualquier miembro de este conjunto de compuestos. En algunos ejemplos presentados, la ruta sintética puede producir un único diastereómero o una mezcla de diastereómeros. En algunos casos estos diastereómeros se separaron y en otros casos se usa una unión ondulada para indicar el elemento estructural donde la configuración es variable.

El término "enantiómeros" se refiere a un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. El término "enantiómero" se refiere a un solo miembro de este par de estereoisómeros. El término "racémico" se refiere a una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros.

El término "tautómeros" se refiere a un conjunto de compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos, pero se diferencian en la conectividad de enlaces y están en equilibrio unos con otros. Un "tautómero" es un miembro individual de este conjunto de compuestos. Normalmente se representa un único tautómero, pero se entiende que esta única estructura está destinada a representar todos los tautómeros posibles que puedan existir. Los ejemplos incluyen tautomerismo enol-cetona. Cuando se representa una cetona, se entiende que tanto la forma enol como la cetona son parte de la invención.

Un "sujeto" es un mamífero, por ejemplo, un ser humano, ratón, rata, cobaya, perro, gato, caballo, vaca, cerdo o primate no humano, tal como un mono, chimpancé, babuino o rhesus.

Una "cantidad eficaz", cuando se usa en relación con un compuesto, es una cantidad eficaz para tratar o prevenir una enfermedad en un sujeto tal como se describe en el presente documento.

El término "portador", como se usa en la presente divulgación, abarca portadores, excipientes y diluyentes y significa un material, composición o vehículo, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación, involucrados en la carga o el transporte del agente farmacéutico de un órgano o parte del cuerpo, a otro órgano o parte del cuerpo de un sujeto.

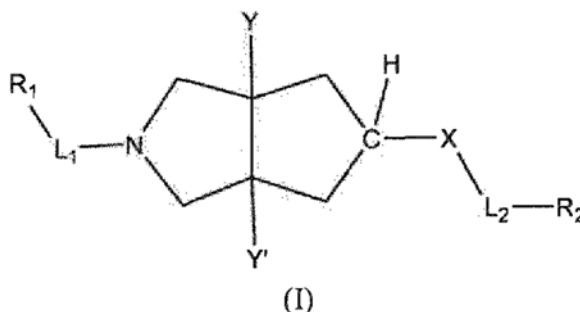
El término "tratar" con respecto a un sujeto, se refiere a mejorar al menos un síntoma del trastorno del sujeto. "Tratar" incluye curar, mejorar o al menos aliviar parcialmente el trastorno.

El término "trastorno" se usa en la presente divulgación para significar, y se usa de manera indistinta con, los términos enfermedad, dolencia o afección, a menos que se indique de otro modo.

Los términos "administrar", "que administra" o "administración", tal como se usa en esta divulgación, se refiere a la

administración directa de un compuesto divulgado o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto divulgado o una composición a un sujeto, o la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o composición al sujeto, que puede formar una cantidad equivalente de compuesto activo dentro del cuerpo de sujeto.

5 Un aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula I:



10 y estereoisómeros, tautómeros, hidratos, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, X, Y e Y' se describen anteriormente.

15 En una realización de los compuestos de fórmula I, R<sub>1</sub> es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en OH, halógeno, OR<sub>10</sub>, SH, SR<sub>10</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>10</sub> y NHCOR<sub>10</sub>.

En otra realización, R<sub>1</sub> es arilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en OH, OR<sub>10</sub>, SH, SR<sub>10</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>10</sub> y NHCOR<sub>10</sub>.

20 En otra realización de los compuestos de fórmula I, Y e Y' son hidrógeno.

En otra realización de los compuestos de fórmula I, Y e Y' son halógeno. En otras realizaciones de los compuestos de fórmula I, Y e Y' son flúor.

L<sub>2</sub> es un enlace.

25 En otra realización más de los compuestos de fórmula I, R<sub>2</sub> es fenilo sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos, OH, OR<sub>10</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>10</sub>, N(R<sub>10</sub>)(R<sub>10'</sub>), SH, SR<sub>10</sub>, SOR<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>N(R<sub>10</sub>)(R<sub>10'</sub>), CONH<sub>2</sub>, CONR<sub>10</sub>, CON(R<sub>10</sub>)(R<sub>10'</sub>).

30 En otra realización, R<sub>2</sub> es fenilo sustituido con uno o más halógenos.

En otra realización de los compuestos de fórmula I, L<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ramificado sustituido con OH.

35 En otra realización de los compuestos de fórmula I, L<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal sustituido con OH.

Otras realizaciones de la invención se refieren a compuestos de fórmula I en la que L<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado sustituido con OH.

40 En aun otras realizaciones, la invención describe compuestos de fórmula I en la que X es O.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula I, X es S.

En otras realizaciones, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R<sub>1</sub> es arilo o heteroarilo, los cuales están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en OH y halógeno.

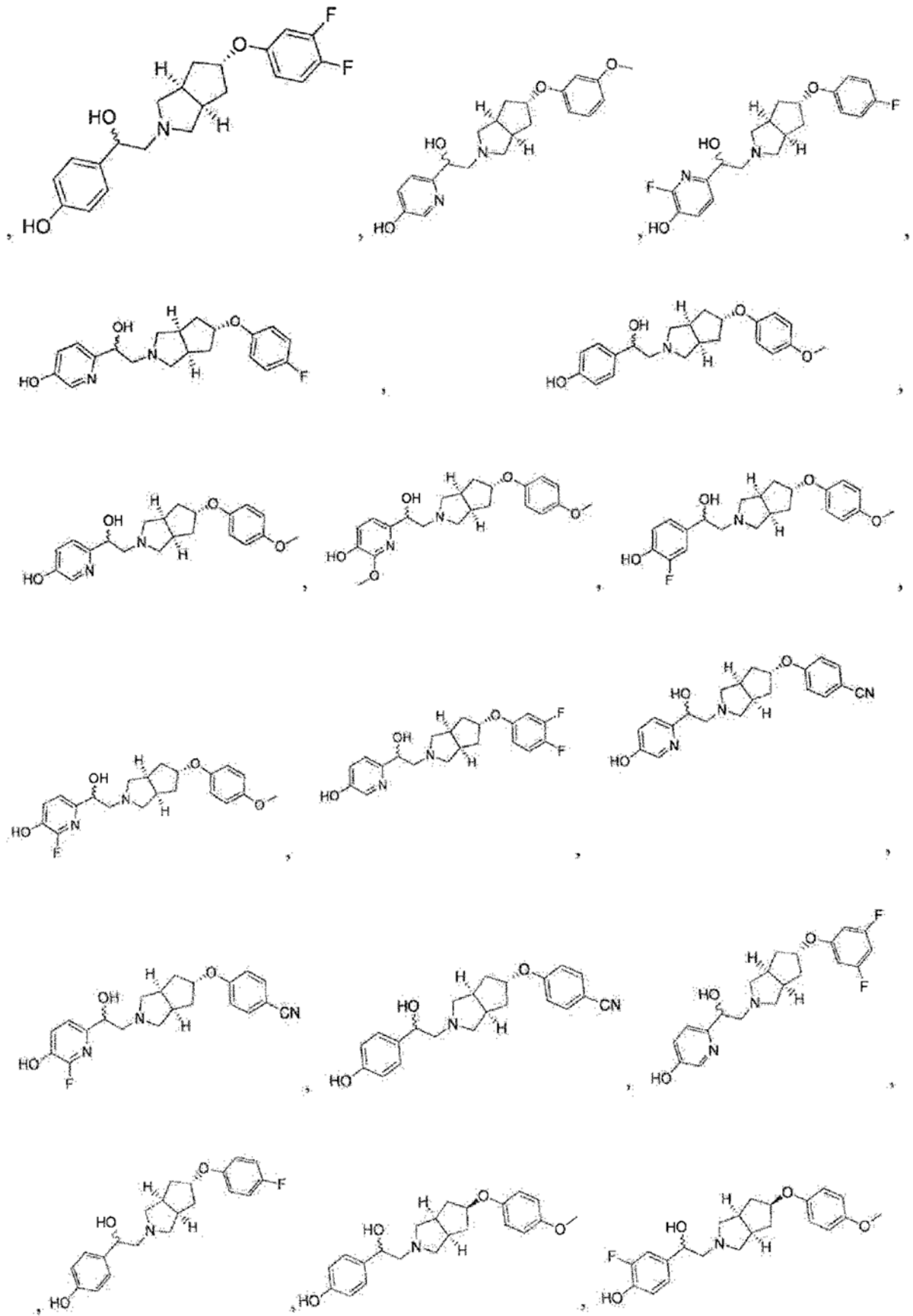
45 En otras realizaciones de los compuestos de fórmula I, R<sub>1</sub> es fenilo sustituido con OH y halógeno.

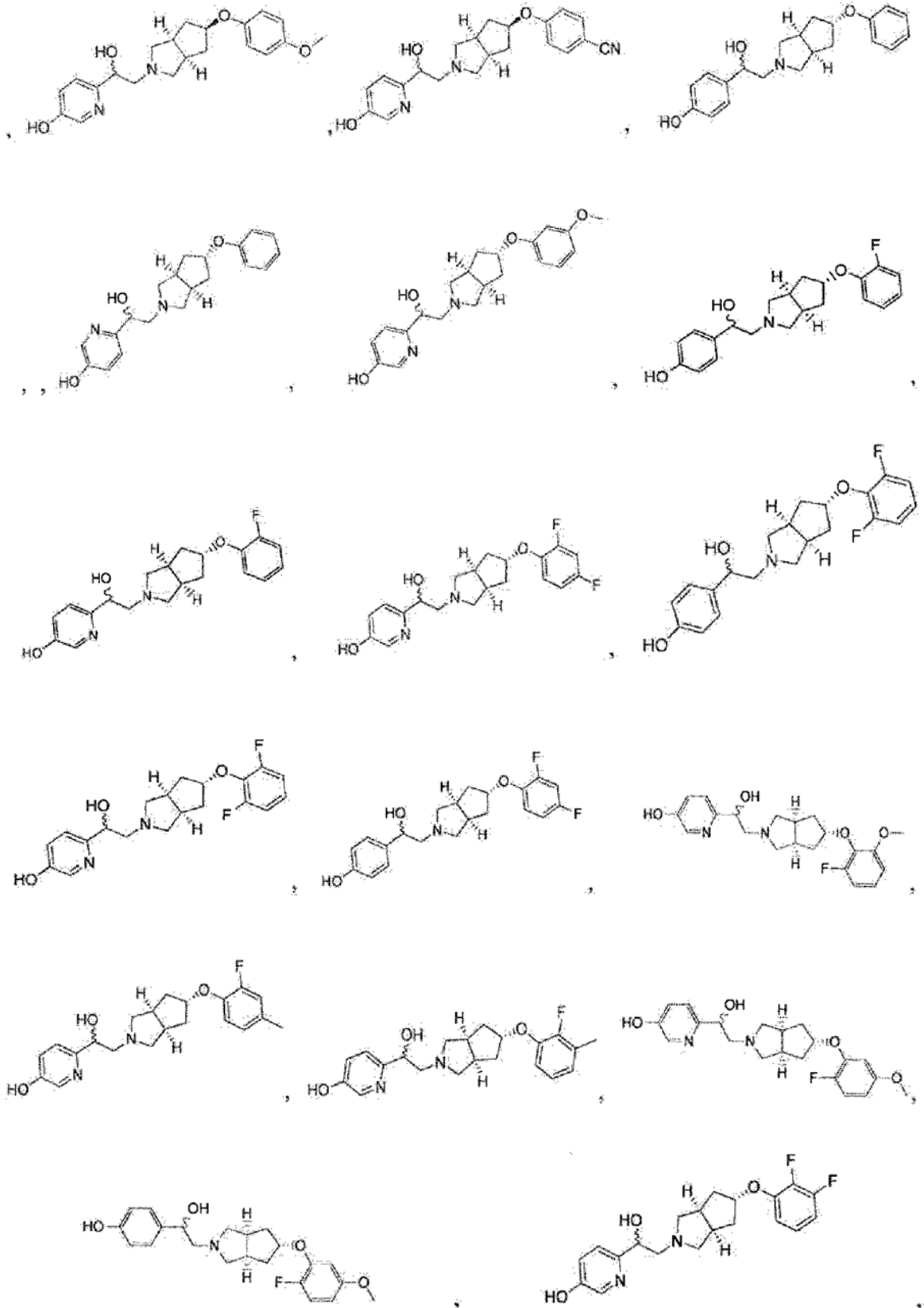
En otra realización más de los compuestos de fórmula I, R<sub>1</sub> es un heteroarilo bicíclico sustituido con OH y halógeno.

50 En algunas realizaciones, la presente divulgación incluye más bien compuestos de fórmula I en los que cualquier átomo de hidrógeno se puede sustituir con un átomo de deuterio.

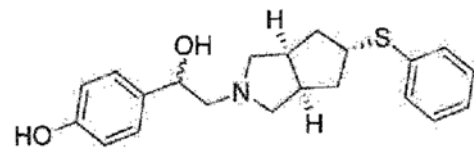
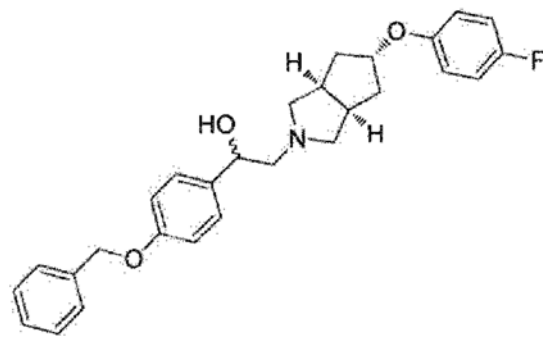
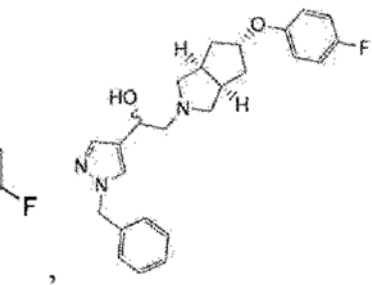
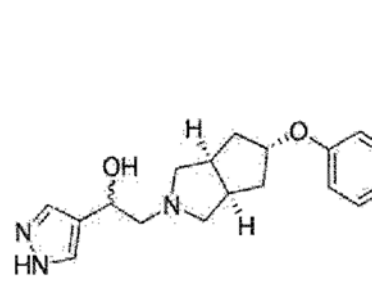
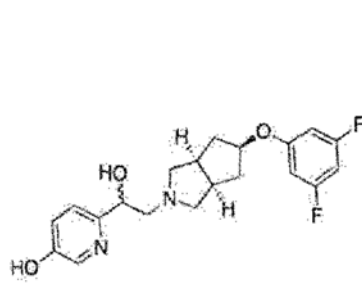
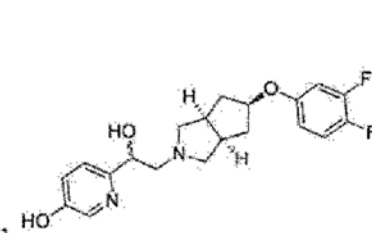
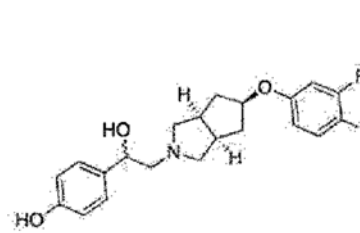
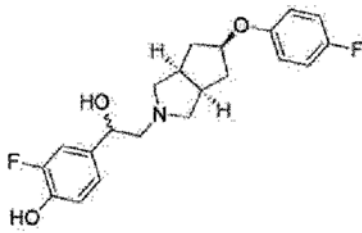
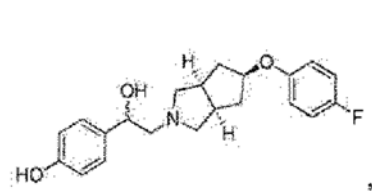
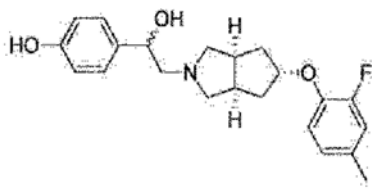
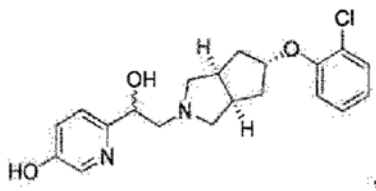
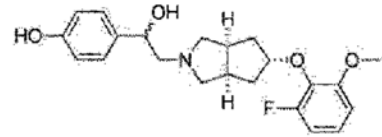
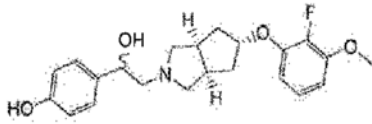
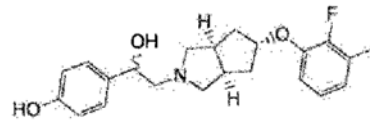
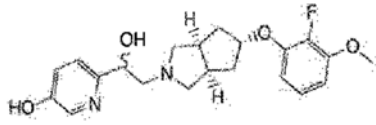
En otras realizaciones, también se describen tautómeros de los compuestos de fórmula I.

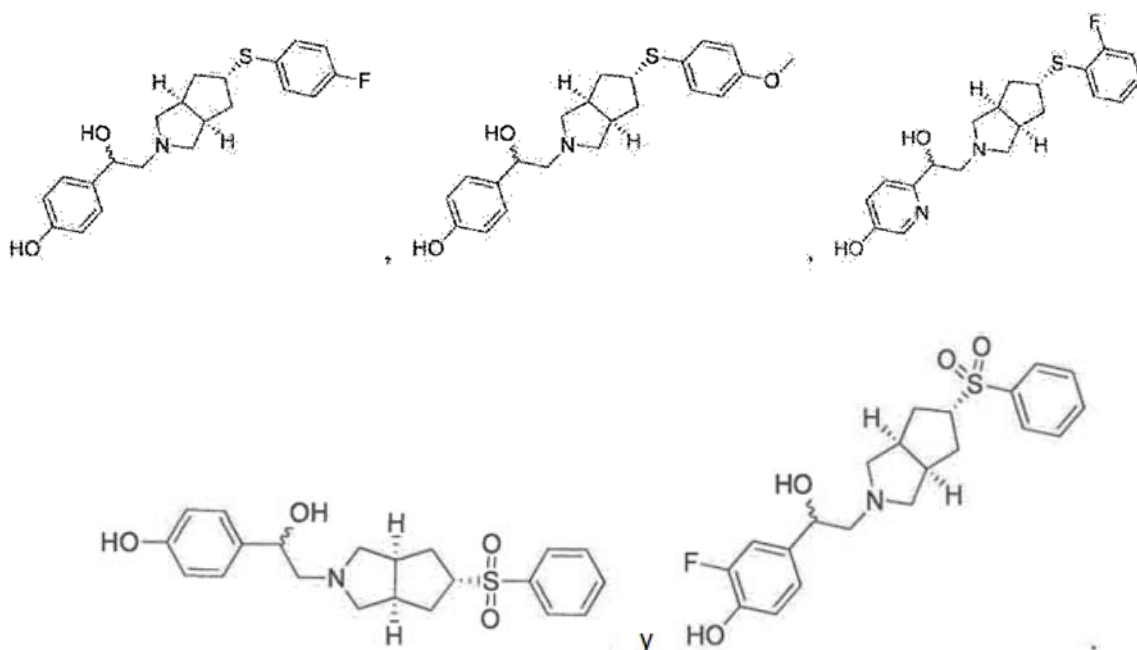
55 En otra realización, los compuestos ilustrativos de fórmula I incluyen:











5 En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula I son enantiómeros. En algunas realizaciones los compuestos son el enantiómero (*R*). En otras realizaciones los compuestos también pueden ser el enantiómero (*S*). En otras realizaciones más, los compuestos de fórmula I pueden ser enantiómeros (+) o (-).

10 Otra realización de la presente invención es *rac*-4-(1-hidroxi-2-((3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-fenoxihexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)etil)fenol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la presente invención es 6-((*S*)-1-hidroxi-2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-fenoxihexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)etil)piridin-3-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Otra realización de la presente invención es 6-((*R*)-1-hidroxi-2-((3*aR*,5*S*,6*aS*)-5-fenoxihexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)etil)piridin-3-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la presente invención es *rac*-6-(2-((3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(2-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-1-hidroxi)etil)piridin-3-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Otra realización de la presente invención es 6-((*S*)-2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-1-hidroxi)etil)piridin-3-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Otra realización de la presente invención es 6-((*R*)-2-((3*aR*,5*S*,6*aS*)-5-(2-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-1-hidroxi)etil)piridin-3-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

#### Uso de los compuestos desvelados

30 En otro aspecto, la presente invención está dirigida a compuestos de Fórmula I para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurológica y una función cerebral anómala, y/o un trastorno emocional en un sujeto. En algunas realizaciones, el uso comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I que incluye cualquiera de las realizaciones de Fórmula I descritas en el presente documento. El uso también puede comprender administrar al sujeto que lo necesita una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula I tal como se describe en el presente documento.

35 La presente divulgación se refiere a compuestos que modulan selectivamente la actividad de los receptores NMDA que contienen una subunidad NR2B, que abarca receptores que contienen dos subunidades NR2B o una subunidad NR2B en combinación con otra subunidad NR2 (es decir, receptores NR2A/NR2B, NR2B/NR2C, o NR2B/NR2D). La presente divulgación también se refiere a los usos terapéuticos de dichos compuestos.

40 Un uso terapéutico de un compuesto de la presente invención que modula la actividad de los receptores de NMDA que contienen NR2B es tratar a pacientes que padecen un trastorno depresivo mayor (TDM, o depresión). La depresión es la experiencia prolongada de tristeza, la desesperanza o la inutilidad en un grado que perjudica significativamente la calidad de vida y la capacidad de funcionar. El trastorno depresivo mayor ahora se trata comúnmente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) tales como Prozac, Zoloft y variantes más nuevas, pero estos

45

agentes tienen una eficacia limitada. Una preocupación adicional es que incluso cuando estos fármacos son eficaces, el inicio de la acción puede retrasarse entre 4-6 semanas o más, tiempo durante el cual los pacientes tienen un mayor riesgo de suicidio. En consecuencia, la administración de fármacos y alimentos ha insertado una advertencia de recuadro negro en todos los antidepresivos sobre el riesgo de suicidio. Existe la necesidad de nuevos agentes con mayor eficacia antidepresiva y un inicio de acción más rápido.

En algunas realizaciones, la enfermedad neurológica se selecciona entre enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple o trastornos convulsivos.

Otro uso terapéutico de un compuesto de la presente invención que modula la actividad de los receptores NMDA que contienen NR2B es para tratar pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer.

En una o más realizaciones, la función cerebral anómala se selecciona entre autismo y trastornos del espectro autista, síndrome de X frágil, esclerosis tuberosa, síndrome de Down u otras formas de retraso mental.

El trastorno emocional puede seleccionarse de trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo u otros trastornos de ansiedad. Otros trastornos de ansiedad incluyen trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, fobias y trastorno de pánico.

Otro uso terapéutico para los compuestos de la presente invención es en el tratamiento de la esquizofrenia. La esquizofrenia es un trastorno mental debilitante que abarca tres dominios de síntomas: positivo (alucinación, delirios), negativo (retiro) y cognitivo (reducción generalizada de la capacidad cognitiva). La esquizofrenia generalmente ataca en la edad adulta temprana con la aparición de síntomas positivos; sin embargo, son los déficits cognitivos crónicos los que evitan que los pacientes reanuden sus actividades normales después de la aparición inicial de los síntomas y en gran parte explican una discapacidad de por vida.

Dado el papel fundamental de los receptores de NMDA que contienen NR2B en la función cerebral (véase anteriormente), existen muchos otros usos terapéuticos para los compuestos de la presente invención que modulan la actividad de los receptores de NMDA que contienen NR2B. Los compuestos de la presente invención pueden mejorar la función cognitiva en individuos que padecen déficits cognitivos además de la esquizofrenia, incluidos, pero sin limitación, los que padecen la enfermedad de Alzheimer. Dichos compuestos también pueden usarse en el tratamiento del síndrome de estrés postraumático. Los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar individuos que padecen disfunción neurológica, incluidos, pero sin limitación, los que padecen enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple y trastornos convulsivos. Los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar a individuos que padecen trastornos emocionales además de la depresión, incluidos, pero sin limitación, los que padecen de trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo y otros trastornos de ansiedad. Los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar a individuos que experimentan disfunción causada por un desarrollo anormal del cerebro, incluidos, pero sin limitación, los que padecen autismo y trastornos del espectro autista, síndrome de X frágil, esclerosis tuberosa, síndrome de Down y otras formas de retraso mental. Dichos compuestos también se pueden usar para tratar la función anormal del cerebro que resulta de infecciones del sistema nervioso central, exposición a agentes tóxicos u otros xenobióticos o toxinas de origen natural.

Los compuestos de la presente invención también pueden mejorar la disfunción cognitiva, como en la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, demencia frontotemporal, demencia por infarto múltiple o disfunción cognitiva que ocurre después de un accidente cerebrovascular o una lesión cerebral traumática y puede ser útil en el tratamiento de estas afecciones.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento del dolor tal como el dolor neuropático, dolor después de una lesión del nervio o la médula espinal, dolor después de daño tisular o quemaduras, o dolor asociado con diabetes o enfermedad cardiovascular.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de la depresión. La depresión asocia enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson (EP) y la enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos divulgados se pueden administrar en cantidades eficaces para tratar o prevenir un trastorno y/o prevenir el desarrollo del mismo en los sujetos.

La administración de los compuestos divulgados se puede realizar a través de cualquier modo de administración para agentes terapéuticos. Estos modelos incluyen administración sistémica o local tal como modos de administración oral, nasal, parenteral, transdérmica, subcutánea, vaginal, bucal, rectal o tópica. Otros modos de administración incluyen sublingual, inhalación e intramuscular.

Dependiendo del modo de administración previsto, las composiciones divulgadas pueden estar en forma de dosificación sólida, semisólida o líquida, tal como, por ejemplo, inyectables, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de liberación temporal, elixires, tinturas, emulsiones, jarabes, polvos, líquidos, suspensiones, aerosol,

películas dispersables orales o similares, en ocasiones en dosificaciones unitarias y consistentes con las prácticas farmacéuticas convencionales. Asimismo, se pueden administrar de forma intravenosa (tanto bolo como infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular y todas usando formas bien conocidas para los expertos en las técnicas farmacéuticas.

5 Las composiciones farmacéuticas ilustrativas son comprimidos y cápsulas de gelatina y/o HPMC que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como a) un diluyente, por ejemplo, agua purificada, aceites de triglicéridos, tales como aceites vegetales hidrogenados o parcialmente hidrogenados o mezclas de los mismos, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceites de pescado, tales como  
10 EPA o DHA o sus ésteres o triglicéridos o mezclas de los mismos, ácidos grasos omega-3 o derivados de los mismos, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, sodio, sacarina, glucosa y/o glicina; b) un lubricante, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y/o polietilenglicol; para comprimidos también; c)  
15 un aglutinante, por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carbonato de magnesio, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, ceras y/o polivinilpirrolidona, si se desea; d) un disgregante, por ejemplo, almidones, agar, metilcelulosa, bentonita, goma de xantano, ácido alginico o su sal de sodio o mezclas efervescentes; e) un absorbente, colorante, aromatizante y edulcorante; f) un emulsionante o agente de dispersión, tal como Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, caproyl 909,  
20 labrafac, labrafil, peceol, transcutool, capmul MCM, capmul PG-12, captex 355, gelucire, vitamina E TGPS u otro emulsionante aceptable y/o g) un agente que mejora la absorción del compuesto, tal como ciclodextrina, hidroxipropil-ciclodextrina, PEG400, PEG200.

25 Las composiciones líquidas, en particular las inyectables, se pueden preparar por ejemplo por disolución, dispersión, etc. Por ejemplo, el compuesto divulgado se disuelve en o se mezcla con un disolvente farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, para formar de este modo una solución o suspensión isotónica inyectable. Se pueden usar proteínas tales como albúmina, partículas de quilomicrón o proteínas séricas para solubilizar los compuestos divulgados.

30 Los compuestos divulgados pueden formularse también en forma de un supositorio que se puede preparar a partir de emulsiones o suspensiones grasas; usando polialquilenglicoles tales como propilenglicol, como vehículo.

35 Los compuestos divulgados también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, que contienen colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. En algunas realizaciones, una película de componentes lipídicos se hidrata con una solución acuosa de fármaco para formar una capa lipídica que encapsula el fármaco, tal como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 5.262.564.

40 Los compuestos divulgados también pueden administrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los que se acoplan los compuestos divulgados. Los compuestos divulgados también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilspartamidafenol o polietilenoóxido-polilisina sustituidos con restos de palmitoilo. Asimismo, los compuestos divulgados pueden acoplarse  
45 a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos. En una realización, los compuestos divulgados no están unidos de forma covalente a un polímero, por ejemplo, un polímero de ácido policarboxílico o un poliacrilato.

50 La administración inyectable parenteral se usa habitualmente para inyecciones e infusiones subcutáneas, intramusculares o intravenosas. Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas o formas sólidas adecuadas para disolverse en líquido antes de la inyección.

55 Las composiciones se pueden preparar de acuerdo con procedimientos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente y las presentes composiciones farmacéuticas pueden contener de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 99 %, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 90 % o de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 20 % del compuesto divulgado en peso o volumen.

60 El régimen de dosificación que utiliza el compuesto divulgado se selecciona de acuerdo con una diversidad de factores que incluyen el tipo, la especie, edad, peso, el sexo y la condición médica del paciente; la gravedad de la afección a tratar; la vía de administración; la función renal o hepática del paciente y el compuesto particular divulgado empleado. Un médico o veterinario con experiencia habitual en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva del fármaco requerido para evitar, contrarrestar o detener la evolución de la afección.

65 Las cantidades de dosificación efectivas de los compuestos divulgados, cuando se usan para los efectos indicados,

varían de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5000 mg del compuesto divulgado según sea necesario para tratar la afección. Las composiciones para su uso *in vivo* o *in vitro* pueden contener aproximadamente 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 o 5000 mg del compuesto divulgado o, en un intervalo de una cantidad a otra cantidad en la lista de dosis. En una realización, las composiciones están en forma de un comprimido que se puede ranurar.

De acuerdo con lo anterior, en un aspecto más, la divulgación se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso como un medicamento, por ejemplo para el tratamiento o prevención de una enfermedad neurológica, función anormal del cerebro o trastorno un emocional en los que la modulación de NR2B desempeña un papel. En una realización más, la divulgación se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por modulación alostérica negativa o inhibición de NR2B. En una realización más, la enfermedad o trastorno es trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento y/o refractaria. En otra realización la enfermedad o trastorno es ADHD. En otra realización la enfermedad o trastorno es enfermedad bipolar. En otra realización la enfermedad o trastorno es trastorno de estrés postraumático. En otra realización la enfermedad o trastorno es depresión asociada con una enfermedad neurodegenerativa, tal como enfermedad de Parkinson (PD) o enfermedad de Alzheimer (AD). En otra realización la enfermedad o trastorno es dolor neuropático, fibromialgia o neuropatía periférica.

Un compuesto de la presente invención se puede administrar en forma de un único ingrediente farmacéutico o en forma de una combinación con la menos otro ingrediente farmacéutico eficaz activo, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de una enfermedad neurológica, función anormal del cerebro o trastorno un emocional en los que la modulación de NR2B desempeña un papel. Dicha combinación farmacéutica puede estar en forma de una forma de dosificación unitaria, dicha forma de dosificación unitaria comprende una cantidad predeterminada de cada uno de los al menos dos componentes activos en asociación con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Como alternativa, la combinación farmacéutica puede estar en forma de un envase que comprende los al menos dos componentes activos por separado, por ejemplo un envase o dispositivo dispensador adaptado para la administración concomitante o separada de los al menos dos componentes activos, en el cual estos componentes activos se disponen por separado. En un aspecto más, la invención se refiere a dichas combinaciones farmacéuticas.

En un aspecto más, la invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención y una segunda sustancia farmacológica, para administración simultánea o secuencial.

En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la presente invención y al menos otro agente terapéutico en forma de una preparación combinada para su uso simultáneo, por separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la modulación de NR2B desempeña un papel.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y otro u otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como se ha descrito anteriormente.

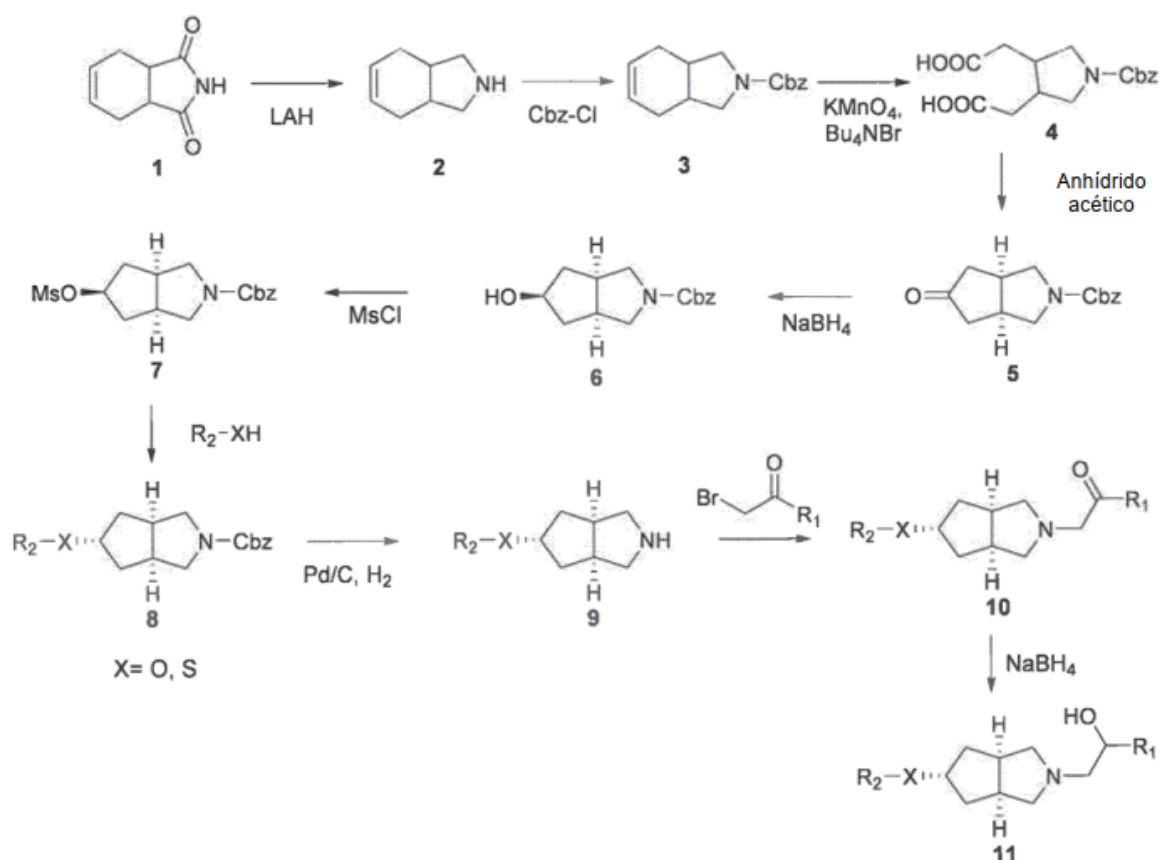
En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la presente invención. En una realización, el kit comprende medios para retener por separado dichas composiciones, tal como un recipiente, botella dividida o paquete de papel de aluminio dividido. Un ejemplo de dicho kit es un envase de tipo blíster, como el usado habitualmente para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares. El kit de la invención puede usarse para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención comprende habitualmente instrucciones para la administración.

En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la presente invención y el otro agente terapéutico se puede fabricar y/o formular por el mismo o por distintos fabricantes. Además, el compuesto de la invención y el otro compuesto terapéutico se pueden juntar en una terapia de combinación: (i) antes de liberar el producto de combinación a los médicos (por ejemplo en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los propios médicos (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en los propios pacientes, por ejemplo durante administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico. Por consiguiente, la invención proporciona un agente de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la modulación de NR2B desempeña un papel, en donde el medicamento se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o afección en la que la modulación de NR2B desempeña un papel, en donde el medicamento se administra con un compuesto de la presente invención.

La invención también proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección en la que la modulación de NR2B desempeña un papel, en donde el compuesto de la presente invención se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente

- terapéutico para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección en la que la modulación de NR2B desempeña un papel, en donde el otro agente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de la presente invención. La invención también proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección en la que la modulación de NR2B desempeña un papel, en donde el
- 5 compuesto de la presente invención se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección en la que la modulación de NR2B desempeña un papel, en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de la invención.
- La invención también proporciona el uso de un agente de la invención para tratar una enfermedad o afección en la que la modulación de NR2B desempeña un papel, en la que el paciente se ha tratado previamente (por ejemplo en
- 10 las 24 horas anteriores) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o afección en la que la modulación de NR2B desempeña un papel, en la que el paciente se ha tratado previamente (por ejemplo, en las 24 horas anteriores) con un compuesto de la invención.
- 15 En una realización, la invención se refiere a un compuesto de la presente invención junto con otro agente terapéutico en donde el otro agente terapéutico se selecciona entre:
- (a) litio;
  - 20 (b) estimulantes, tales como anfetamina y dextroanfetamina, (Adderall™) o metilfenidato (Ritalin™);
  - (c) inhibidores de la acetilcolinesterasa, tales como donepezilo (Aricept™), rivastigmina (Exelon™) y galantamina (Razadyne™);
  - 25 (d) medicamentos antidepresivos para el estado de ánimo bajo y la irritabilidad, tales como citalopram (Celexa™), fluoxetina (Prozac™), paroxetina (Paxil™), sertralina (Zoloft™), trazodona (Desyrel™) y antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina (Elavil™);
  - (e) ansiolíticos para ansiedad, inquietud, comportamiento verbalmente disruptivo y resistencia, tales como lorazepam (Ativan™) y oxazepam (Serax™);
  - 30 (f) medicamentos antipsicóticos para alucinaciones, delirios, agresión, nerviosismo, hostilidad y falta de cooperación, tales como aripirazol (Abilify™), clozapina (Clozaril™), haloperidol (Haldol™), olanzapina (Zyprexa™), quetiapina (Seroquel™), risperidona (Risperdal™) y ziprasidona (Geodon™);
  - 35 (g) estabilizadores del estado de ánimo, tales como carbamazepina (Tegretol™) y divalproex (Depakote™);
  - (h) pregabalina;
  - 40 (i) gabapentina (Neurontin™);
  - (j) agonistas de la dopamina tales como L-DOPA, pramipexol (Mirapex™) y ropinerol (Requip™);
  - (k) analgésicos incluyendo opiáceos y no opiáceos;
  - 45 (k) carbidopa;
  - (l) triptanos tales como sumatriptán (Imitrex™) y zolmitriptán (Zomig™);
  - 50 (m) agonistas nicotínicos alfa - 7;
  - (n) antagonistas mGluR5;
  - (o) agonistas H3;
  - 55 (p) vacunas de terapia amiloide y
  - (q) agentes quimioterapéuticos.
- 60 Métodos para fabricar el *N*-alquilaryl-5-oxiaril-octahidro-ciclopenta[c]pirrol

Los ejemplos de rutas de síntesis útiles para fabricar derivados de *N*-alquilaryl-5-oxiaril-octahidro-ciclopenta[c]pirrol de fórmula I se exponen en los ejemplos siguientes y se generalizan en los esquemas a continuación.

**Esquema 1:****Ejemplos**

- 5 La divulgación se ilustra de manera adicional mediante los ejemplos y esquemas de síntesis siguientes, que no deben interpretarse como que limitan la presente divulgación en alcance o espíritu con respecto a los procedimientos específicos descritos en el presente documento. Debe entenderse que los ejemplos se proporcionan para ilustrar determinadas realizaciones y que no se pretende de este modo limitar el alcance de la divulgación. Debe entenderse además que puede recurrirse a diversas otras realizaciones, modificaciones y equivalentes de las mismas que se pueden sugerir a los expertos en la técnica sin apartarse del espíritu de la presente divulgación y/o el alcance de las reivindicaciones adjuntas.
- 10

En muchos ejemplos e intermedios, existe un plano de simetría presente en las moléculas presentadas, dando como resultado un compuesto meso, aquiral. Existe, sin embargo, una estereoquímica relativa entre grupos, la cual se describe. Por ejemplo, (2-((3aR,5s,6aS)-5-(3,4-difluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-(4-hidroxifenil)etanona) tiene una estructura de núcleo que se designa con designaciones de configuración absoluta. Esta nomenclatura se usa para describir las configuraciones relativas del aril éter con respecto a los hidrógenos de cabeza de puente. En este ejemplo, el sustituyente es *exo* con respecto al anillo de pirrolidina más grande del sistema bicyclico. Por el contrario, (1-(4-hidroxifenil)-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-metoxifenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etanona) describe la configuración opuesta donde el sustituyente de oxígeno es *endo* con respecto al anillo de pirrolidina y en el lado opuesto de los hidrógenos de cabeza de puente. Se entiende que cuando pueden existir múltiples estereoisómeros, todos están incluidos dentro del alcance de la invención.

15

20

En casos donde cualquier sustituyente también contiene un centro estereogénico, el compuesto se vuelve quiral y los inventores usan la designación "*rac*" para indicar la síntesis de las mezclas racémicas de estos ejemplos. Se entiende que los enantiómeros individuales pueden separarse de esta mezcla y se incluyen dentro del alcance de la invención.

25

LCMS Instrumentación y métodos

30 **Método A**

Instrumento: Agilent 1290 Infinity  
 Columna: Kinetex C18 (50 mm X 2,1 mm X 1,7  $\mu\text{m}$ )

Fase móvil (A): TFA al 0,01 % en agua  
 Fase móvil (B): Acetonitrilo  
 Caudal: 0,3 ml/min

5 Método B

Instrumento: Waters 2695  
 Columna: Eclipse XDB-C18 (150 mm X 4,6 mm X 3,5 µm)  
 Fase móvil (A): NH<sub>4</sub>OH al 0,01 %  
 10 Fase móvil (B): Acetonitrilo  
 Caudal: 1,0 ml/min

Método C

15 Instrumento: Waters 2695  
 Columna: Zorbax XDB C18 (150 mm X 4,6 mm X 3,5 µm)  
 Fase móvil (A): NH<sub>4</sub>OH al 0,01 %  
 Fase móvil (B): Acetonitrilo  
 Caudal: 1,0 ml/min

20 Método D

Instrumento: Waters 2695  
 Columna: Accentis Express (50 mm X 4,6 mm X 2,7 µm)  
 25 Fase móvil (A): Ácido fórmico al 0,01% en agua  
 Fase móvil (B): Acetonitrilo  
 Caudal: 0,5 ml/min

Método E

30 Instrumento: Agilent 1290 Infinity  
 Columna: Zorbax Eclipse Plus C18 RRHD (50 mm X 2,1 mm X 1,8 µm)  
 Fase móvil (A): TFA al 0,01 % en agua  
 Fase móvil (B): Acetonitrilo  
 35 Caudal: 0,3 ml/min

Método F

Instrumento: Waters 269  
 40 Columna: Gemini (50 mm X 3 mm X 3 µm)  
 Fase móvil (A): Ácido fórmico al 0,01% en agua  
 Fase móvil (B): Acetonitrilo  
 Caudal: 0,5 ml/min

45 Método G

Instrumento: Waters 2695  
 Columna: Gemini C18 (50 mm X 3,0 mm X 3 µm)  
 Fase móvil (A): TFA al 0,01 % en agua  
 50 Fase móvil (B): Acetonitrilo  
 Caudal: 0,5 ml/min

Método H

55 Instrumento: Waters 2695  
 Columna: XTERRA C18(250 mm X 4,6 mm X 5 µm)  
 Fase móvil (A): Amoniaco en agua  
 Fase móvil (B): Acetonitrilo  
 Caudal: 1,0 ml/min

60

Método I

Instrumento: Agilent 1290 Infinity  
 Columna: Kinetex C18 (50 mm X 2,1 mm X 2,6 µm)  
 65 Fase móvil (A): ácido acético al 0,01 % en agua  
 Fase móvil (B): Acetonitrilo



Caudal: 0,3 ml/min

Método J

5 Instrumento: Agilent 1290 Infinity  
 Columna: Kinetex C18 (100 mm X 4,6 mm X 2,1 µm)  
 Fase móvil (A): TFA al 0,01 % en agua  
 Fase móvil (B): Acetonitrilo  
 Caudal: 0,7 ml/min

10

Método K

Instrumento: Agilent 1290 Infinity  
 Columna: Kinetex C18 (100 mm X 4,6 mm X 2,6 µm)  
 15 Fase móvil (A): TFA al 0,01 % en agua  
 Fase móvil (B): Acetonitrilo  
 Caudal: 0,7 ml/min

Método L

20 Instrumento: Agilent 1290 Infinity  
 Columna: Denali C18 (50 mm X 2,1 m X 5 µm)  
 Fase móvil (A): NH<sub>4</sub>OH al 0,01 %  
 Fase móvil (B): Acetonitrilo  
 25 Caudal: 0,7 ml/min

Método M

Instrumento: Agilent 1290 Infinity  
 30 Columna: Zorbax RRHD C18 (50 mm X 2,1 mm X 1,8 µm)  
 Fase móvil (A): ácido acético al 0,01 % en agua  
 Fase móvil (B): Acetonitrilo Caudal: 0,3 ml/min

Método N

35 Instrumento: Waters 2695  
 Columna: Xbridge C18 (250 mm X 4,6 mm X 5 µm)  
 Fase móvil (A): TFA al 0,01 % en agua  
 Fase móvil (B): Acetonitrilo  
 40 Caudal: 1,0 ml/min

Método O

Instrumento: Waters 2695  
 45 Columna: Ascentis Express C18 (50 mm X 2,1 mm X 2,7 µm)  
 Fase móvil (A): Ácido fórmico al 0,01% en agua  
 Fase móvil (B): Acetonitrilo  
 Caudal: 0,5 ml/min

50 Método P

Instrumento: Agilent 1290 Infinity  
 Columna: Kinetex C18 (50 mm X 2,1 mm X 1,7 µm)  
 Fase móvil (A): Agua  
 55 Fase móvil (B): Acetonitrilo  
 Caudal: 0,3 ml/min

Método Q

60 Instrumento: Agilent 1290 Infinity  
 Columna: Kinetex C18 (50 mm X 2,1 mm X 1,7 µm)  
 Fase móvil (A): acetato de amonio 5 mM en agua  
 Fase móvil (B): Acetonitrilo  
 Caudal: 0,3 ml/min

65

Método R

Instrumento: Waters Acquity SDS

Tiempo de ejecución: 5,20 min

Columna: ACQUITY UPLC BEH C18, 130 Å, 1,7 µm, 2,1 mm X 50 mm - 50 °C

5 Fase móvil (A): agua + ácido fórmico al 0,1 %

Fase móvil (B): Acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %

Método S

10 SFC preparativa

Columna: AD-H 250x21 mm

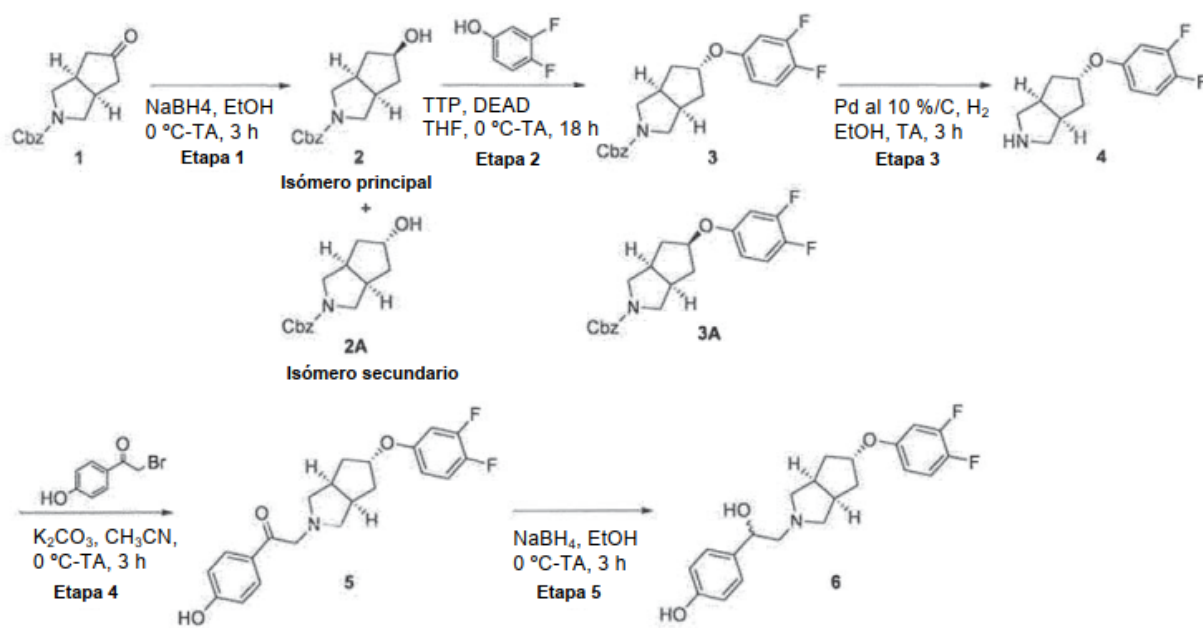
Caudal: 80 g por minuto

Codisolvente: EtOH al 35 % NH<sub>4</sub>OH 10 mM Detección: 207 nm

15 ABPR 100

Ejemplo 1-- Preparación de *rac*-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(3,4-difluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxietil)fenol

**Esquema 2:**

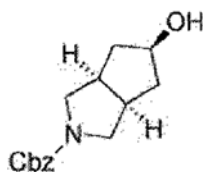


20

El compuesto 1 se puede comprar a un vendedor comercial. También se puede sintetizar basándose en el esquema 1, Solicitud internacional PCT 2014048865 o solicitud internacional PCT 2013091539.

25 *Etapa 1:*

Preparación de 5-hidroxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5r,6aS)-bencilo



30

A una solución de 5-oxohexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,6aS)-bencilo (9,5 g, 36,63 mmol) en etanol (300 ml) se le añadió borohidruro sódico (11,8 g, 310,52 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró. El residuo se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con diclorometano (500 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró.

35 El material en bruto se purificó por cromatografía en columna HPLC quiral (condiciones analíticas: columna:

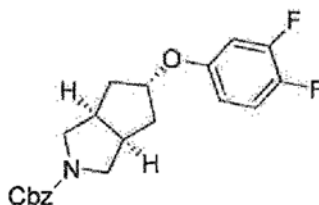
CHIRALPAK IA (250 mm X 4,6 mm X 5 µm), fase móvil: n-hexano: DEA al 0,1 % en etanol (50:50), Caudal: 1,0 ml/min) para proporcionar el compuesto del título 5-hidroxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5r,6aS)-bencilo (7,2 g, 75 % de rendimiento, isómero principal 2) en forma de un sólido de color blanco. M+H calculado: 262,32; M+H encontrado: 262,1.

5 Durante la purificación se aisló también el isómero secundario 2A 5-hidroxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5s,6aS)-bencilo (0,65 g, 6,8 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro.

10 Se usó un método de cristalización para separar el isómero principal del isómero secundario. Se añadió acetato de etilo (180 ml) en porciones a una mezcla de diastereómeros (42 g, 16,09 mmol) en hexano (400 ml) a 75 °C. La mezcla se calentó a la misma temperatura con agitación hasta que se disolvieron todos los sólidos. Después, la mezcla se concentró a 75 °C hasta un tercio del volumen inicial, se sembró con producto auténtico y se mantuvo a temperatura ambiente para recristalización durante 15 h. El producto cristalizado se filtró, se lavó con acetato de etilo al 20 % en hexano (200 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título 2 (36 g, 98,5 % de pureza quiral ) en forma de un sólido de color blanco. Este material se volvió a cristalizar otra vez a partir de acetato de etilo-hexano usando la condición anterior para proporcionar el compuesto del título 5-hidroxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5r,6aS)-bencilo (34 g, 99,5 % de pureza quiral ) en forma de un sólido de color blanco.

20 *Etapa 2:*

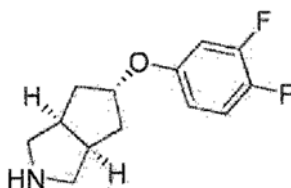
Preparación de 5-(3,4-difluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5s,6aS)-bencilo



25 A una solución de 5-hidroxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5r,6aS)-bencilo (0,6 g, 2,298 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C se le añadió 3,4-difluorofenol (0,6 g, 4,59 mmol), trifetilfosfina (0,66 g, 2,528 mmol) y azo dicarboxilato de dietilo n(0,54 ml, 3,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró. Después el producto en bruto se purificó mediante un purificador combiflash usando acetato de etilo al 20-25 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 5-(3,4-difluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5s,6aS)-bencilo (0,34 g, 39,67 % de rendimiento) en forma de un líquido de color amarillo claro. M+H calculado: 374,39; M+H encontrado: 374,2.

35 *Etapa 3:*

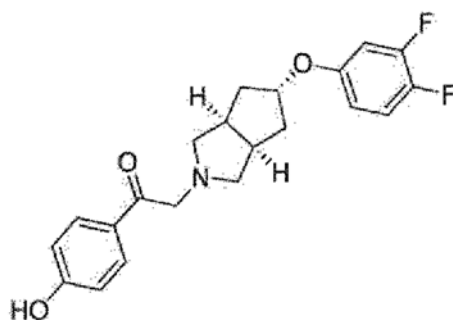
Preparación de (3aR,5s,6aS)-5-(3,4-difluorofenoxi)octahidrociclopenta[c]pirrol



40 A una solución de (3aR,5s,6aS)-bencil-5-(3,4-difluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato (0,34 g, 0,911 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió Pd al 10%/C (0,1 g, 50 % húmedo). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h en atmósfera de hidrógeno. La suspensión se filtró a través de celite y el lecho se lavó con metanol. El filtrado combinado se concentró para proporcionar el compuesto del título (3aR,5s,6aS)-5-(3,4-difluorofenoxi)octahidrociclopenta[c]pirrol (0,2 g, en bruto) en forma de un líquido incoloro. M+H calculado: 240,26; M+H encontrado: 240,1.

45 *Etapa 4:*

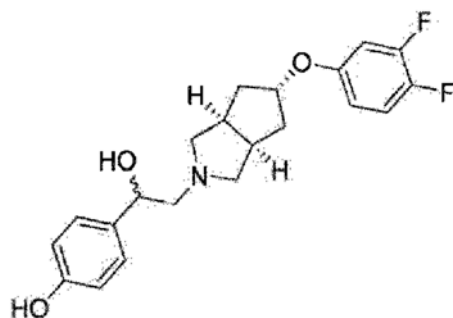
Preparación de 2-((3aR,5s,6aS)-5-(3,4-difluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-(4-hidroxifenil)etanona



A una solución de (3aR,5s,6aS)-5-(3,4-difluorofenoxi)octahidrociclopenta[c]pirrol (0,2 g, 0,878 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió carbonato potásico (0,36 g, 2,63 mmol) seguido de 2-bromo-1-(4-hidroxifenil)etanona (0,18 g, 0,878 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante un purificador combiflash usando metanol al 3 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título 2-((3aR,5s,6aS)-5-(3,4-difluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-(4-hidroxifenil)etanona (0,28 g, 85,36 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. M+H calculado: 374,39; M+H encontrado: 374,2.

#### Etapa 5:

Preparación de *rac*-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(3,4-difluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxietil)fenol

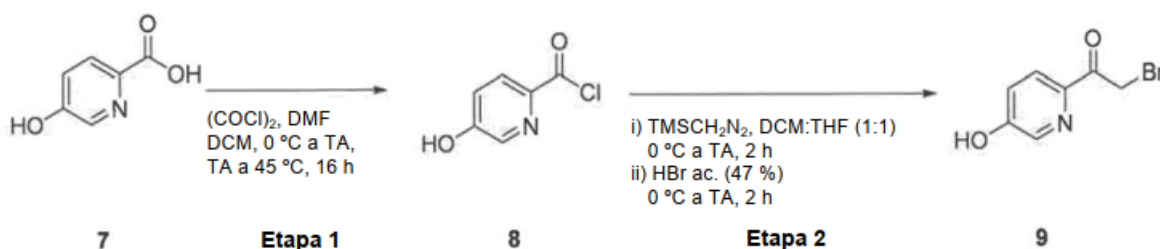


A una solución de 2-((3aR,5s,6aS)-5-(3,4-difluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-(4-hidroxifenil)etanona (0,25 g, 0,672 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió borohidruro sódico (0,25 g, 6,72 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante un purificador combiflash usando metanol al 4 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título *rac*-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(3,4-difluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxietil)fenol (0,12 g, 48,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. M+H calculado: 376,41; M+H encontrado: 376,2.

#### Ejemplo 2-- Preparación de 2-bromo-1-(5-hidroxipiridin-2-il)etanona

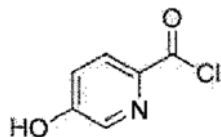
Se prepararon  $\alpha$ -halo cetonas alternativas para su uso en la etapa 4 anterior mediante los métodos siguientes

#### Esquema 3:



#### Etapa 1:

Preparación de cloruro de 5-hidroxicolinóilo

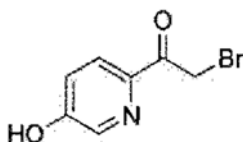


- 5 A una suspensión de ácido 5-hidroxicolinóico (1,0 g, 7,18 mmol) en diclorometano (70 ml) y N,N-dimetil formamida catalítica (0,2 ml), se le añadió cloruro de oxalilo (1,25 ml, 14,37 mmol) lentamente a 0 °C, la suspensión resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título cloruro de 5-hidroxicolinóilo (1,1 g, en bruto) que se usó tal cual en la etapa siguiente sin más purificación.

10

*Etapas 2:*

Preparación de 2-bromo-1-(5-hidroxicolin-2-il)etanona

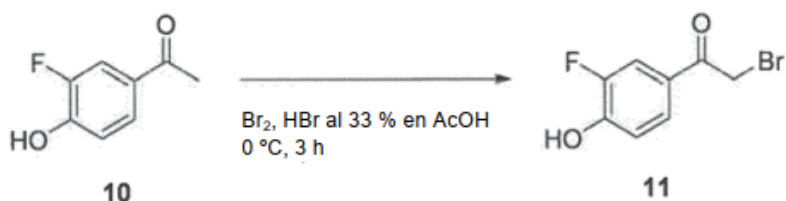


15

- A una suspensión de cloruro de 5-hidroxicolinóilo (1,1 g, 7,18 mmol, en bruto) en una mezcla de diclorometano:tetrahidrofurano (1:1, 50 ml) se le añadió diazometano trimetil sililo (9,5 ml, 19,04 mmol, 2 M en hexano) lentamente a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió ácido bromhídrico acuoso (47 %, 3 ml, 19,04 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El sólido formado se filtró, después se lavó con diclorometano, éter dietílico y se secó para obtener el compuesto del título 2-bromo-1-(5-hidroxicolin-2-il)etanona (0,6 g, en bruto) en forma de un sólido de color pardo claro. M+H calculado: 215,96; M+H encontrado: 216,0.

- 25 Ejemplo 3-- Preparación de 2-bromo-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)etanona:

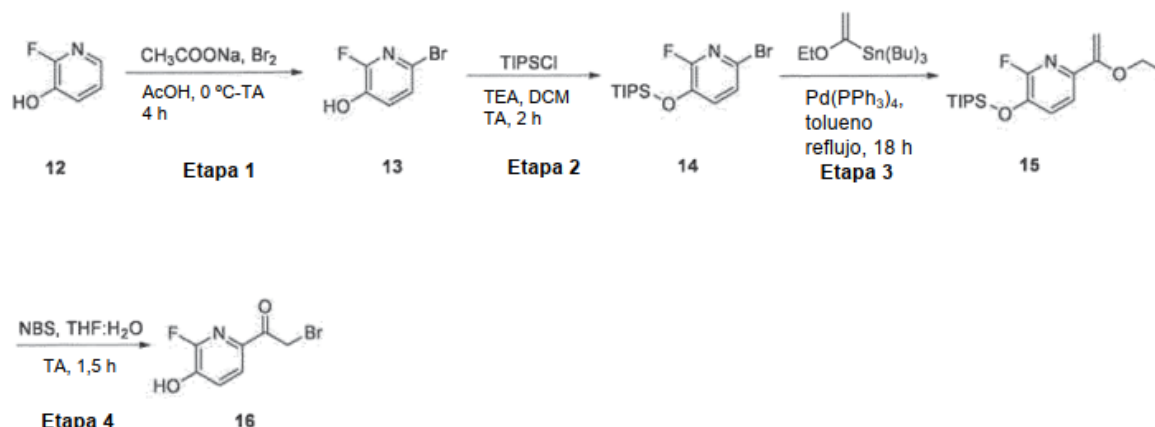
**Esquema 4:**



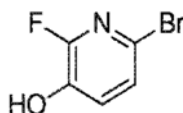
- 30 A una suspensión de 1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)etanona (2,0 g, 12,98 mmol) en ácido bromhídrico al 33 % en ácido acético (200 ml), se le añadió una solución de bromo (0,53 ml, 10,389 mmol) en 20 ml de ácido bromhídrico al 33% en ácido acético a 0 °C y se agitó a la misma temperatura durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 3 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 2-bromo-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)etanona (1,5 g, 49,66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. M+H calculado: 232,95; M+H encontrado: 233,0.

35

Ejemplo 4-- Preparación de 2-bromo-1-(6-fluoro-5-hidroxicolin-2-il)etanona:

**Esquema 5:****Etapa 1:**

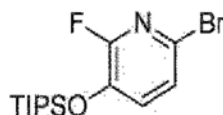
5 Preparación de 6-bromo-2-fluoropiridin-3-ol



10 A una solución de 2-fluoropiridin-3-ol (1 g, 8,842 mmol) y acetato sódico (0,72 g, 8,842 mmol) en ácido acético (10 ml) se le añadió bromo (0,23 ml, 8,842 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La solución se vertió en hielo, el pH se ajustó a 6 usando solución 2 N de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 %/hexano) para obtener el compuesto del título 6-bromo-2-fluoropiridin-3-ol (0,5 g, 30 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. (M+H) calculado: 193; (M+1) encontrado: 193,9

**Etapa 2:**

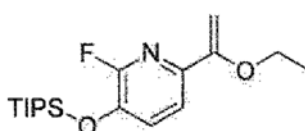
20 Preparación de 6-bromo-2-fluoro-3-((triisopropilsilil)oxi)piridina



25 A una solución de 6-bromo-2-fluoropiridin-3-ol (0,5 g, 2,604 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió trietilamina (0,54 ml, 3,906 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió clortriisopropilsilano (0,73 ml, 3,385 mmol) gota a gota y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5 %/hexano) para obtener el compuesto del título 6-bromo-2-fluoro-3-((triisopropilsilil)oxi)piridina (0,8 g, 87 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. (M+H) calculado: 348,07; (M+1) encontrado: 348,1.

**Etapa 3:**

35 Preparación de 6-(1-etoxivinil)-2-fluoro-3-((triisopropilsilil)oxi)piridina



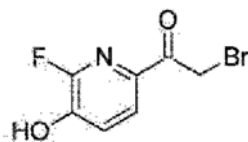
40 En una solución de 6-bromo-2-fluoro-3-((triisopropilsilil)oxi)piridina (0,4 g, 1,148 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estano (0,43 ml, 1,263 mmol) en tolueno se purgó argón durante 10 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. La solución se filtró a través de celite y el filtrado se concentró

para proporcionar el compuesto del título 6-(1-etoxivinil)-2-fluoro-3-((triospropilsilil)oxi)piridina (0,36 g, en bruto) en forma de una goma de color parduzco. (M+H) calculado: 340,5; (M+1) encontrado: 340,2

*Etapas 4:*

5

Preparación de 2-bromo-1-(6-fluoro-5-hidroxi piridin-2-il)etanona



- 10 A una solución de 6-(1-etoxivinil)-2-fluoro-3-((triospropilsilil)oxi)piridina (8,46 g, 24,93 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano:agua (280 ml, 3:1) se le añadió N-bromosuccinimida y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40 %/hexano)
- 15 para obtener el compuesto del título 2-bromo-1-(6-fluoro-5-hidroxi piridin-2-il)etanona (5,5 g, 95 % de rendimiento) en forma de una goma de color parduzco. (M+H) calculado: 235,02; (M+1) encontrado: 235,9

Estas  $\alpha$ -halo cetonas se usaron en las etapas 4 y 5 del ejemplo 1 para preparar los compuestos siguientes.

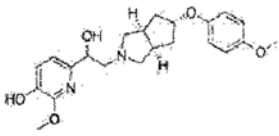
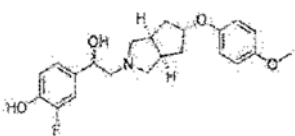
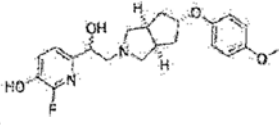
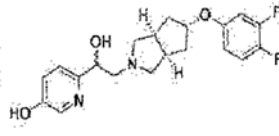
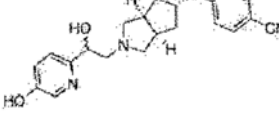
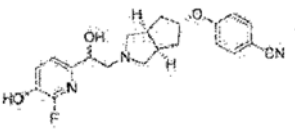
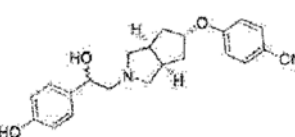
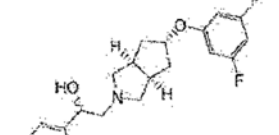
20

Tabla 1: Compuestos preparados usando las  $\alpha$ -halo cetonas del ejemplo 3.

Estructura	Nombre IUPAC	M+H calculado	M+H encontrado	Tiempo de retención (min)	Método
	<i>rac</i> -6-(1-hidroxi-2-((3aR,5s,6aS)-5-(3-metoxifenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etil)piridin-3-ol	371,44	371,5	1,699	A
	<i>rac</i> -2-fluoro-6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxi)etil)piridin-3-ol	377,39	377,4	1,99	A
	<i>rac</i> -6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxi)etil)piridin-3-ol	359,40	359,2	2,697	J
	<i>rac</i> -4-(1-hidroxi-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-metoxifenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etil)fenol	370,45	370,2	1,942	A
	<i>rac</i> -6-(1-hidroxi-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-metoxifenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etil)piridin-3-ol	371,44	371,5	1,668	A

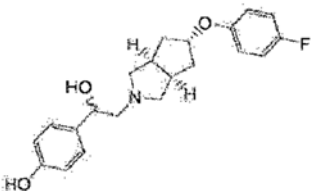
ES 2 791 327 T3

(continuación)

Estructura	Nombre IUPAC	M+H calculado	M+H encontrado	Tiempo de retención (min)	Método
	<i>rac</i> -6-(1-hidroxi-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-metoxifenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etil)-2-metoxipiridin-3-ol	401,47	401,5	1,841	A
	<i>rac</i> -2-fluoro-4-(1-hidroxi-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-metoxifenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etil)fenol	388,44	388,5	1,929	A
	<i>rac</i> -2-fluoro-6-(1-hidroxi-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-metoxifenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etil)piridin-3-ol	389,43	389,5	1,913	A
	<i>rac</i> -6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(3,4-difluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxi)etil)piridin-3-ol	377,4	377,2	1,535	G
	<i>rac</i> -4-(((3aR,5s,6aS)-2-(2-hidroxi-2-(5-hidroxipiridin-2-il)etil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)oxi)benzocitrilo	366,43	366,5	1,614	A
	<i>rac</i> -4-(((3aR,5s,6aS)-2-(2-(6-fluoro-5-hidroxipiridin-2-il)-2-hidroxi)etil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)oxi)benzocitrilo	384,42	384,2	1,82	A
	<i>rac</i> -4-(((3aR,5s,6aS)-2-(2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)etil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)oxi)benzocitrilo	365,44	365,2	1,92	A
	<i>rac</i> -6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(3,5-difluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxi)etil)piridin-3-ol	377,4	377,4	1,542	G

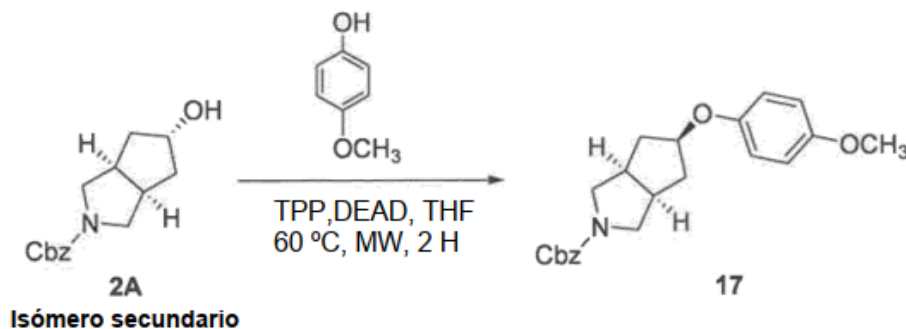


(continuación)

Estructura	Nombre IUPAC	M+H calculado	M+H encontrado	Tiempo de retención (min)	Método
	<i>rac</i> -2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-(4-hidroxifenil)etanol	358,42	358,25	N/D	N/D

El isómero secundario 2A de la etapa 1 se puede usar también para crear compuestos con la configuración relativa opuesta como se muestra en los ejemplos siguientes.

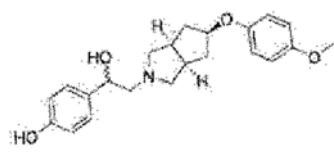
- 5 Ejemplo 6 -- Preparación de 5-(4-metoxifenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5r,6aS)-bencilo

**Esquema 6:**

- 10 A una solución de 5-hidroxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5s,6aS)-bencilo (1,7 g, 6,51 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) a 0 °C se le añadió 4-metoxifenol (0,81 g, 6,51 mmol), trifenilfosfina (1,87 g, 7,16 mmol) y azo dicarboxilato de dietilo (1,53 ml, 9,76 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C con microondas durante 2 h y se concentró. Después el producto en bruto se purificó mediante un purificador combiflash usando acetato de etilo al 15 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título 17 5-(4-metoxifenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5r,6aS)-bencilo (1,02 g, 42,0 % de rendimiento)
- 15 en forma de un líquido de color parduzco. M+H calculado: 368,44; M+H encontrado: 368,2.

- 17 se puede elaborar mediante el método usado para preparar las etapas 4 y 5 del ejemplo 1 y las cetonas de los ejemplos 2-4 para proporcionar 1-(4-hidroxifenil)-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-metoxifenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etanona y *rac*-4-(1-hidroxi-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-metoxifenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etil)fenol
- 20 (Tabla 2). En la tabla 2 se describen más compuestos preparados mediante estos procedimientos.

Tabla 2: Análogos preparados a partir de 2A.

Estructura	Nombre IUPAC	M+H calculado	M+H encontrado	Tiempo de retención (min)	Método
	<i>rac</i> -4-(1-hidroxi-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-metoxifenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etil)fenol	370,42	370,2	1,82	A

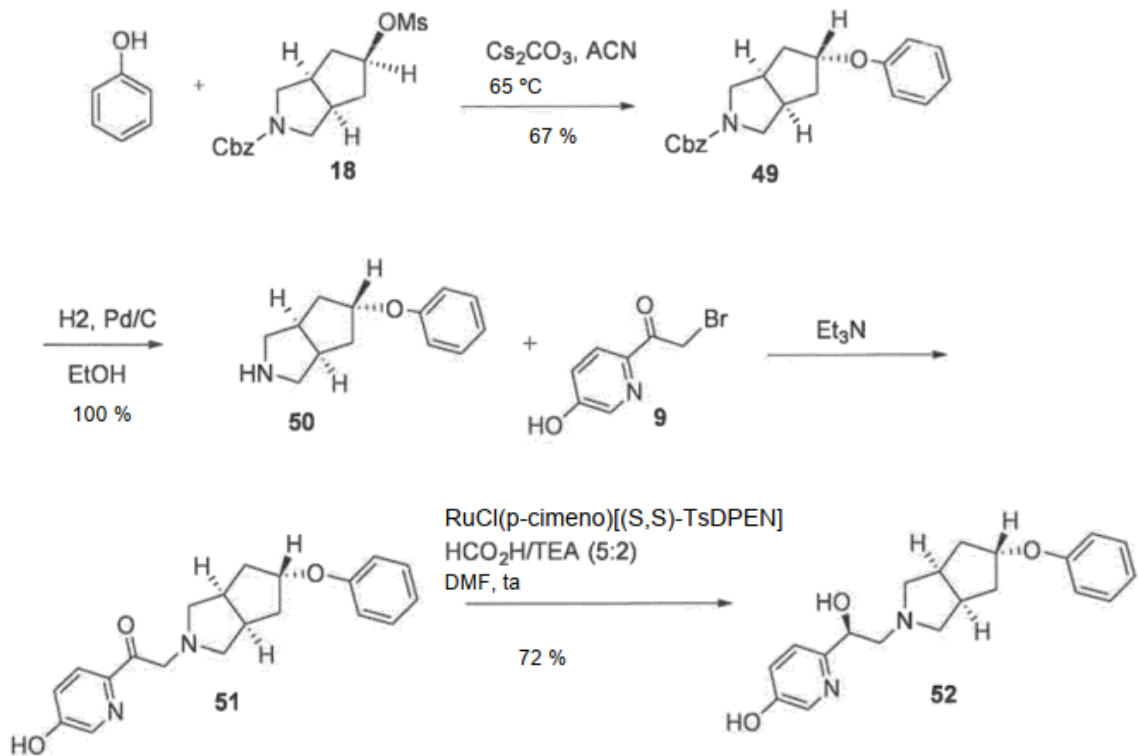
(continuación)

Estructura	Nombre IUPAC	M+H calculado	M+H encontrado	Tiempo de retención (min)	Método
	<i>rac</i> -2-fluoro-4-(1-hidroxi-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-metoxifenoxi)hexahidrociclo penta[c]pirrol-2(1H)-il)etil)fenol	388,44	388,2	1,921	A
	<i>rac</i> -6-(1-hidroxi-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-metoxifenoxi)hexahidrociclo penta[c]pirrol-2(1H)-il)etil)piridin-3-ol	371,44	371,2	1,738	A
	<i>rac</i> -4-(((3aR,5r,6aS)-2-(2-hidroxi-2-(5-hidroxipiridin-2-il)etil)octahidrociclo penta[c]pirrol-5-il)oxi)benzocitrilo	366,43	366,2	1,61	A

Ejemplo 8 - Preparación de 6-((S)-1-hidroxi-2-((3aR,5R,6aS)-5-fenoxihexahidrociclo penta[c]pirrol-2(1H)-il)etil)piridin-3-ol

5

**Esquema 8:**



Etapa 1:

## Preparación de (3aR,5s,6aS)-5-fenoxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de bencilo

A una solución en agitación de (3aR,5r,6aS)-5-(metilsulfonil)oxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de bencilo (30,35 g, 90 mmol) en 600 ml de acetonitrilo se le añadió fenol (9,27 g, 98 mmol) y carbonato de cesio (58,3 g, 179 mmol). La mezcla se agitó con calentamiento a 65 °C durante dos horas y se filtró a través de un lecho de Celite. El Celite se lavó con acetonitrilo. El filtrado se combinó y se concentró. El residuo se cromatografió dos veces sobre gel de sílice eluyendo con heptano/acetato de etilo para proporcionar 20,15 g (67 %) de (3aR,5s,6aS)-5-fenoxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de bencilo. LCMS [M+H]<sup>+</sup> 338,3, 1,35 min, método R.

10 *Etapa 2:*

## Preparación de (3aR,5s,6aS)-5-fenoxioctahidrociclopenta[c]pirrol

A una suspensión en agitación de (3aR,5s,6aS)-5-fenoxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de bencilo (20,08 g, 59,6 mmol) en 700 ml de etanol se le añadió 2,9 g de paladio al 10 % sobre carbono (tipo degussa húmedo). La mezcla se desgasificó, se purgó y se expuso a atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. Se añadieron otros 2,7 g de paladio al 10 % sobre carbono y la mezcla de reacción se agitó durante una hora. El catalizador se filtró con la ayuda de etanol húmedo y el filtrado se concentró para proporcionar 12,23 g (100 %) de (3aR,5s,6aS)-5-fenoxioctahidrociclopenta[c]pirrol. LCMS [M+H]<sup>+</sup> 204,3, 0,84 min, método R.

20

*Etapa 3:*

## Preparación de 1-(5-hidroxipiridin-2-il)-2-((3aR,5s,6aS)-5-fenoxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etan-1-ona

Se añadieron por separado dos soluciones independientes de 2-bromo-1-(5-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (8,75 g, 29,6 mmol) en 30 ml de DMF y (3aR,5s,6aS)-5-fenoxioctahidrociclopenta[c]pirrol (8,22 g, 40,5 mmol) en 40 ml de DMF/2-metil tetrahydrofurano (1:3), a la misma velocidad, a una solución en agitación de trietilamina (3,09 ml, 22,18 mmol) en 20 ml de 2-metil tetrahydrofurano en un baño de hielo durante 1 hora. Después de 1,5 horas de agitación desde el inicio de la adición, la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de dihidrógeno fosfato de potasio. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró a través de un lecho de florisil con la ayuda de acetato de etilo-etanol y se concentró hasta un aceite de color naranja. El aceite se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano-acetato de etilo-EtOH.

25

30

Se añadió salmuera a la solución acuosa de fosfato. Se extrajo con acetato de etilo, La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró a través de un lecho de florisil con la ayuda de acetato de etilo-EtOH. La solución orgánica se concentró hasta que se observó cristalización. El sólido se recogió por filtración y se secó. En combinación se obtuvieron 7,19 g (72 %) de 1-(5-hidroxipiridin-2-il)-2-((3aR,5s,6aS)-5-fenoxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etan-1-ona. LCMS [M+H]<sup>+</sup> 339,3, 1,13 min, método R.

35

40 *Etapa 4:*

## Preparación de 6-((S)-1-hidroxi-2-((3aR,5R,6aS)-5-fenoxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etil)piridin-3-ol

A una solución en agitación, lavada abundantemente con nitrógeno, de 1-(5-hidroxipiridin-2-il)-2-((3aR,5s,6aS)-5-fenoxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etan-1-ona (7,19 g, 21,27 mmol) y RuCl(p-cimeno)[(S,S)-TsDPEN] (0,541 g, 0,851 mmol) en 100 ml de DMF se le añadió una solución de ácido fórmico (4,01 ml, 106 mmol) y trietilamina (5,94 ml, 42,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró. El filtrado se pasó a través de un lecho de florisil con la ayuda de acetato de etilo-etanol y se concentró. El residuo se cromatografió después sobre gel de sílice eluyendo con MeOH-DCM y se concentró hasta que se observó cristalización. El sólido se recogió por filtración, se lavó con heptano, éter y se secó. La concentración del filtrado proporcionó otro cultivo, que se combinó para proporcionar 5,15 g de 6-((S)-1-hidroxi-2-((3aR,5R,6aS)-5-fenoxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etil)piridin-3-ol en forma de un sólido. El sólido se purificó adicionalmente por SFC preparativa (método S). La solución metanólica obtenida se trató con 400 mg de reactivo neutralizador de Si-triamina durante más de 8 horas, se filtró y se concentró para proporcionar 4,07 g (80 %) de 6-((S)-1-hidroxi-2-((3aR,5R,6aS)-5-fenoxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etil)piridin-3-ol. La pureza fue > 98 % y se encontró que el nivel de rutenio era de 54 ppm. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,66 (dt, J=12,75, 4,75 Hz, 2H) 1,83-1,94 (m, 2H) 2,30 (dt, J=8,74, 6,69 Hz, 2H) 2,52-2,60 (m, 4H) 2,65 (dd, J=12,10, 5,01 Hz, 1H) 4,60 (dd, J=7,34, 5,14 Hz, 1H) 4,80 (quint., J=4,62 Hz, 1H) 4,99 (s a, 1H) 6,82-6,91 (m, 3H) 7,13 (dd, J=8,56, 2,81 Hz, 1H) 7,23-7,31 (m, 3H) 8,03 (d, J=2,45 Hz, 1H) 9,67 (s a, 1H); LCMS [M+H]<sup>+</sup> 341,4, 0,91 min, método R

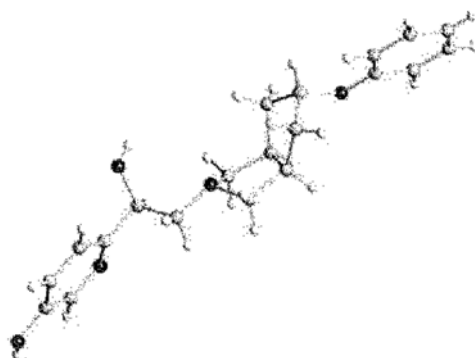
45

50

55

60

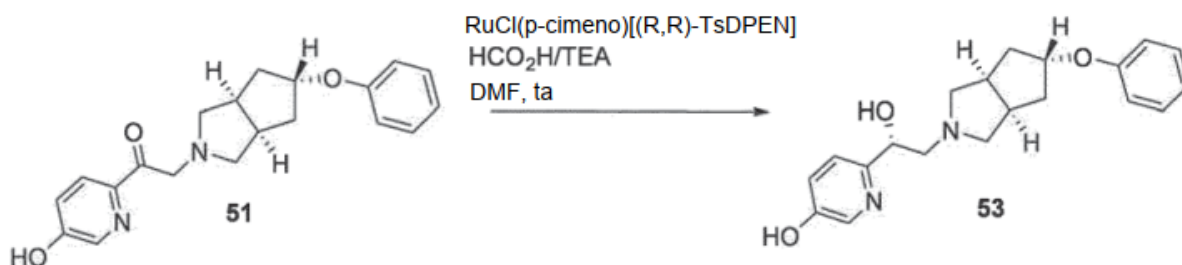
La estereoquímica absoluta se confirmó por cristalografía de rayos X.



Ejemplo 9 - Preparación de 6-((R)-1-hidroxi-2-((3aR,5S,6aS)-5-fenoxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etil)piridin-3-ol

5

**Esquema 9:**

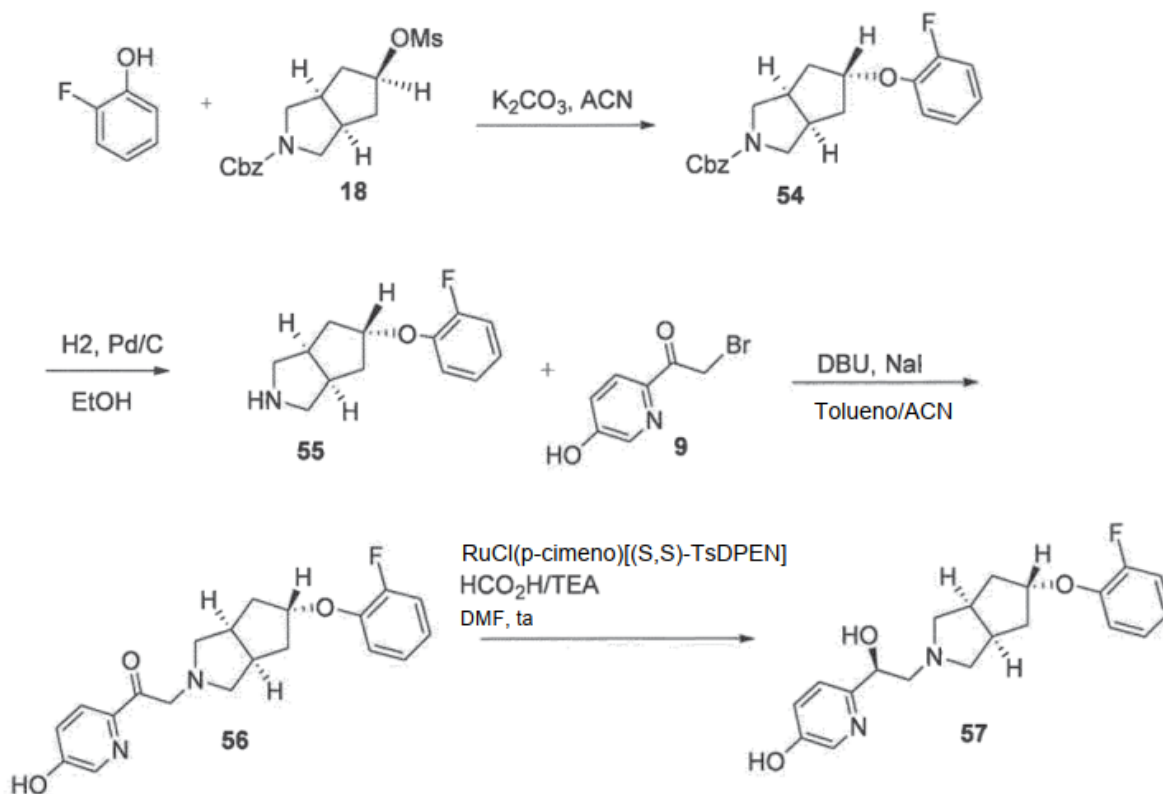


*Etapas 1:*

10 Preparación de 6-((R)-1-hidroxi-2-((3aR,5S,6aS)-5-fenoxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etil)piridin-3-ol

A una solución en agitación, lavada abundantemente con nitrógeno, de 1-(5-hidroxipiridin-2-il)-2-((3aR,5s,6aS)-5-fenoxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etan-1-ona (0,20 g, 0,59 mmol) y RuCl(p-cimeno)[(R,R)-TsDPEN] (0,015 g, 0,024 mmol) en 15 ml de DMF se le añadió una solución de ácido fórmico (0,112 ml, 2,96 mmol) y TEA (0,165 ml, 1,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró. El filtrado se pasó a través de un lecho de florisil con la ayuda de acetato de etilo-etanol y se concentró. El residuo se purificó por SFC preparativa (método S) para proporcionar 71 mg (35 %) de 6-((R)-1-hidroxi-2-((3aR,5S,6aS)-5-fenoxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etil)piridin-3-ol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,68 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,55 - 7,20 (m, 3H), 7,13 (dd, J = 2,8, 8,5 Hz, 1H), 6,97 - 6,76 (m, 3H), 5,00 (s, 1H), 4,81 (p, J = 4,6 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,79 - 2,44 (m, 5H), 2,44 - 2,18 (m, 2H), 2,04 - 1,79 (m, 2H), 1,66 (dt, J = 4,6, 12,7 Hz, 2H); LCMS [M+H]<sup>+</sup> 341,3, 0,92 min, método R.

25 Ejemplo 10 - Preparación de 6-((S)-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxi)etil)piridin-3-ol

**Esquema 10:****Etapa 1:**

## 5 Preparación de (3aR,5s,6aS)-5-(2-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de bencilo

A una suspensión en agitación de carbonato potásico (26,9 g, 194 mmol) en MeCN (Volumen: 400 ml) se le añadió 2-fluorofenol (7,89 ml, 88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se le añadió (3aR,5s,6aS)-5-((metilsulfonyl)oxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de bencilo (30 g, 88 mmol) en forma de un sólido. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se calentó a 60 °C durante una noche y después 6 horas más. La reacción se diluyó con más acetonitrilo (200 ml) y se calentó durante una noche. La suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró sobre un lecho de Celite. El filtrado se evaporó parcialmente y se diluyó con EtOAc (200 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se cargó sobre una columna Redisepp de 750 g y se eluyó con un gradiente de n-heptano: EtOAc (0-40 %). Las fracciones se recogieron, se combinaron y se evaporaron para dar un aceite de color amarillo claro, que cristalizó después de un periodo de reposo para dar (3aR,5s,6aS)-5-(2-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de bencilo (22,6 g; 72 % de rendimiento). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> 356,3, Tr = 1,88 min, método R.

20 **Etapa 2:**

## Preparación de (3aR,5s,6aS)-5-(2-fluorofenoxi)octahidrociclopenta[c]pirrol

A una solución en agitación de (3aR,5s,6aS)-5-(2-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de bencilo (22,6 g, 60,5 mmol) en etanol (Volumen: 400 ml) en atmósfera de nitrógeno se le cargó paladio al 10 % sobre carbono (húmedo-degussa) (0,644 g, 0,605 mmol; 10 % en moles). La suspensión en agitación se colocó después en atmósfera de hidrógeno gaseoso (varias fases completas de evacuación/cargado) y después se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se puso en atmósfera de N<sub>2</sub>. El catalizador se eliminó mediante filtración por succión sobre un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío para dar (3aR,5s,6aS)-5-(2-fluorofenoxi)octahidrociclopenta[c]pirrol en forma de un aceite de color amarillo claro (14,2 g; 100 % de rendimiento). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> 222,2 Tr = 0,85 min, método R.

**Etapa 3:**

## 35 Preparación de 2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-(5-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona

Solución A: (3aR,5s,6aS)-5-(2-fluorofenoxi)octahidrociclopenta[c]pirrol (9,48 g, 42,9 mmol) y trietilamina (3,45 ml, 24,74 mmol) en DMF (45 ml). Solución B: 2-bromo-1-(5-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (9,5 g, 33,0 mmol) en DMF (45 ml).

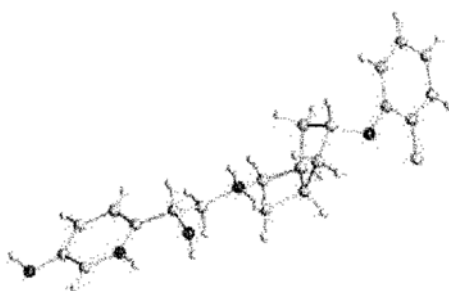
5 La solución A y la solución B se bombearon juntas (a 1,0 ml/min) mezclándose en un mezclador en forma de T, seguido de un circuito de reacción de 10 ml (tiempo de residencia total 5 min) y la salida se recogió en un recipiente de reacción en agitación que contenía diclorometano y solución al 10 % de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. La solución bifásica se separó y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se evaporó a alto vacío para eliminar tanto disolvente como fue posible sin calentar el baño de agua por encima de los 20 °C. La solución de color naranja/pardo oscura se cargó después sobre un lecho de sílice seco grande y se lavó con DCM, seguido de elución a través de una columna Redisep de 750 g usando un gradiente en columna de DCM/[EtOAc/EtOH (3:1)] para dar 2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-(5-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona en forma de una espuma de color naranja (6,7 g). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> 357,3, Tr = 1,08 min, método R.

#### 15 Etapa 4:

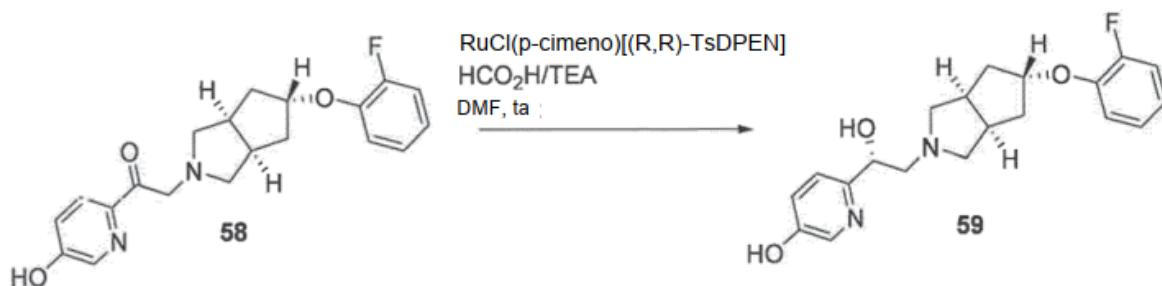
Preparación de 6-((S)-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxietil)piridin-3-ol

20 2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-(5-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (6,7 g, 18,8 mmol) en DMF (Volumen: 94 ml) se desgasificó en corriente de N<sub>2</sub> durante 10 minutos. La mezcla de reacción se cargó con una mezcla preformada de ácido fórmico (3,55 ml, 94 mmol) y trietilamina (5,24 ml, 37,6 mmol). Esto se siguió después de catalizador de RuCl(p-cimeno)-[(S,S-pTs-DPEN)] (0,359 g, 0,564 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente en atmósfera inerte de N<sub>2</sub>. Después de 16 horas se añadió más catalizador (1 % en moles) (total 4 % en moles añadido por reacción) y la reacción se agitó durante 7 horas más. La reacción se interrumpió con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró (baño de agua a 40 °C) hasta un residuo en bruto de color pardo oscuro, que se cargó directamente sobre sílice seco (en forma de DMF concentrado) y se eluyó en una columna Redisep de 330 g con DCM/MeOH (0-30 %) para producir un sólido de color verde claro. El sólido se recogió en metil *tert*-butil éter (MTBE) sometido a reflujo y se filtró en caliente. El filtrado se trató con carbón, se filtró y se evaporó para dar un sólido. El sólido se volvió a recoger en MTBE caliente (150 ml), seguido de la adición de n-heptano (150 ml) y se recristalizó durante una noche, el cual, después de filtrarlo y lavarlo con n-heptano proporcionó un sólido de color blanquecino. El sólido se secó en un horno de vacío durante 3 días (a 40 °C) para dar 6-((S)-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxietil)piridin-3-ol (3,38 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,67 (s, 1H), 8,13 - 7,87 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 - 7,00 (m, 4H), 7,00 - 6,77 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,84 (c, J = 4,4 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 2,77 - 2,40 (m, 5H), 2,39 - 2,20 (m, 2H), 1,93 (dd, J = 4,3, 8,8 Hz, 2H), 1,65 (dt, J = 4,8, 13,0 Hz, 2H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> 359,4 Tr = 0,93 min, método R.

40 La estereoquímica absoluta se confirmó por cristalografía de rayos X.

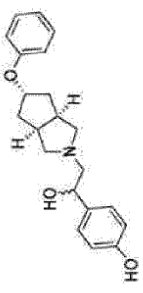
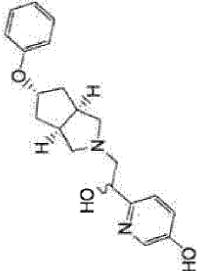
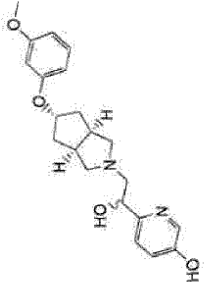
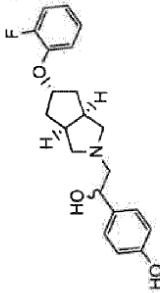


45 Ejemplo 11 - Preparación de 6-((R)-2-((3aR,5S,6aS)-5-(2-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxietil)piridin-3-ol

**Esquema 11:****Etapa 1:**

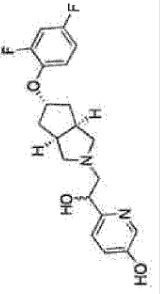
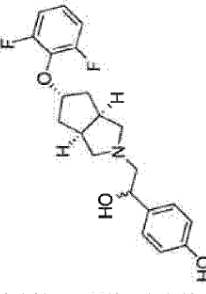
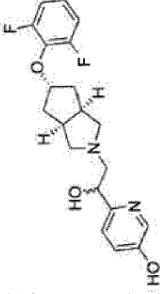
- 5 Preparación de 6-((R)-2-((3aR,5S,6aS)-5-(2-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxiethyl)piridin-3-ol
- 2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-(5-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona (0,25 g, 0,70 mmol) en DMF (Volumen: 1 ml) se desgasificó en corriente de  $\text{N}_2$  durante 10 minutos. La mezcla de reacción se cargó con una mezcla preformada de ácido fórmico (49,9 mg, 0,70 mmol) y trietilamina (0,196 ml, 1,40 mmol). Esto se siguió después de catalizador de  $\text{RuCl(p-cimeno)-[(R,R-pTs-DPEN)]}$  (13,4 mg, 0,021 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente en atmósfera inerte de  $\text{N}_2$  durante una noche. La reacción se interrumpió con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se diluyó con  $\text{EtOAc}$ . La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró.
- 10 El residuo se purificó por SFC (método S) para dar 6-((R)-2-((3aR,5S,6aS)-5-(2-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxiethyl)piridin-3-ol en forma de una espuma de color beis (121 mg, 46 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,69 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 - 6,99 (m, 4H), 6,99 - 6,80 (m, 1H), 4,98 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,92 - 4,77 (m, 1H), 4,60 (dt, J = 4,5, 8,4 Hz, 1H), 2,74 - 2,44 (m, 5H), 2,42 - 2,18 (m, 2H), 2,06 - 1,82 (m, 2H), 1,65 (dt, J = 4,9, 13,1 Hz, 2H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  359,4 Tr = 0,99 min, método R.
- 15

Tabla 3: Los siguientes compuestos se prepararon por el método descrito anteriormente.

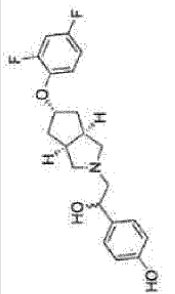
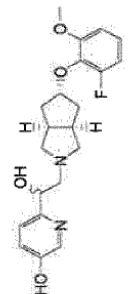
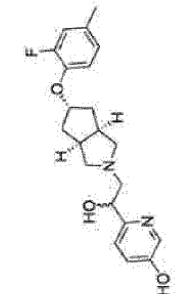
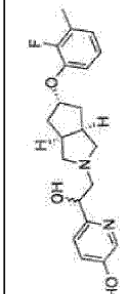
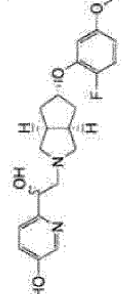
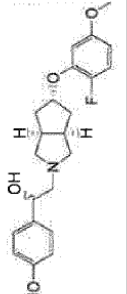
Estructura	Nombre IUPAC	M+H calculado	M+H encontrado	Tiempo de retención (min)	Método
	<i>rac</i> -4-(1-hidroxi-2-((3aR,5s,6aS)-5-fenoxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-i)etil)fenol	340,42	340,2	1,822	A
	<i>rac</i> -4-(1-hidroxi-2-((3aR,5s,6aS)-5-fenoxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-i)etil)fenol	341,42	341,2	1,936	A
	<i>rac</i> -6-(1-hidroxi-2-((3aR,5s,6aS)-5-(3-metoxifenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-i)etil)piridin-3-ol	371,44	371,5	1,699	A
	<i>rac</i> -4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-i)-1-hidroxi)etil)fenol	358,4	358,2	1,839	A



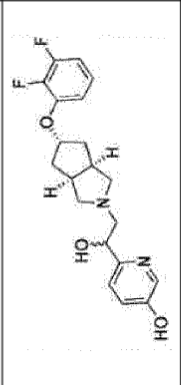
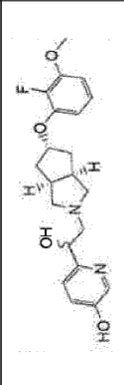
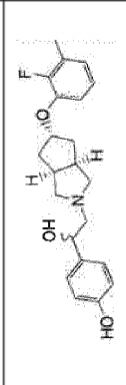
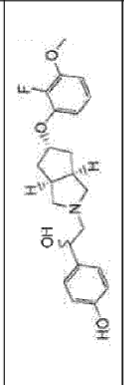
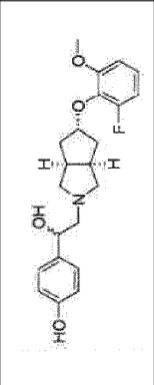
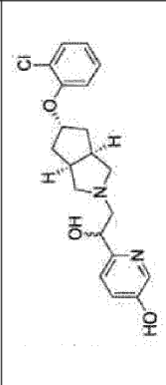
(continuación)

Estructura	Nombre IUPAC	M+H calculado	M+H encontrado	Tiempo de retención (min)	Método
	<i>rac</i> -6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxi)etil)piridin-3-ol	359,4	359,2	1,755	A
	<i>rac</i> -6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-(2,4-difluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxi)etil)piridin-3-ol	377,16	377,2	2,374	J
	<i>rac</i> -4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2,6-difluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxi)etil)fenol	376,41	376,2	2,756	A
	<i>rac</i> -6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2,6-difluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxi)etil)piridin-3-ol	377,4	377,2	2,672	K

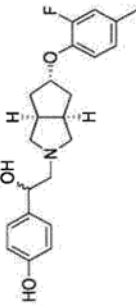
(continuación)

Estructura	Nombre IUPAC	M+H calculado	M+H encontrado	Tiempo de retención (min)	Método
	<i>rac</i> -4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2,4-difluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxi)etil)fenol	376,42	376,1	2,957	K
	<i>rac</i> -6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluoro-6-metoxifenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxi)etil)piridin-3-ol	389,43	389,2	2,503	J
	<i>rac</i> -6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluoro-4-metilfenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxi)etil)piridin-3-ol	373,43	373,2	2,628	J
	<i>rac</i> -6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluoro-3-metilfenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxi)etil)piridin-3-ol	373,43	373,5	2,616	J
	<i>rac</i> -6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluoro-5-metoxifenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxi)etil)piridin-3-ol	389,43	389,2	2,535	J
	<i>rac</i> -4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluoro-5-metoxifenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxi)etil)fenol	388,44	388,3	2,752	J

(continuación)

Estructura	Nombre IUPAC	M+H calculado	M+H encontrado	Tiempo de retención (min)	Método
	<i>rac</i> -6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2,3-difluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxi)piridin-3-ol	377,16	377,2	2,585	A
	<i>rac</i> -6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluoro-3-metoxifenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxi)piridin-3-ol	389,43	389,2	2,493	A
	<i>rac</i> -4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluoro-3-metilfenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxi)fenol	372,45	372,2	2,851	A
	<i>rac</i> -4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluoro-3-metoxifenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxi)fenol	388,44	388,5	2,717	A
	<i>rac</i> -4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluoro-6-metoxifenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxi)fenol	388,44	388,3	2,727	A
	<i>rac</i> -6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-clorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxi)piridin-3-ol	375,86	375,1	2,613	A

(continuación)

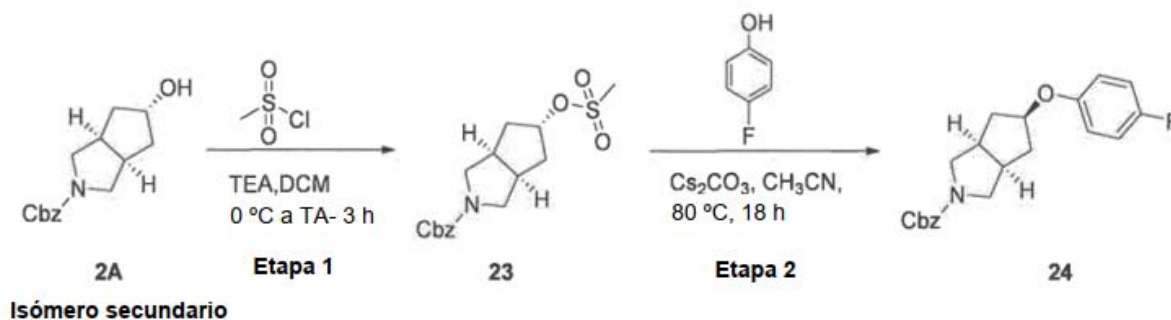
Estructura	Nombre IUPAC	M+H calculado	M+H encontrado	Tiempo de retención (min)	Método
	<i>rac</i> -4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluoro-4-metilfenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxietil)fenol	372,45	372,2	2,852	Q

El isómero secundario 2A se puede usar también para crear compuestos con la configuración relativa opuesta como se muestra en los ejemplos siguientes

Ejemplo 12-- Preparación de 5-(4-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5r,6aS)-bencilo

5

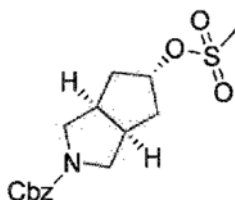
Esquema 12:



*Etapa 1:*

10

Preparación de 5-((metilsulfonil)oxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5s,6aS)-bencilo

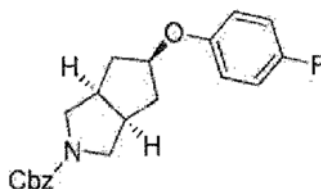


15 A una solución de 5-hidroxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5s,6aS)-bencilo (1,4 g, 5,364 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió trietilamina (2,24 ml, 16,091 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (1,1 ml, 10,727 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La solución se diluyó con hielo-agua (25 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml x 3). Los extractos combinados se lavaron con solución de bicarbonato sódico (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título 5-((metilsulfonil)oxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5s,6aS)-bencilo (1,8 g, 98,9 %) en forma de un líquido de color parduzco. M+H calculado: 340,4; M+H encontrado: 340,1.

*Etapa 2:*

25

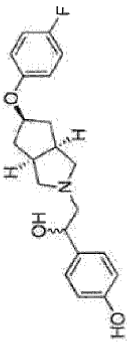
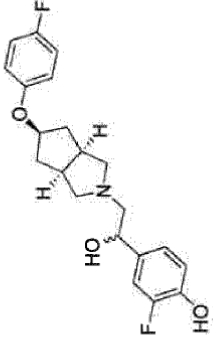
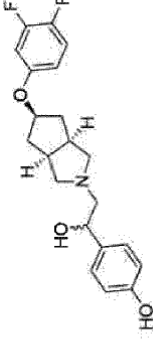
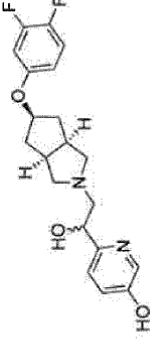
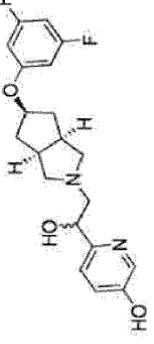
Preparación de 5-(4-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5r,6aS)-bencilo



30 A una solución de 5-((metilsulfonil)oxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5s,6aS)-bencilo (1,5 g, 4,424 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió 4-fluorofenol (1,0 g, 8,849 mmol) y carbonato de cesio (2,87 g, 8,849 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 h. Después de que se completara la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante un purificador combiflash usando acetato de etilo al 10 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 5-(4-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5r,6aS)-bencilo (0,7 g, 44,58 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. M+H calculado: 356,4; M+H encontrado: 356,3.

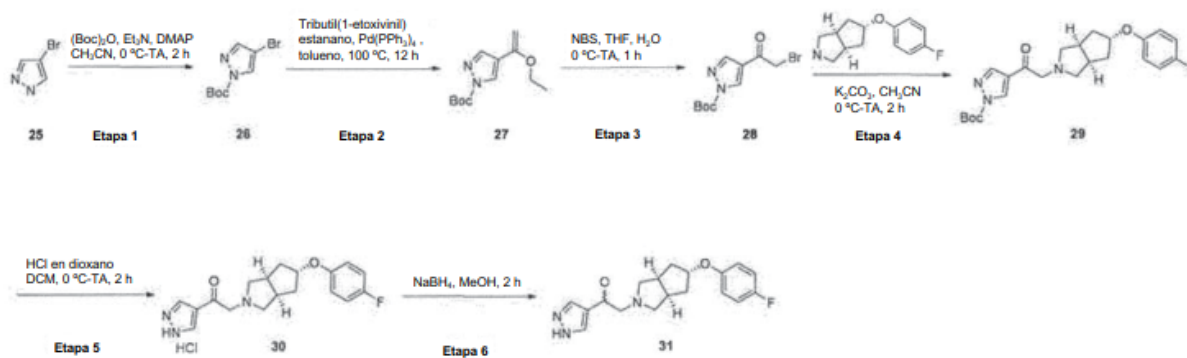
35

Tabla 4: Los siguientes compuestos se prepararon por el método del ejemplo 12.

Estructura	Nombre IUPAC	M+H calculado	M+H encontrado	Tiempo de retención (min)	Método
	<i>rac</i> -2-fluoro-4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxi-etil)fenol	358,4	358,2	1,886	A
	<i>rac</i> -2-fluoro-4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxi-etil)fenol	376,41	376,3	8,537	B
	<i>rac</i> -4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-(3,4-difluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxi-etil)fenol	376,4	376,2	1,348	D
	<i>rac</i> -6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-(3,4-difluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxi-etil)piridin-3-ol	377,39	377,4	1,863	A
	<i>rac</i> -6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-(3,5-difluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxi-etil)piridin-3-ol	377,4	377,4	1,845	A

Ejemplo 13-- Preparación de *rac*-2-((3*a*R,5*s*,6*a*S)-5-(4-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1H)-il)-1-(1H-pirazol-4-il)etanol

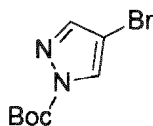
**Esquema 13:**



5

*Etapa 1:*

Preparación de 4-bromo-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



10

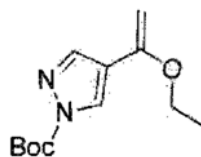
Se añadió anhídrido de Boc (2,34 ml, 10,2 mmol) a una solución de 4-bromo-1H-pirazol (1 g, 6,8 mmol), trietilamina (3,3 ml, 23,8 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,166 g, 1,36 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El material en bruto se purificó mediante un purificador combiflash usando acetato de etilo al 10 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 4-bromo-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,65 g, 98 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 1,65 (s, 9H).

15

20

*Etapa 2:*

Preparación de 4-(1-etoxivinil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



25

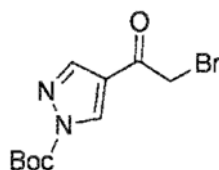
Se purgó nitrógeno en una solución de 4-bromo-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,75 g, 3,03 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estannano (1,13 ml, 3,34 mmol) en tolueno (10 ml) durante 15 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,175 g, 0,152 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título 4-(1-etoxivinil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,7 g, en bruto) en forma de un líquido de color negro. El material en bruto se recogió tal cual para la etapa siguiente sin más purificación.

30

*Etapa 3:*

35

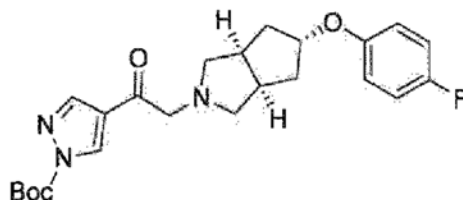
Preparación de 4-(2-bromoacetil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió N-bromosuccinimida (0,52 g, 2,94 mmol) a una solución de 4-(1-etoxivinil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,7 g, 2,94 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y agua (5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El material en bruto se purificó mediante un purificador combiflash usando acetato de etilo al 20 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 4-(2-bromoacetyl)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un líquido incoloro (0,31 g, 35 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,66 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 1,68 (s, 9H).

#### Etapa 4:

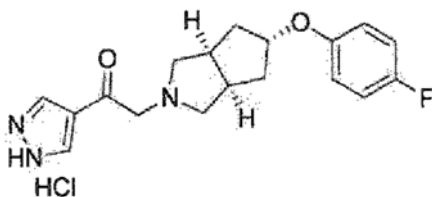
Preparación de 4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)acetil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución de (3aR,5s,6aS)-5-(4-fluorofenoxi)octahidrociclopenta[c]pirrol (0,24 g, 1,08 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió carbonato potásico (0,45 g, 3,25 mmol) seguido de 4-(2-bromoacetyl)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,31 g, 1,08 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante un purificador combiflash usando metanol al 3 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título 4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)acetil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,2 g, 43 % de rendimiento) en forma de un material gomoso. (M+H)-<sup>boc</sup> calculado: 330,38; (M+H)-<sup>boc</sup> encontrado: 330,4.

#### Etapa 5:

Preparación de clorhidrato de 2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-(1H-pirazol-4-il)etanona

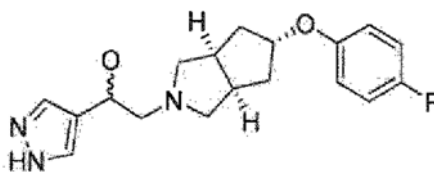


Se añadió ácido clorhídrico en dioxano (1,5 ml) a una solución de 4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)acetil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,15 g, 0,35 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El material en bruto se trituró con éter dietílico en pentano (50 ml, 50 %) y se secó para proporcionar el compuesto del título clorhidrato de 2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-(1H-pirazol-4-il)etanona (0,09 g, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. M+H calculado: 330,38; M+H encontrado: 330,4.

#### Etapa 6:

Preparación de *rac*-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-(1H-pirazol-4-il)etanol

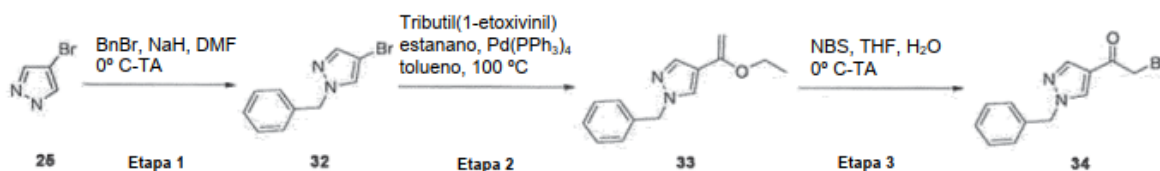




A una solución de clorhidrato de 2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-(1H-pirazol-4-il)etanona (0,09 g, 0,246 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió borohidruro sódico (0,09 g, 2,46 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se lavó con éter en pentano (50 ml, 50 %) para proporcionar el compuesto del título 2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-(1H-pirazol-4-il)etanona (0,065 g, 80,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. M+H calculado: 332,39; M+H encontrado: 332,4.

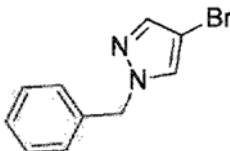
Ejemplo 14--Preparación de 1-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-2-bromoetanona:

### Esquema 14:



Etapa 1:

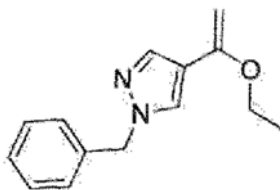
Preparación de 1-bencil-4-bromo-1H-pirazol



Se añadió hidruro sódico (0,2 g, 60 %, 5,1 mmol) a una solución de 4-bromo-1H-pirazol (0,5 g, 3,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió bromuro de bencilo (0,485 ml, 4,08 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El material en bruto se purificó mediante un purificador combiflash usando acetato de etilo al 7 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 1-bencil-4-bromo-1H-pirazol (0,7 g, 87 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. M+H calculado: 236,99; M+H encontrado: 236,9.

Etapa 2:

Preparación de 1-bencil-4-(1-etoxivinil)-1H-pirazol

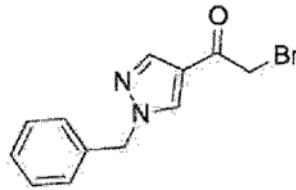


Se purgó nitrógeno en una solución de 1-bencil-4-bromo-1H-pirazol (0,55 g, 2,32 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estano (0,862 ml, 2,55 mmol) en tolueno (15 ml) durante 15 minutos. Después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,134 g, 0,116 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título 1-bencil-4-(1-etoxivinil)-1H-pirazol (0,52 g, en bruto) en forma de un líquido de color negro. El material en bruto se recogió tal cual para la etapa siguiente

sin más purificación.

Etapa 3:

5 Preparación de 1-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-2-bromoetana



10 Se añadió N-bromosuccinimida (0,487 g, 2,74 mmol) a una solución de 1-bencil-4-(1-etoxivinil)-1H-pirazol (0,52 g, 2,28 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y agua (5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El material en bruto se purificó mediante un purificador combiflash usando acetato de etilo al 20 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 1-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-2-bromoetana (0,23 g, 36 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. M+H calculado: 279,01; M+H encontrado: 279,0.

15

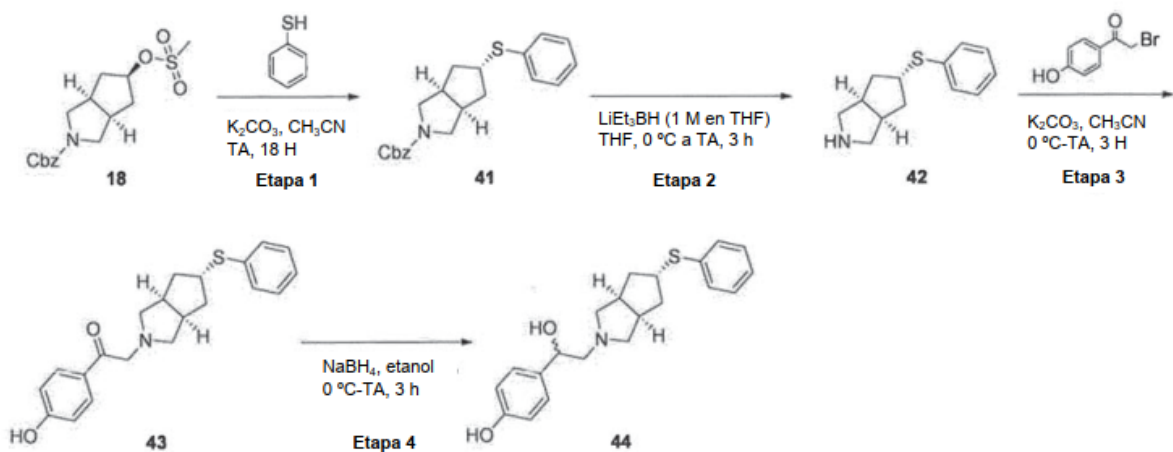
Tabla 5: Los siguientes compuestos se prepararon por el método del ejemplo 14.

Estructura	Nombre IUPAC	M+H calculado	M+H encontrado	Tiempo de retención (min)	Método
	<i>rac</i> -1-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-fluorofenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etanol	422,51	422,2	2,104	A

Ejemplo 17-- Preparación de *rac*-4-(1-hidroxi-2-((3aR,5s,6aS)-5-(feniltio)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etil)fenol:

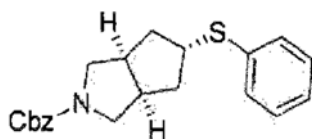
20

**Esquema 17:**



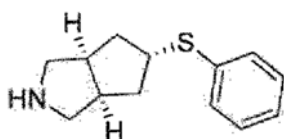
Etapa 1:

25 Preparación de 5-(feniltio)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5s,6aS)-bencilo



5 A una mezcla de 5-((metilsulfonyl)oxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5r,6aS)-bencilo (2,7 g, 7,954 mmol) y carbonato potásico (2,74 g, 19,88 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió bencenotiol (1,22 ml, 11,93 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el lecho se lavó con acetato de etilo y el filtrado combinado se concentró para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 8 % en hexano para obtener el compuesto del título 5-(feniltio)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5s,6aS)-bencilo (1,6 g, 56 % de rendimiento) en forma de un semisólido incoloro. (M+H) calculado: 354,48; (M+H) encontrado: 354,4 *Etapa 2:*

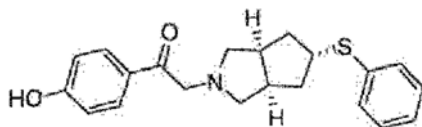
Preparación de (3aR,5s,6aS)-5-(feniltio)octahidrociclopenta[c]pirrol



15 A una solución de 5-(feniltio)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,5s,6aS)-bencilo (1,0 g, 2,82 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió trietilborohidruro de litio, (solución 1 M en tetrahidrofurano, 1,49 g, 14,14 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto (3aR,5s,6aS)-5-(feniltio)octahidrociclopenta[c]pirrol (1,2 g, en bruto), se tomó usó tal cual en la etapa siguiente sin más purificación. (M+H) calculado: 220,11; (M+H) encontrado: 220,3.

25 *Etapa 3:*

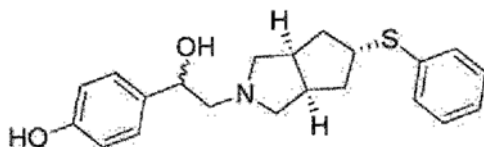
Preparación de 1-(4-hidroxifenil)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(feniltio)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etanona



30 A una solución de (3aR,5s,6aS)-5-(feniltio)octahidrociclopenta[c]pirrol (0,3 g, 1,36 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió carbonato potásico (0,47 g, 3,42 mmol) a 0 °C, seguido de la adición de 2-bromo-1-(4-hidroxifenil)etanona (0,29 g, 1,36 mmol). La suspensión resultante se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con metanol al 10 % en diclorometano, el filtrado combinado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 10 % en diclorometano y se purificó otra vez por HPLC preparativa (Columna: Zorbax XDB C18 (150 mm X 4,6 mm X 3,5 µm), Fase móvil (A): ácido fórmico al 0,01 % en agua, Fase móvil (B): acetonitrilo, Caudal: 1,0 ml/min, T/% de B: 0/20,10/70,25/70,27/20,30/20) para obtener el compuesto del título 1-(4-hidroxifenil)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(feniltio)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etanona (0,14 g, 29 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. (M+H) calculado: 354,48; (M+H) encontrado: 354,4.

40 *Etapa 4:*

Preparación de *rac*-4-(1-hidroxi-2-((3aR,5s,6aS)-5-(feniltio)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etil)fenol



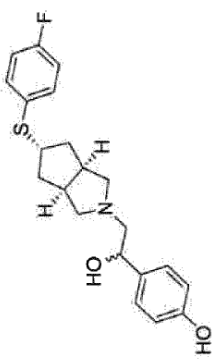
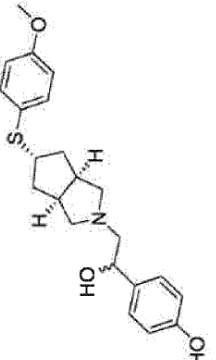
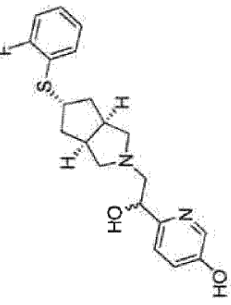
45 A una solución de 1-(4-hidroxifenil)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(feniltio)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etanona (0,1 g, 0,28 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió borohidruro sódico (0,21 g, 5,65 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se concentró al vacío. El residuo acuoso se extrajo con diclorometano (50 ml x 3), la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró

## ES 2 791 327 T3

al vacío para proporcionar un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 4 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título 4-(1-hidroxi-2-((3aR,5s,6aS)-5-(feniltio)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etil)fenol (0,045 g, 45 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. (M+H) calculado: 356,49; (M+1) encontrado: 356,3.

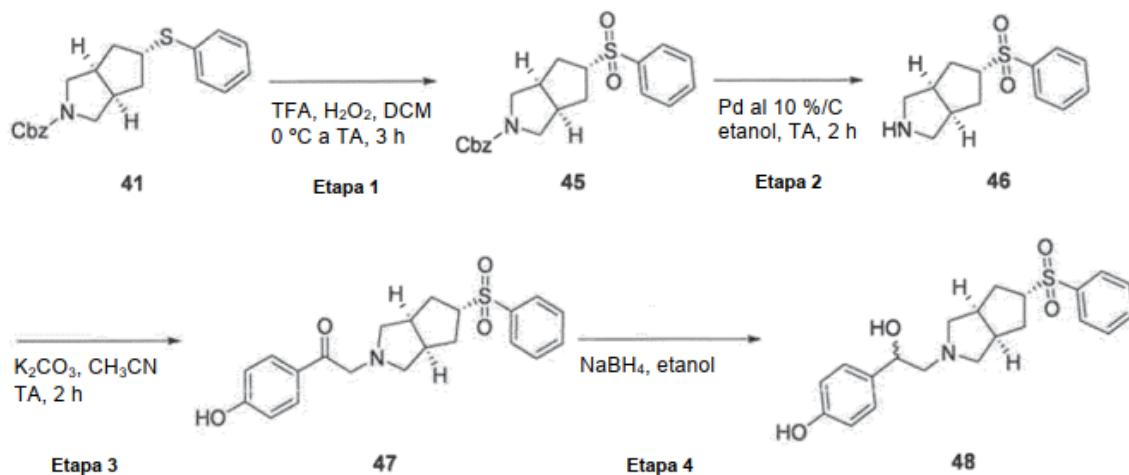
5

Tabla 6: Los siguientes compuestos se prepararon por el método descrito anteriormente.

Estructura	Nombre IUPAC	(M+H) calculado	(M+H) encontrado	Tiempo de retención (min)	Método
	<i>rac</i> -4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-((4-fluorofenil)tio)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxietil)fenol	374,15	374,1	1,975	A
	<i>rac</i> -4-(1-hidroxi-2-((3aR,5s,6aS)-5-((4-metoxifenil)tio)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etil)fenol	386,17	386,2	2,086	A
	<i>rac</i> -6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-((2-fluorofenil)tio)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxietil)piridin-3-ol	375,15	375,1	1,302	D

Ejemplo 18 -- Preparación de *rac*-4-(1-hidroxi-2-((3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(fenilsulfonil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)etil)fenol

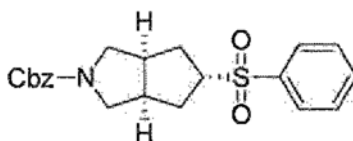
**Esquema 18:**



5

Etapa 1:

Preparación de 5-(fenilsulfonil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de (3*aR*,5*s*,6*aS*)-bencilo

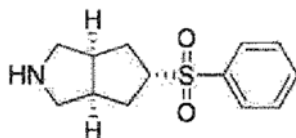


10

A una mezcla de 5-(feniltio)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de (3*aR*,5*s*,6*aS*)-bencilo (0,7 g, 1,98 mmol), ácido trifluoro acético (5 ml) y diclorometano (5 ml) se le añadió peróxido de hidrógeno (1,12 ml, 9,95 mmol, acuoso al 35 %) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico a pH=7. La mezcla se extrajo con diclorometano (150 ml x 3), la capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml) y solución de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 35 % en hexano para obtener el compuesto del título 5-(fenilsulfonil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de (3*aR*,5*s*,6*aS*)-bencilo (0,63 g, 83 % de rendimiento) en forma de un semisólido incoloro. (M+H) calculado: 386,53; (M+H) encontrado: 386,1.

Etapa 2:

Preparación de (3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(fenilsulfonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol:

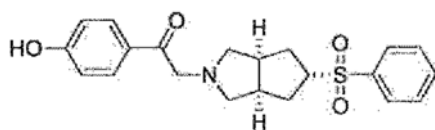


A una solución en agitación de 5-(fenilsulfonil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de (3*aR*,5*s*,6*aS*)-bencilo (0,38 g, 0,98 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió Pd al 10%/C (0,1 g) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se sometió a hidrogenación en globo y se agitó durante 2 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla se filtró a través de celite y el lecho se lavó con metanol. El filtrado combinado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(fenilsulfonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol (0,22 g, en bruto) en forma de una goma incolora. (M+H) calculado: 252,1; (M+H) encontrado: 252,2.

35

Etapa 3:

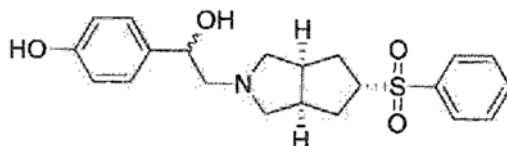
Preparación de 1-(4-hidroxifenil)-2-((3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(fenilsulfonil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)etanona



5 A una solución de (3aR,5s,6aS)-5-(fenilsulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol (0,21 g, 0,83 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió carbonato potásico (0,28 g, 2,08 mmol) a 0 °C seguido de la adición de 2-bromo-1-(4-hidroxifenil)etanona (0,18 g, 0,835 mmol). La suspensión resultante se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con metanol al 10 % en diclorometano. El filtrado combinado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 10 % en diclorometano y se purificó otra vez por HPLC preparativa; (Columna: Zorbax XDB C18(150 mm X 4,6 mm X 3,5 µm), Fase móvil (A): ácido fórmico al 0,01 %, Fase móvil (B): acetonitrilo, Caudal: 1,0 ml/min, T/% de B: 0/20,10/70, 25/70,27/20,30/20) para obtener el compuesto del título 1-(4-hidroxifenil)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(fenilsulfonil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etanona (0,14 g, 43 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. (M+H) calculado: 386,13; (M+H) encontrado: 386,1.

#### Etapa 4:

15 Preparación de *rac*-4-(1-hidroxi-2-((3aR,5s,6aS)-5-(fenilsulfonil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etil)fenol



20 A una solución de 1-(4-hidroxifenil)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(fenilsulfonil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etanona (0,15 g, 0,39 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió borohidruro sódico (0,29 g, 7,78 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se concentró al vacío. El residuo acuoso se extrajo con diclorometano (50 ml x 3), la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 7 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título 4-(1-hidroxi-2-((3aR,5s,6aS)-5-(fenilsulfonil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etil)fenol (0,042 g, 28 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. (M+H) calculado: 388,15; (M+H) encontrado: 388,4.

Tabla 7: Los siguientes compuestos se prepararon por el método descrito anteriormente.

Estructura	Nombre IUPAC	(M+H) calculado	(M+H) encontrado	Tiempo de retención (min)	Método
	<i>rac</i> -2-fluoro-4-(1-hidroxi-2-((3aR,5s,6aS)-5-(fenilsulfonil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)etil)fenol	406,14	406,1	4,11	C

30 Ejemplo 19 - Ensayo celular

35 Cultivo celular y sembrado en placas: Las células HEK293 que expresan NR1/NR2B (Chantest, Cleveland, OH) se hicieron crecer hasta el 70-80 % de confluencia como una monocapa adherente en matraces de cultivo de tejidos convencionales a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 % según las instrucciones del proveedor. La expresión de NR2B se indujo mediante incubación con 0,3-0,4 µg/ml de tetraciclina en presencia de ARL-15896 4 mM durante 18-24 horas en las mismas condiciones de crecimiento, luego se transfirió a 30 °C durante otras 3-5 horas.

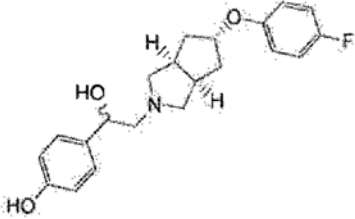
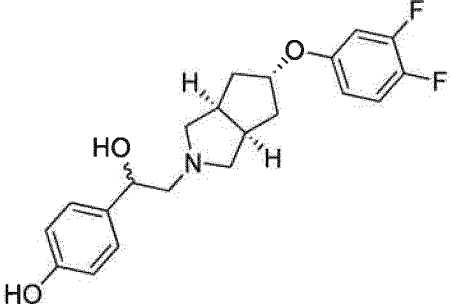
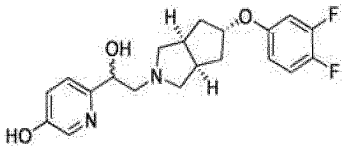
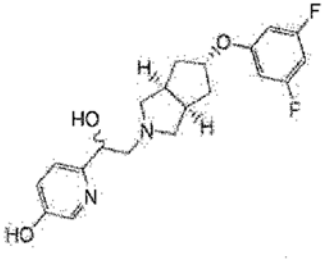
40 Tras la inducción, se retiró el medio de cultivo celular y las células se enjuagaron una vez con solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco libre de Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup>. A continuación las células se retiraron del matraz usando TrypLE™ Express (Life Technologies) de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se recolectaron en tubos de centrifuga de 50 ml. Después de dos lavados en HBSS libre de Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup> con HEPES 20 mM (HHnoCa), se contaron las células y se evaluó la viabilidad usando azul de tripano. Para cargar las células con colorante sensible a Ca<sup>2+</sup>, se resuspendieron en fluo-8 más el componente B (AAT Bioquest Products) diluido en HHnoCa y se incubaron 15 minutos a 37 °C, seguido de 30 minutos a temperatura ambiente (en oscuridad). A continuación, las células se lavaron y se

resuspendieron en HHnoCa para eliminar el colorante extracelular y se colocaron en placas de 384 pocillos (Falcon, sin recubrir) a 20.000-30.000 células/pocillo en un volumen final de 25 µl/pocillo.

5 Ensayo FDSS: A cada pocillo de la placa, se añadieron 10 µl de compuesto de prueba, control (MK801) o tampón HHnoCa a diferentes concentraciones para producir concentraciones finales de 0,001, 0,003, 0,010, 0,030, 0,100, 0,300, 1,000, 3,000, 10,000 o 30,000 µM de concentración final de DMSO del 0,1 %. Después de 10 minutos de preincubación en la oscuridad, las placas se cargan en el Hamamatsu FDSS 6000. Después de recolectar las imágenes de fluorescencia inicial, se añade glutamato 3 µM, glicina 3 µM y Ca<sup>2+</sup> 1 mM en tampón HHnoCa a cada pocillo, y se registra el Ca<sup>2+</sup> durante 3 minutos. Los datos se procesaron calculando la relación de fluorescencia al final de la recolección de datos con respecto a la fluorescencia inicial para evaluar el grado de inhibición de flujo de entrada de Ca<sup>2+</sup> en relación con la observada en MK801.

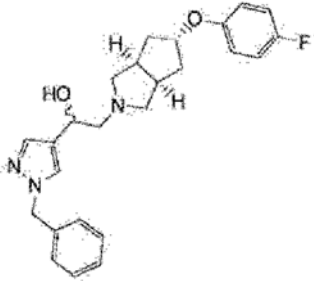
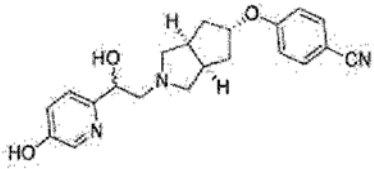
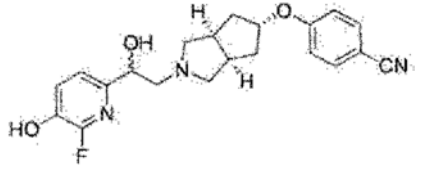
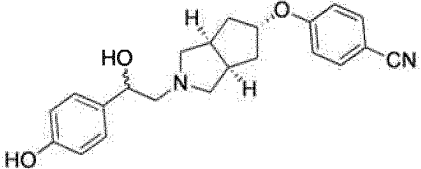
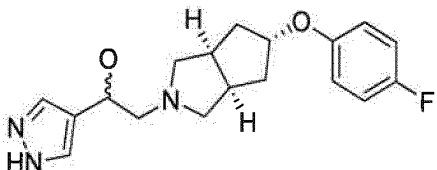
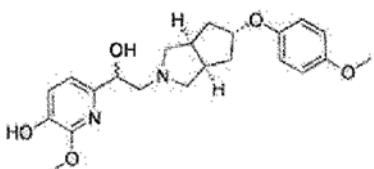
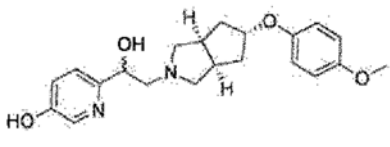
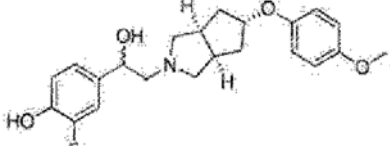
15 La Tabla 8 a continuación proporciona la actividad de cada compuesto de acuerdo con la leyenda de que "++++" indica inhibición a una concentración <100 nM; "+++" indica inhibición a una concentración entre 100 nM y 1 µM del compuesto desvelado; "++" indica inhibición a una concentración de 1 µM a 10 µM; y "+" indica inhibición a una concentración > 10 µM.

Tabla 8: Ensayo NR2B NAM

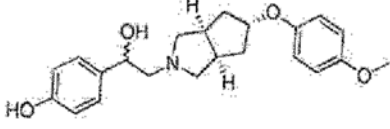
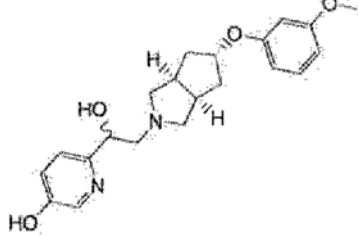
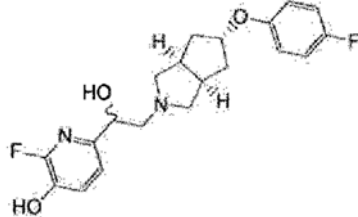
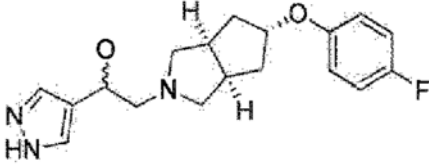
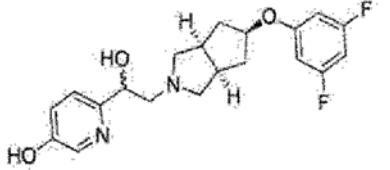
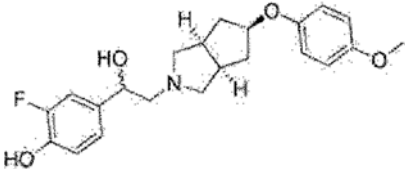
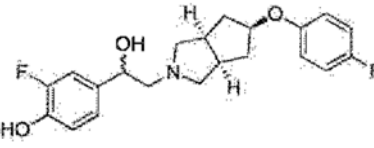
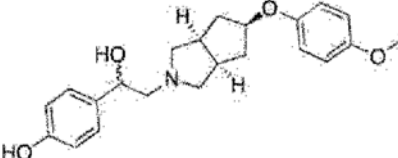
Estructura	Cl <sub>50</sub> de NR2B NAM (M)	Categoría de actividad
	1,30E-08	++++
	1,40E-08	++++
	1,78E-08	++++
	5,83E-08	++++



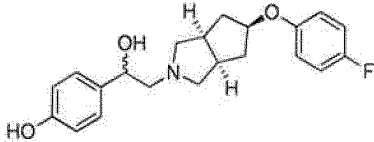
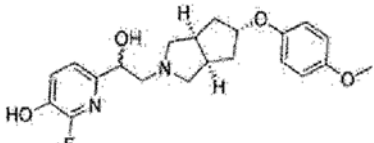
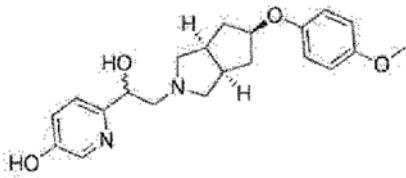
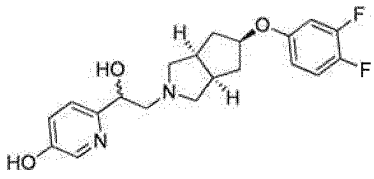
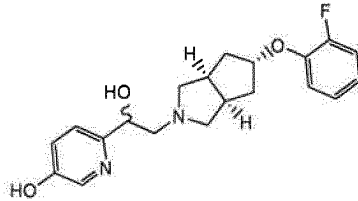
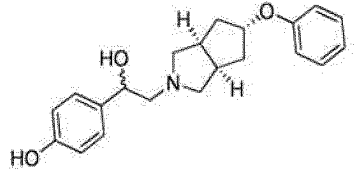
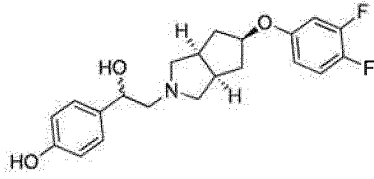
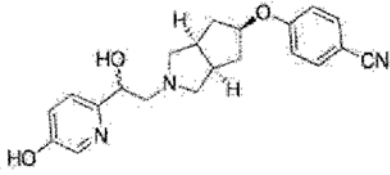
(continuación)

Estructura	Cl <sub>50</sub> de NR2B NAM (M)	Categoría de actividad
	1,00E-05	+
	1,80E-08	++++
	3,67E-07	+++
	4,74E-08	++++
	4,89E-06	++
	1,33E-06	++
	6,58E-08	++++
	4,15E-08	++++

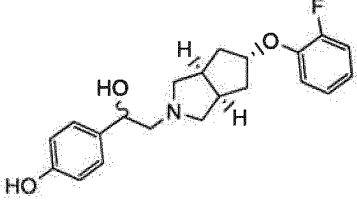
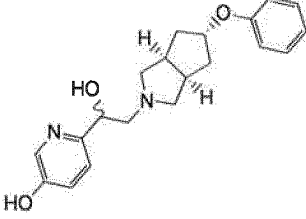
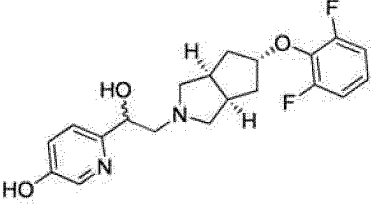
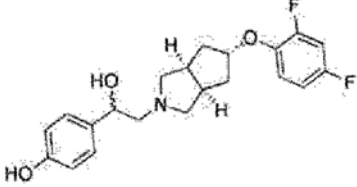
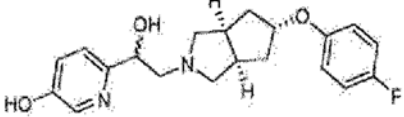
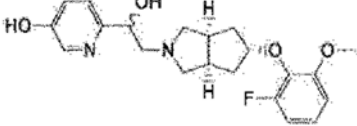
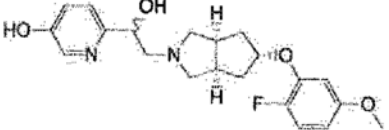
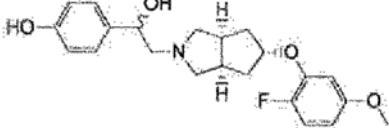
(continuación)

Estructura	Cl <sub>50</sub> de NR2B NAM (M)	Categoría de actividad
	5,16E-08	++++
	7,07E-08	++++
	3,02E-08	++++
	1,98E-06	++
	2,92E-06	++
	8,39E-08	++++
	3,05E-08	++++
	1,12E-07	+++

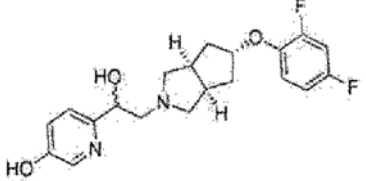
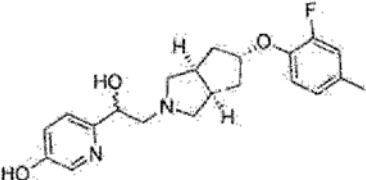
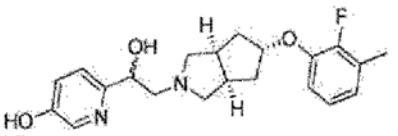
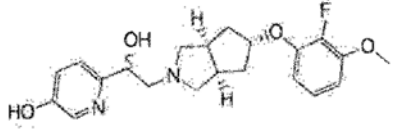
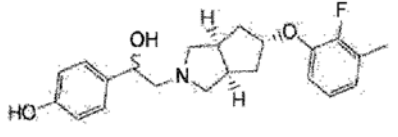
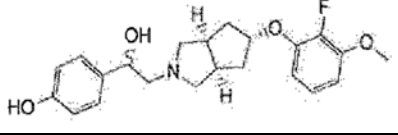
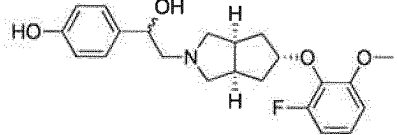
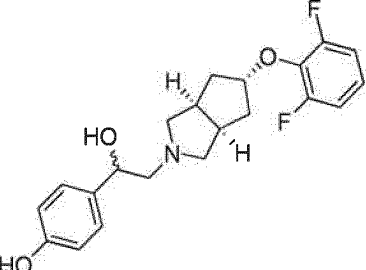
(continuación)

Estructura	Cl <sub>50</sub> de NR2B NAM (M)	Categoría de actividad
	1,78E-08	++++
	3,29E-06	++
	4,40E-07	+++
	3,76E-08	++++
	6,20E-09	++++
	5,96E-09	++++
	8,07E-08	++++
	1,00E-05	+

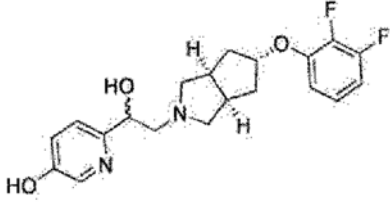
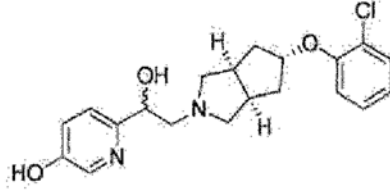
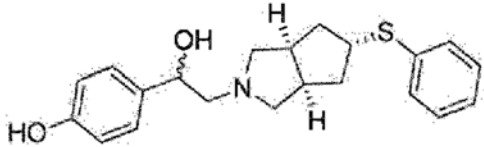
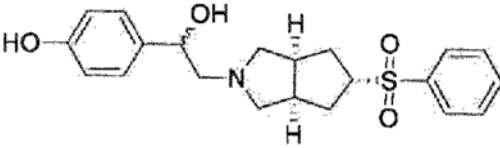
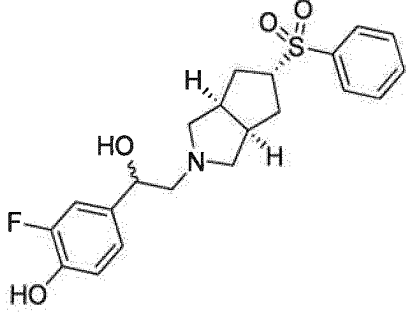
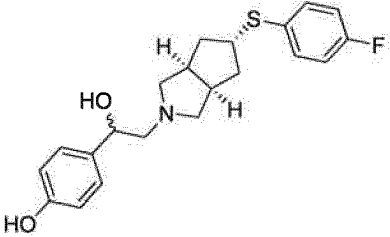
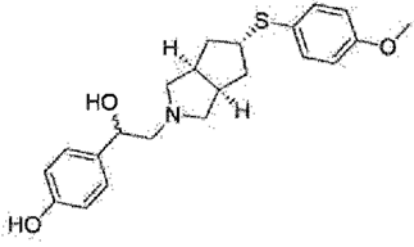
(continuación)

Estructura	Cl <sub>50</sub> de NR2B NAM (M)	Categoría de actividad
	4,44E-09	++++
	5,72E-09	++++
	9,60E-09	++++
	8,62E-09	++++
	4,41E-09	++++
	1,63E-07	+++
	5,47E-07	+++
	5,69E-07	+++

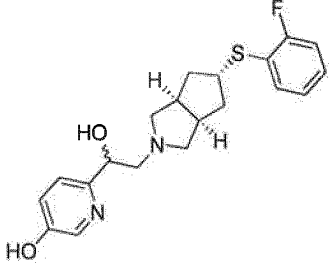
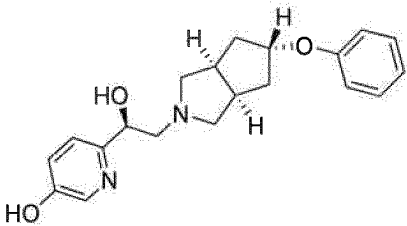
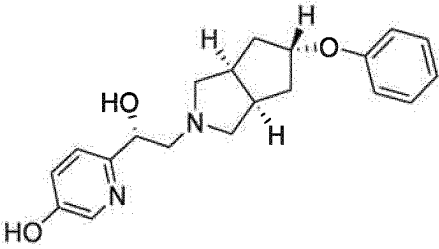
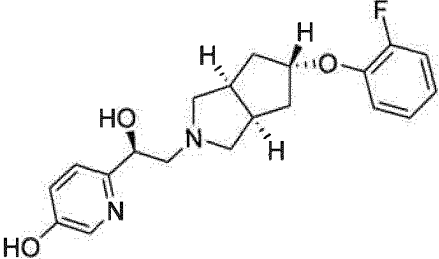
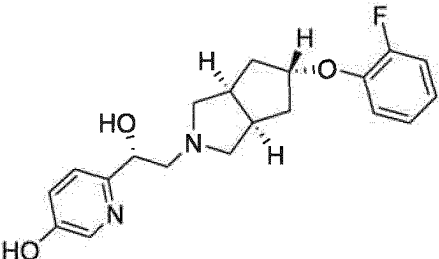
(continuación)

Estructura	Cl <sub>50</sub> de NR2B NAM (M)	Categoría de actividad
	6,81E-09	++++
	1,44E-08	++++
	2,34E-08	++++
	5,08E-08	++++
	7,26E-08	++++
	7,77E-08	++++
	2,49E-07	+++
	2,63E-08	++++

(continuación)

Estructura	Cl <sub>50</sub> de NR2B NAM (M)	Categoría de actividad
	8,78E-09	++++
	3,80E-08	++++
	9,36E-09	++++
	4,37E-06	++
	1,00E-05	+
	1,92E-08	++++
	1,13E-07	+++

(continuación)

Estructura	Cl <sub>50</sub> de NR2B NAM (M)	Categoría de actividad
	2,06E-08	++++
	5,25E-09	++++
	5,24E-09	++++
	8,30E-09	++++
	8,50E-09	++++

Ejemplo 20: Ensayo de flujo de salida de PGP

5 Pgp es una proteína presente en la barrera hemoencefálica y sus sustratos están sujetos a la salida de la barrera, limitando así su distribución o partición en el SNC.

10 Las células MDCK transfectadas con MDR1 (MDCK-MDR1) se sembraron en placas de soporte permeables Costar a una densidad de aproximadamente 260.000 células/cm<sup>2</sup>, y las monocapas estaban listas para uso experimental cuatro días después. Los compuestos disueltos a 10 mM en DMSO al 100% se diluyeron para experimentos y se prepararon en tampón de transporte (solución salina equilibrada de Hank, albúmina de suero bovino al 0,02 %, HEPES 10 mM, a pH 7,4). Los compuestos se probaron a una concentración de 10 μM y se midieron independientemente en dos direcciones (apical a basal y basal a apical) por triplicado. Antes del inicio del experimento, las células se lavaron tres

5 veces en tampón de transporte. Los estudios de eflujo en monocapa se realizaron a 37 °C durante 120 minutos. Se incluyeron marcadores para la integridad de la membrana (bestatina) y el flujo de salida (quinidina) en cada experimento. Las muestras experimentales más el estándar interno (gliburida) se centrifugaron durante 10 minutos a 4000 rpm a 4 °C. Luego, las muestras se sometieron a análisis por espectroscopía de masas usando un sistema MS de alto rendimiento RapidFire (Agilent RapidFire acoplado al espectrómetro de masas Sciex ABI4000). La permeabilidad aparente ( $P_{ap}$ ) se calculó con la ecuación  $P_{ap} = V_f/AC_0 \times (C_f/t)$ , donde A es el área de superficie de la membrana,  $C_0$  es la concentración del fármaco donador en  $t = 0$  y  $C_f$  es la concentración del compartimento receptor en el tiempo (t) de 120 minutos. Si la proporción de  $P_{ap}$  en la dirección basal a apical frente a la  $P_{ap}$  apical a basal excede dos en el ensayo (por ejemplo,  $P_{ap\ B>A}/P_{ap\ A>B} > 2$ ), la molécula se considera un sustrato de MDR1 (P-gP).

10 Ciertos compuestos de la presente invención tienen poco riesgo de salida de PGP y se dividen fácilmente a través de la barrera hematoencefálica.

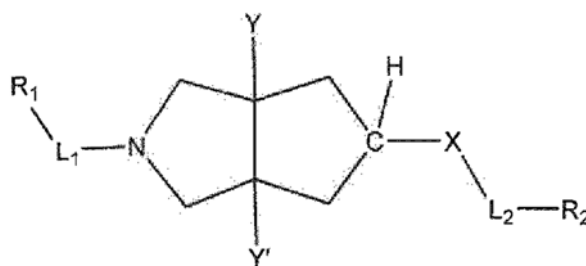
15 Equivalentes

Los expertos en la materia reconocerán, o serán capaces determinar, usando simplemente experimentos de rutina, numerosos equivalentes a las realizaciones específicas descritas específicamente en el presente documento. Se pretende que dichos equivalentes estén incluidos en el alcance de las reivindicaciones siguientes.



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



(I)

5

o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

L<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado sustituido con OH;

10 cada R<sub>10</sub> y R<sub>10</sub>' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en OH, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, OPPO<sub>3</sub><sup>-2</sup>M<sub>2</sub>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OC(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y OC(O)O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> donde M es un catión metálico monovalente; y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub> sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en OH y O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> con la condición de que no más de un oxígeno está unido a cualquier carbono; o R<sub>10</sub> y R<sub>10</sub>' junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclo;

15 R<sub>1</sub> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub>, arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en OH, CN, halógeno, -alquilarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O-alquilarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, O-R<sub>10</sub>, OPO<sub>3</sub><sup>-2</sup>M<sub>2</sub>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, SH, S-R<sub>10</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>10</sub>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, N(R<sub>10</sub>)(R<sub>10</sub>') y NHCOR<sub>10</sub> donde M es un catión metálico monovalente;

20 X se selecciona entre O, S, -S(O)- y -S(O)<sub>2</sub>-;

Y e Y' son independientemente H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

L<sub>2</sub> es un enlace;

R<sub>2</sub> es fenilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, OH, OR<sub>10</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>10</sub>, N(R<sub>10</sub>)(R<sub>1010</sub>, SOR<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>N(R<sub>10</sub>)(R<sub>102</sub>, CONR<sub>10</sub> y CON(R<sub>10</sub>)(R<sub>10</sub>');

25

donde arilo es un grupo hidrocarburo aromático, cíclico, con 1 o 2 anillos aromáticos y donde heteroarilo es un radical aromático, monocíclico, bicíclico o policíclico, de 5 a 10 átomos en el anillo y que contiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O o S, siendo C el resto de átomos en el anillo.

30 2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es O.

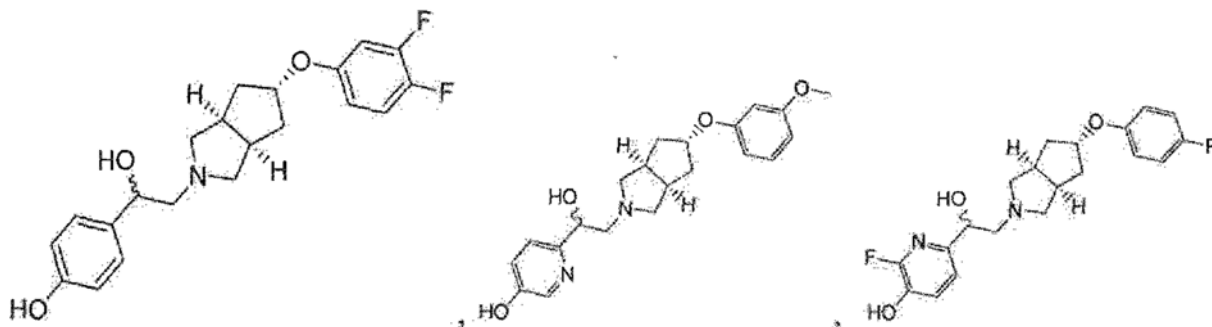
3. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sub>1</sub> es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en OH, halógeno, OR<sub>10</sub>, SH, SR<sub>10</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>10</sub> y NHCOR<sub>10</sub>.

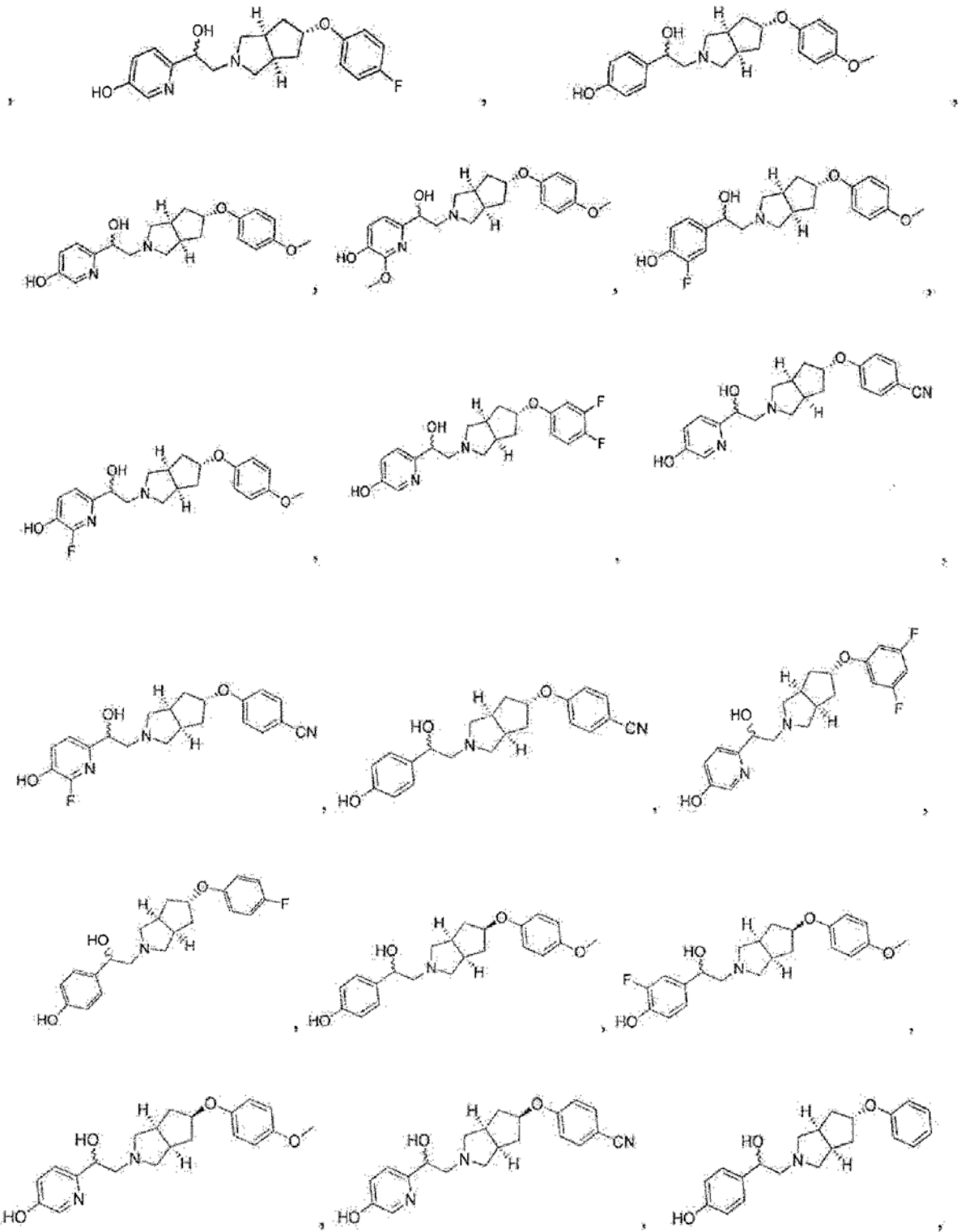
35

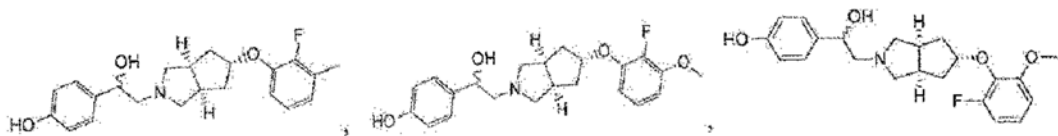
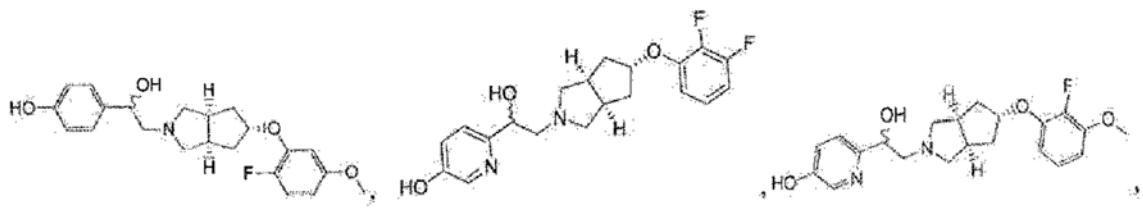
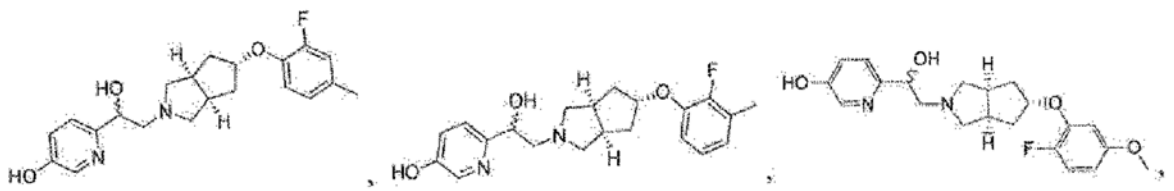
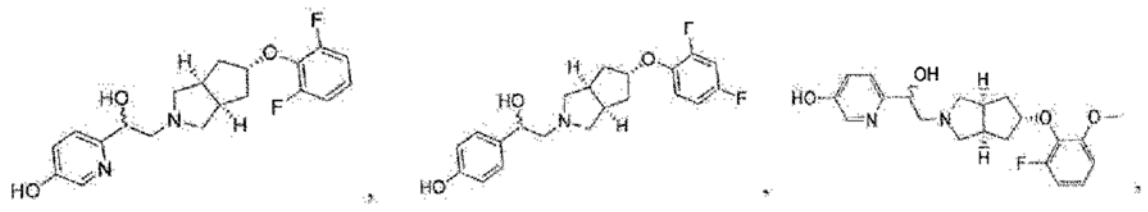
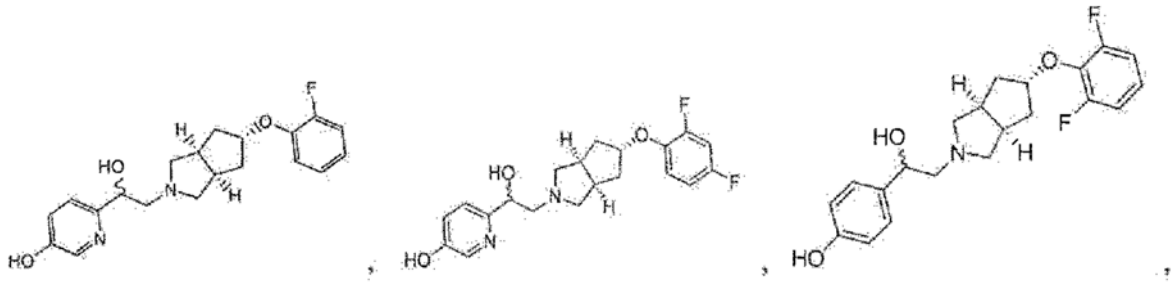
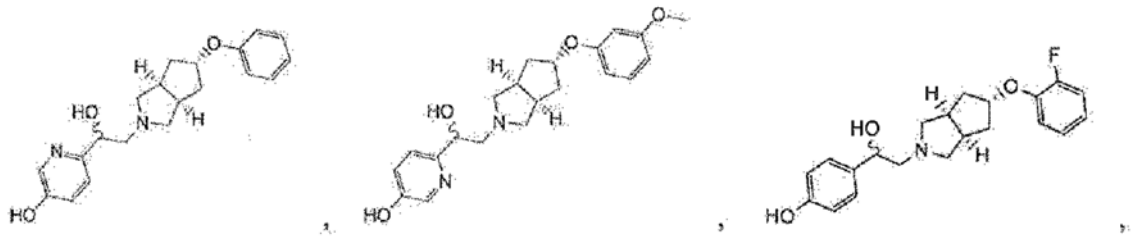
4. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y e Y' son hidrógeno.

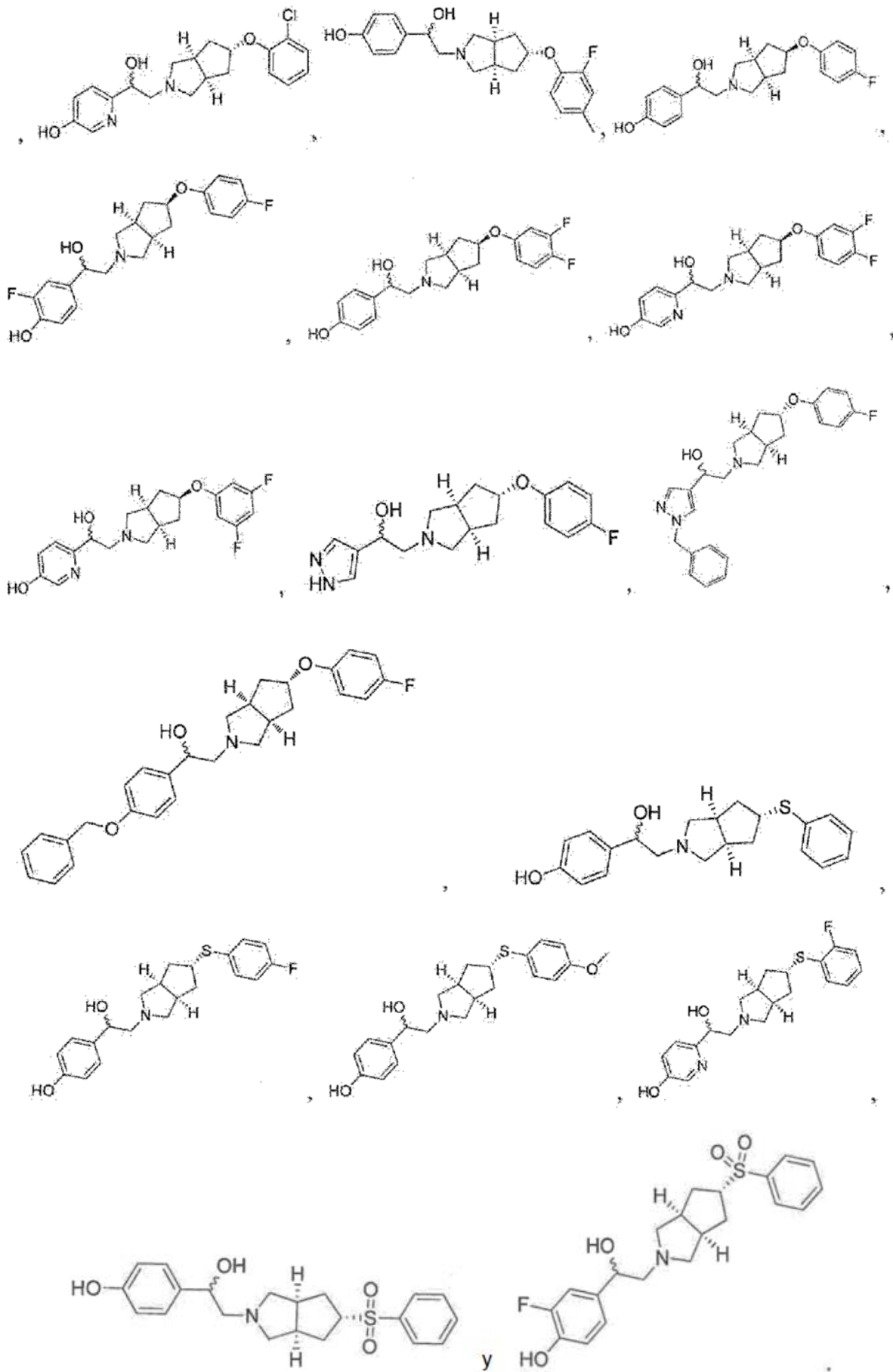
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionada entre el grupo que consiste en:

40

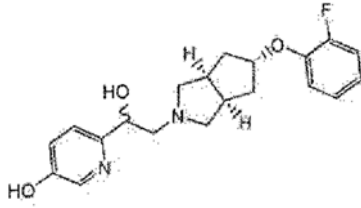






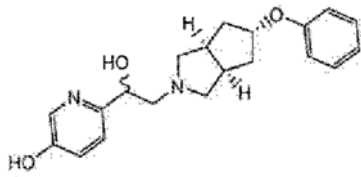


6. El compuesto de la reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es

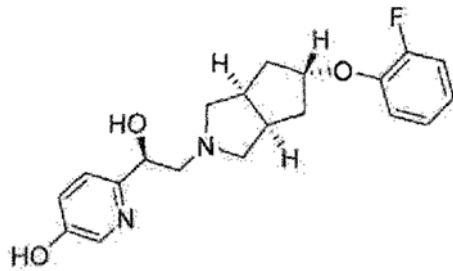


5

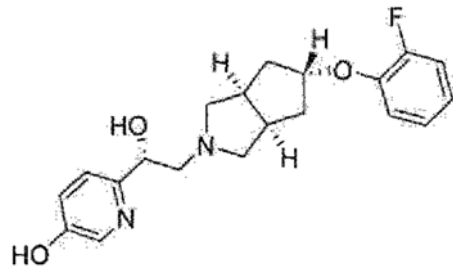
7. El compuesto de la reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



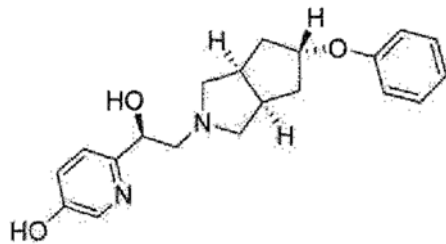
10 8. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura siguiente:



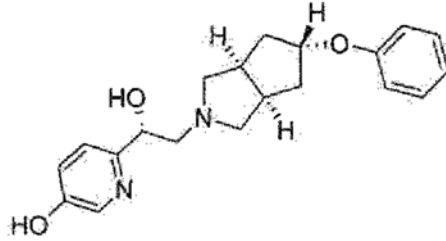
15 9. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura siguiente:



20 10. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura siguiente:



25 11. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura siguiente:



- 5 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una enfermedad neurológica, una función cerebral anormal y/o un trastorno emocional.
- 15 14. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso de la reivindicación 13, en donde la enfermedad neurológica es enfermedad de Parkinson.
- 15 15. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso de la reivindicación 13, en donde el trastorno emocional se selecciona entre trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno por estrés postraumático o ansiedad.
- 20 16. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso de la reivindicación 13, en donde el trastorno emocional es trastorno depresivo mayor o depresión.
- 25 17. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso de la reivindicación 13, en donde el trastorno emocional es represión resistente al tratamiento o refractaria.
18. Una combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y una segunda sustancia farmacológica, para administración simultánea o secuencial.