

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 910 848**

(51) Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/407** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01)  
**A61P 25/22** (2006.01)  
**A61P 25/24** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2014 E 18202051 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.02.2022 EP 3461827**

---

(54) Título: **Moduladores negativos de octahidro-ciclopenta[c]pirrol selectivos de NR2B**

(30) Prioridad:

**26.09.2013 US 201361883050 P**

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

**13.05.2022**

(73) Titular/es:

**CAIDENT 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:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 910 848 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 negativos de octahidro-ciclopenta[c]pirrol selectivos de NR2B

**Prioridad**

5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional n.º 61/883.050, presentada el 26 de septiembre de 2013.

**Campo**

La presente divulgación se refiere a compuestos que modulan negativamente de manera selectiva la actividad de un receptor de NR1/NR2B.

**Antecedentes**

10 El receptor de NMDA es probablemente un importante mecanismo de señalización en el cerebro humano. El cerebro procesa un complejo conjunto 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 el futuro. Estos cálculos increíblemente complejos se median a nivel molecular mediante el ajuste continuo de la resistencia de las sinapsis, los nodos para la comunicación entre las células nerviosas (estimados en aproximadamente 60 mil millones en el cerebro humano).

15 El glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el cerebro, utilizado en el 80 % de estas sinapsis. Los receptores de NMDA son una de las tres clases que median la transmisión sináptica usando glutamato. Los receptores de NMDA desempeñan una función crucial en la regulación de la resistencia de las sinapsis, es decir, en la regulación de la plasticidad sináptica. Por tanto, el receptor de 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 la modulación de la función del receptor de NMDA con nuevos fármacos para tratar una amplia gama de enfermedades neuropsiquiátricas y la disfunción cognitiva.

20 La base molecular de la función del receptor de NMDA se comprende cada vez mejor. El receptor de NMDA está compuesto por cuatro subunidades de proteínas, dos subunidades NR1 y dos subunidades NR2. Una subunidad NR1 derivada de un gen individual se expresa de manera ubicua por todo el cerebro y es común a todos los receptores de NMDA. Sin embargo, las cuatro subunidades NR2 diferentes, NR2A-D, se derivan de genes separados que se expresan diferencialmente en diferentes regiones del cerebro y mediante poblaciones distintas de neuronas dentro de una región particular. Además, las neuronas individuales pueden expresar más de una subunidad NR2 y los receptores de NMDA individuales expresados mediante tales 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. Por tanto, existe la necesidad de nuevos tratamientos para enfermedades relacionadas con el receptor de NR1/NR2B.

25 30 35 El documento WO 01/32171 describe 5-bencil-octahidroindoletos y 6-bencil-decahidroquinolinas sustituidas en la posición 1 para su uso como antagonistas de NR2B de NMDA útiles para el alivio el dolor. El documento WO 2005/084667 describe heterociclos de nitrógeno condensados, de espiro o enlazados por puente que tienen un componente de arilo y heteroarilo útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por CCR1, CCR2 y/o CCR3, tales como las afecciones y los trastornos inflamatorios e inmunitarios. El documento WO 2014/048865 describe derivados bicíclicos como inhibidores de la autotaxina, que son inhibidores de la producción de ácido lisofosfatídico (LPA en inglés) y, por tanto, moduladores de los niveles de LPA y la señalización asociada, para el tratamiento de afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones inflamatorias y afecciones del sistema nervioso central.

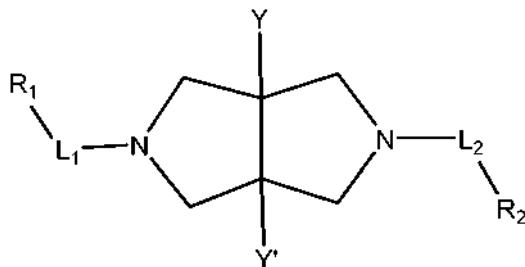
40 45 50 El documento WO 2014/139978 describe derivados de octahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol y análogos de los mismos como inhibidores de la autotaxina útiles para el tratamiento de afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones inflamatorias, afecciones del sistema nervioso, afecciones del sistema respiratorio, afecciones vasculares y cardiovasculares, enfermedades fibróticas, cánceres, afecciones oculares, afecciones metabólicas, prurito colestático y otras formas de prurito crónico y rechazo agudo y crónico de trasplantes de órganos.

El documento WO 2015/144605 describe compuestos bicíclicos condensados como inhibidores de la producción de autotaxina (ATX en inglés) y ácido lisofosfatídico (LPA) para el tratamiento o la profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones inflamatorias, afecciones del sistema nervioso, enfermedades fibróticas y el rechazo agudo y crónico de trasplantes de órganos.

El documento WO2005/121145 describe derivados de octahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol.

**Sumario**

En un aspecto, se describen compuestos de la Fórmula II:



(II)

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

5      L<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en H, OH, OR<sub>10</sub>, NHR<sub>10</sub> y N(R<sub>10</sub>)(R<sub>10</sub>'), siempre que no más de un oxígeno o nitrógeno se una a cualquier carbono; o

L<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-, -C(O)-alquilenil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NH-, -CON(R<sub>10</sub>)- y un enlace;

10     cada R<sub>10</sub> y R<sub>10</sub>' se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del 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 y OC(O)OAlquilo, donde M es un catión de metal monovalente; y cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH y O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, siempre que no más de un oxígeno se una a cualquier carbono; o R<sub>10</sub> y R<sub>10</sub>', junto con el nitrógeno al que estos se unen, pueden formar un heterociclo;

15     R<sub>1</sub> es arilo o heteroarilo, estando ambos de los mismos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, CN, halógeno, 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 ramificado, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>10</sub>, N(R<sub>10</sub>)(NR<sub>10</sub>') y NHCOR<sub>10</sub>, donde M es un catión de metal monovalente; o

R<sub>1</sub> es cicloalquilo;

Y e Y' son independientemente H, F o metilo;

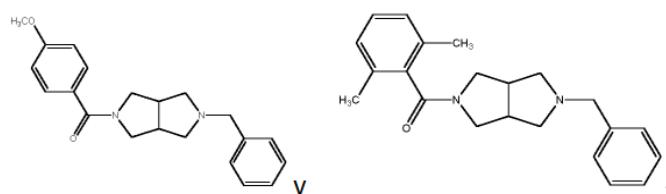
20     L<sub>2</sub> es un enlace, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> o (CHR<sub>11</sub>)<sub>n</sub>;

cada R<sub>11</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilenil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-, -CO-alquilenil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>- y -alquilenil-CO-alquilenil-;

25     R<sub>2</sub> es fenilo, naftilo, heteroarilo o heteroarilo bicíclico, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del 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>, -S(O)R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -S(O)NHR<sub>10</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>10</sub>)(R<sub>10</sub>'), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>10</sub> y -C(O)N(R<sub>10</sub>)(R<sub>10</sub>'); y

n es 1, 2 o 3;

con la excepción de los siguientes compuestos:



La presente divulgación se refiere, además, a compuestos que modulan selectivamente la actividad de los receptores de NMDA que contienen una subunidad NR2B, lo que abarca receptores que contienen dos subunidades NR2B o una subunidad NR2B en combinación con otra subunidad NR2 (es decir, receptores de NR2A/NR2B, NR2B/NR2C o NR2B/NR2D). Tales compuestos pueden aumentar o disminuir la actividad de los receptores de NMDA que contienen

5 NR2B. La presente invención también se refiere a los usos terapéuticos de tales compuestos. También se describen formulaciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto divulgado.

En el presente documento, también se describen compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad susceptible de tratamiento con un compuesto divulgado en un paciente que lo necesite. Tales 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; trastorno bipolar; trastorno obsesivo-compulsivo; y otros trastornos de ansiedad.

10 Los compuestos o las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden usar para tratar a personas que experimentan una disfunción causada por un desarrollo anómalo del cerebro, incluyendo, pero sin limitación, aquellas que padecen autismo y trastornos del espectro autista, síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de Rett, síndrome de Angelman, esclerosis tuberosa, síndrome de Down y otras formas de retraso mental.

15 La invención se refiere, además, a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto divulgado y un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son útiles para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno. La invención incluye un compuesto divulgado proporcionado como hidrato, sal, estereoisómero o mezclas farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 La invención también incluye el uso de un compuesto o una composición farmacéutica, tal como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor de NR1/NR2B.

La invención también incluye cualquier compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor de NR1/NR2B.

## 25 **Descripción detallada**

Los detalles de la invención se exponen en la siguiente descripción adjunta. Aunque los métodos y los materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en el presente documento se pueden usar en la práctica o el ensayo de la presente invención, a continuación, se describen métodos y materiales ilustrativos. Otras características, objetos y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones. A menos que se

30 defina de otro modo, todas las expresiones y los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención.

### **Definiciones**

La expresión "y/o" se usa en la presente divulgación para significar "y" u "o", a menos que se indique de otro modo.

35 Se entiende que la expresión "opcionalmente sustituido" significa que un resto químico dado (por ejemplo, un grupo alquilo) puede (pero no necesariamente) enlazarse a otros sustituyentes (por ejemplo, heteroátomos). Por ejemplo, un grupo alquilo que está opcionalmente sustituido puede ser una cadena de alquilo completamente saturada (es decir, un hidrocarburo puro). Como alternativa, el mismo grupo alquilo opcionalmente sustituido puede tener sustituyentes distintos de hidrógeno. Por ejemplo, este se puede enlazar, en cualquier punto a lo largo de la cadena, a un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o cualquier otro sustituyente descrito en el presente documento. Por tanto, la expresión "opcionalmente sustituido" significa que un resto químico dado tiene el potencial de contener otros grupos funcionales, pero no tiene necesariamente cualquier grupo funcional adicional.

40 A menos que se defina específicamente de otro modo, el término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos aromáticos que tienen de 1 a 2 anillos aromáticos, incluyendo grupos monocíclicos o bicíclicos, tales como fenilo, bifenilo o naftilo. Cuando contienen dos anillos aromáticos (bicíclicos, etc.), los anillos aromáticos del grupo arilo se pueden unir en un punto individual (por ejemplo, bifenilo) o condensarse (por ejemplo, naftilo). Adicionalmente, 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 completamente saturado. Los sistemas de anillos de ejemplo de estos grupos arilo incluyen indanilo, indenilo, tetrahidronaftalenilo y tetrahidrobenzoanulenilo.

45 50 A menos que se defina específicamente de otro modo, el término "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 de N, O u S, siendo C el resto de los átomos en el anillo. El término heteroarilo,

tal como se define en el presente documento, también significa un grupo heteroaromático bicíclico en donde el heteroátomo se selecciona de N, O u S. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazinilo, indolilo, tiofen-2-il, quinolilo, benzopiranilo, tiazolilo y derivados de los mismos. Adicionalmente, 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 completamente saturado. Los sistemas de anillos de ejemplo de estos grupos heteroarilo incluyen indolinilo, indolinonilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofurano, cromanilo, tiocromanilo, tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzotiazina y dihidrobenzoxanilo.

La expresión "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.

La expresión "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.

15 El 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.

20 El término "alquilenilo", tal como se define en el presente documento, se refiere a grupos de la 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.

El término "haloalquilo" se refiere a cadenas de hidrocarburo saturado lineales o ramificadas que contienen 1-5 átomos de carbono, en las que se sustituyen al menos uno de los carbonos con grupos halógeno, tales como flúor, cloro, bromo y yodo. Los ejemplos de grupos haloalquilo, tal como se define en el presente documento, incluyen, sin limitación, trifluorometilo, tribromometilo y 1,1,1-trifluoroetilo.

25 El término "hidoalquilo" se refiere a cadenas de hidrocarburo saturado lineales o ramificadas que contienen 1-5 átomos de carbono, en las que se sustituyen 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 donde la unión se localiza en el extremo de alquilo. Por ejemplo, pueden ser grupos, tales como bencilo, feniletilo o mesitilenilo.

30 El término "cicloalquilo" significa anillos de carbono saturado monocíclicos que contienen 3-18 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin limitaciones, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo, ciclooctanilo, norbornilo, norbornenilo, isetio[2.2.2]octanilo o isetio[2.2.2]octenilo.

35 El "heterociclico", o "heterocicloalquilo" o "heterociclo" son anillos monocíclicos que contienen carbono y heteroátomos tomados de oxígeno, nitrógeno o azufre y en donde no existen electrones deslocalizados (aromaticidad) compartidos entre el carbono o los heteroátomos en el anillo; los anillos de heterociclico 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 homotropanilo.

40 El término "espirociclo" significa un sistema de anillos bicíclico con ambos anillos conectados a través de un átomo individual. Los anillos se pueden diferenciar en cuanto a tamaño o naturaleza o pueden ser idénticos. Los ejemplos incluyen espiropentano, espirohexano, espiroheptano, espirooctano, espirononano o espirodecano.

45 La divulgación también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto divulgado y un portador farmacéuticamente aceptable. Las "sales farmacéuticamente aceptables" representativas incluyen, por ejemplo, sales solubles en agua e insolubles en agua, tales como las sales de acetato, amsonato (4,4-diaminoestileno-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, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, 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-meteno-bis-2-hidroxi-3-naftoato, embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valerato.

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

5 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 aquellos átomos, pero se diferencian en la estructura tridimensional. El término "estereoisómero" se refiere a cualquier miembro de este conjunto de compuestos.

10 El término "diastereómeros" se refiere al conjunto de estereoisómeros que no se pueden superponer mediante rotación en torno a enlaces sencillos. Por ejemplo, los enlaces dobles cis y trans, la sustitución endo y exo en los sistemas de anillos bicíclicos y los compuestos que contienen múltiples centros estereogénicos con configuraciones relativas diferentes 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 diastereómero individual o una mezcla de diastereómeros. En algunos casos, estos diastereómeros se separaron y, en otros casos, 15 se usa un enlace ondulado para indicar el elemento estructural cuando la configuración es variable.

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

20 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 enlace y están en equilibrio entre sí. Un "tautómero" es un miembro individual de este conjunto de compuestos. Típicamente, se representa un tautómero individual, pero se entiende que esta estructura individual está destinada a representar todos los tautómeros posibles que puedan existir. Los ejemplos incluyen tautomería de enol-cetona. Cuando se representa una cetona, se entiende que son parte de la invención tanto las formas enol como las cetona.

25 Un "sujeto" es un mamífero, por ejemplo, un ser humano, un ratón, una rata, una cobaya, un perro, un gato, un caballo, una vaca, un cerdo o un primate no humano, tal como un macaco, un chimpancé, un babuino o un macaco de la India.

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

30 El término "portador", tal como se usa en la presente divulgación, abarca portadores, excipientes y diluyentes y significa un material, una composición o un vehículo, tal como una carga líquida o sólida, un diluyente, un excipiente, un disolvente o un material encapsulante, que participa en el momento de portar o transportar un agente farmacéutico de un órgano, o una parte del cuerpo, a otro órgano, u otra parte del cuerpo, de un sujeto.

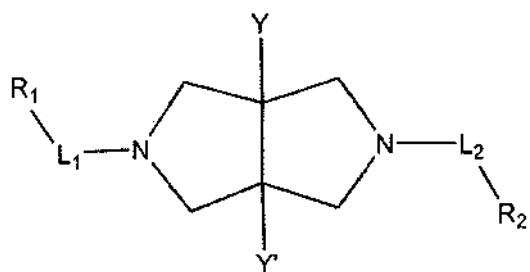
La expresión "que trata", con respecto a un sujeto, se refiere a la mejora de al menos un síntoma del trastorno del sujeto. La expresión "que trata" incluye que cura, que mejora o que mejora al menos parcialmente el trastorno.

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

El término "administrar", la expresión "que administra" o el término "administración", tal como se usan en la presente divulgación, se refieren a administrar directamente un compuesto divulgado o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto divulgado o una composición a un sujeto.

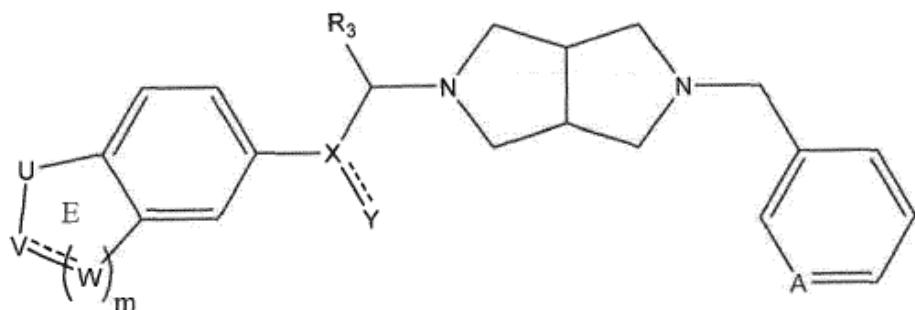
#### 40 **Compuestos**

En otro aspecto, se describen compuestos de la Fórmula II:



y sales, solvatos, hidratos, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R<sub>1</sub>, L<sub>1</sub>, Y, Y', L<sub>2</sub> y R<sub>2</sub> son tal como se ha descrito anteriormente en la Fórmula II.

En otra realización, se divulgan compuestos de la Fórmula (IIa):



5

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

A es independientemente N o CR<sub>x</sub>;

U es O, S, NR<sub>y</sub>, C=O u C(R<sub>x</sub>)<sub>m</sub>;

V es O, S, N, NR<sub>y</sub>, C=O u C(R<sub>x</sub>)<sub>m</sub>;

10 cada W se selecciona independientemente de O, S, C=O, N, NR<sub>y</sub> o C(R<sub>x</sub>)<sub>m</sub>;

----- es un enlace doble opcional que permite que el anillo E se sature parcial o completamente;

X es CH o C;

Y es OH u O;

R<sub>3</sub> es H;

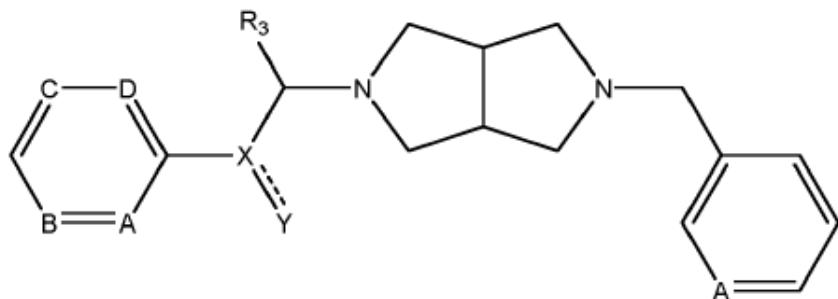
15 cada m es independientemente 1 o 2;

R es H, OH o CH<sub>3</sub>;

R<sub>x</sub> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, -OH u -Oalquilo C<sub>1-6</sub>; y

R<sub>y</sub> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>.

En otra realización, se divulgan compuestos de la Fórmula (IIb):



(IIIb)

en donde:

A, B, C y D son independientemente N o CR<sub>x</sub>;

X es CH o C;

5 Y es OH u O;

R<sub>3</sub> es H; y

R<sub>x</sub> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, -OH u -Oalquilo C<sub>1-6</sub>.

En otra realización de la Fórmula II, L<sub>1</sub> es -C(O)-, -C(O)-alquilenil C<sub>1-C<sub>3</sub></sub>, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NH-, -CON(R<sub>10</sub>)- o un enlace.

10 En otra realización de los compuestos de la Fórmula II, L<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1-C<sub>2</sub></sub> o alquilo C<sub>1-C<sub>2</sub></sub> ramificado sustituido con OH.

En otra realización de los compuestos de la Fórmula II, L<sub>1</sub> es -C(O)-alquilenil C<sub>1-C<sub>3</sub></sub>.

En otra realización más de los compuestos de la Fórmula II, L<sub>2</sub> es un enlace, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> o (CHR<sub>11</sub>)<sub>n</sub> y n es 1.

En otra realización de los compuestos de la Fórmula II, Y e Y' son H.

En otra realización de los compuestos de la Fórmula II, Y e Y' son metilo.

15 En otras realizaciones, los compuestos ilustrativos de la Fórmula II incluyen:

2-(5-bencilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1-(4-hidroxifenil)etanona;

*rac*-4-(2-(5-bencilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxietil)fenol;

2-(5-bencilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1-(5-hidroxipirimidin-2-il)etanona;

*rac*-6-(2-(5-bencilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxietil)pirimidin-3-ol;

20 2-(5-bencilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)etanona; o

*rac*-4-(2-(5-bencilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxietil)-2-fluorofenol.

En una realización, la presente divulgación incluye los compuestos de la Fórmula II, donde cualquier átomo de hidrógeno se puede reemplazar con un átomo de deuterio.

En otra realización, también se describen tautómeros de la Fórmula II.

### Métodos de uso de los compuestos divulgados

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

- 5      Un uso terapéutico de un compuesto de la presente invención que modula la actividad de los receptores de NMDA que contienen NR2B consiste en tratar a pacientes que padecen un trastorno depresivo mayor (TDM en inglés, o depresión). La depresión es la experiencia prolongada de tristeza, desesperanza o inutilidad a un grado que afecta significativamente a la calidad de vida y la capacidad de funcionar. El trastorno depresivo mayor se trata comúnmente en la actualidad con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS en inglés), tales como Prozac, Zoloft y variantes más nuevas, pero estos agentes tienen una eficacia limitada. Una preocupación adicional es que, incluso cuando estos fármacos son eficaces, el inicio de la acción se puede retardar entre 4-6 semanas o más, tiempo durante el que los pacientes tienen un mayor riesgo de suicidio. En consecuencia, la Administración de Alimentos y Medicamentos 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.
- 10     Otro uso terapéutico de los compuestos de la presente invención consiste en el tratamiento de la esquizofrenia. La esquizofrenia es un trastorno mental debilitante que abarca tres dominios de síntomas: positivo (alucinación, delirios), negativo (retraimiento) 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 los que explican en gran medida la discapacidad de por vida.
- 15     Dada la función fundamental de los receptores de NMDA que contienen NR2B en la función cerebral (véase lo anterior), 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 personas que padecen déficits cognitivos, además de la esquizofrenia, incluyendo, pero sin limitación, aquellas que padecen enfermedad de Alzheimer. Tales compuestos también se pueden usar en el tratamiento del síndrome de estrés postraumático. Los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar a personas que padecen disfunción neurológica, incluyendo, pero sin limitación, aquellas 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 personas que padecen trastornos emocionales, además de la depresión, incluyendo, pero sin limitación, aquellas que padecen trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo y otros trastornos de ansiedad. Los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar a personas que experimentan una disfunción causada por un desarrollo anómalo del cerebro, incluyendo, pero sin limitación, aquellas que padecen autismo y trastornos del espectro autista, síndrome del cromosoma X frágil, esclerosis tuberosa, síndrome de Down y otras formas de retraso mental. Tales compuestos también se pueden usar para tratar la función anómala del cerebro que resulta de las infecciones del sistema nervioso central, la exposición a agentes tóxicos u otros xenobióticos o las toxinas de producción natural.
- 20     El compuesto divulgado se puede administrar en cantidades eficaces para tratar o prevenir un trastorno y/o prevenir el desarrollo del mismo en sujetos.
- 25     La administración de los compuestos divulgados se puede realizar a través de cualquier modo de administración para agentes terapéuticos. Estos modos incluyen administración sistémica o local, tales como los modos de administración oral, nasal, parenteral, transdérmica, subcutánea, vaginal, bucal, rectal o tópica.
- 30     Dependiendo del modo de administración previsto, las composiciones divulgadas pueden estar en forma farmacéutica sólida, semisólida o líquida, tal como, por ejemplo, inyectables, comprimidos, supositorios, pastillas, cápsulas de liberación con el tiempo, elixires, tinturas, emulsiones, jarabes, polvos, líquidos, suspensiones o similares, a veces en dosificaciones unitarias y consistentes con las prácticas farmacéuticas convencionales. De igual modo, estas también se pueden administrar en forma intravenosa (tanto en bolo como por infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, usando todas formas bien conocidas por aquellos expertos en la materia farmacéutica.
- 35     Las composiciones farmacéuticas ilustrativas son comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden un compuesto de la invención y un portador 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 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 polietilen glicol; para comprimidos también; c) 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, metil celulosa, bentonita, goma xantana, ácido algínico 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, labrafac, labrafil, peceol, transcutol, capmul MCM, capmul PG-12, captex 355, gelucire, vitamina E TGPS u otro emulsionante aceptable; y/o g) un agente que potencia la absorción del compuesto, tal como ciclodextrina, hidroxipropil-ciclodextrina, PEG400 y PEG200.

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

Los compuestos divulgados también se pueden formular como un suppositorio que se puede preparar a partir de emulsiones o suspensiones grasas; usando polialquilenglicoles, tales como propilen glicol, como portador.

Los compuestos divulgados también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad 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 estadounidense n.º 5.262.564.

Los compuestos divulgados también se pueden administrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los que se acoplan los compuestos divulgados. Los compuestos divulgados también se pueden acopiar con polímeros solubles como portadores de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspartamidafenol o polietilenoxidopolilisina sustituidos con residuos de palmitoílo. Además, los compuestos divulgados se pueden acopiar 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 bloques de hidrogeles reticulados o anfipáticos. En una realización, los compuestos divulgados no se enlanzan covalentemente a un polímero, por ejemplo, un polímero de ácido policarboxílico o un poliacrilato.

La administración parenteral de inyectables se usa, generalmente, para inyecciones e infusiones subcutáneas, intramusculares o intravenosas. Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas o formas sólidas adecuadas para su disolución en líquido antes de la inyección.

Las composiciones se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales de mezclado, 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.

La pauta posológica que utiliza el compuesto divulgado se selecciona de conformidad con una diversidad de factores, incluyendo el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y el estado general del paciente; la gravedad de la afección a tratar; la vía de administración; la función renal o hepática del paciente; y el compuesto divulgado particular empleado. Un médico o veterinario con experiencia habitual en la materia puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del fármaco requerido para prevenir, contrarrestar o detener la evolución de la afección.

Las cantidades de dosificación eficaces de los compuestos divulgados, cuando se usan para los efectos indicados, varían de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5.000 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, 1.000, 1.250, 2.500, 3.500 o 5.000 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 puntuar.

### Ejemplos

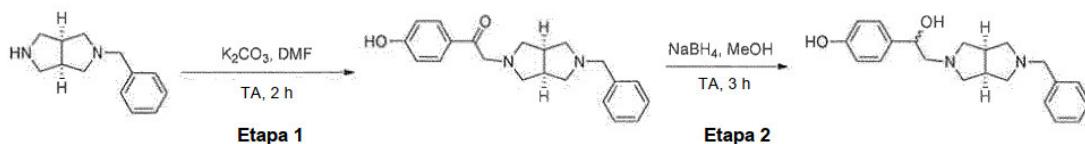
La divulgación se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y esquemas de síntesis, que no se han de interpretar como que limitan la presente divulgación en alcance o espíritu con respecto a los procedimientos específicos descritos en el presente documento. Se ha de entender que los ejemplos se proporcionan para ilustrar determinadas realizaciones y que no se pretende, de ese modo, limitar el alcance de la divulgación. Se ha de entender adicionalmente que se puede haber recurrido a diversas otras realizaciones, modificaciones y equivalentes de las mismas que se pueden proponer por sí mismas a aquellos expertos en la materia sin alejarse del alcance de las

reivindicaciones adjuntas.

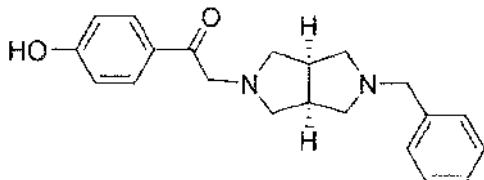
En muchos ejemplos y productos intermedios, existe un plano de simetría presente en las moléculas presentadas, lo que da como resultado un compuesto meso aquiral. Sin embargo, existe una estereoquímica relativa entre los grupos que se describen. Por ejemplo, la 2-((3aR,5r,6aS)-5-bencil-5-hidroxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1-(4-metoxifenil)etanona tiene una estructura de núcleo que se designa con designaciones de configuración absoluta. Esta nomenclatura se usa para describir las configuraciones relativas del grupo bencilo con respecto a los hidrógenos de cabeza de puente. En este ejemplo, el sustituyente de bencilo es *exo* con respecto al anillo de pirrolidina más grande del sistema bicíclico, tal como se representa. Se entiende que, cuando pueden existir múltiples estereoisómeros, todos están incluidos dentro del alcance de la invención. En los 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 mezclas racémicas de estos ejemplos. Se entiende que los enantiómeros individuales se pueden separar de esta mezcla y se incluyen dentro del alcance de la invención.

**Ejemplo 53 -- Preparación de 4-(2-(5-bencilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxietil)fenol**

**Esquema 53**

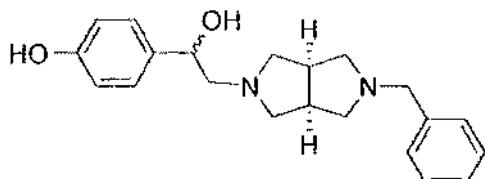


15 **Etapa 1: Preparación de 2-(5-bencilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1-(4-hidroxifenil)etanona**



Se añadió 2-bromo-1-(4-hidroxifenil)etanona (0,107 g, 0,494 mmol) a una mezcla de 2-benciloctahidropirrolo[3,4-c]pirrol disponible en el mercado (0,1 g, 0,494 mmol) y carbonato de potasio (0,2 g, 1,48 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La suspensión se filtró y el filtrado se evaporó. El material en bruto se purificó mediante un purificador ultrarrápido combinado usando metanol al 8 % en diclorometano para producir el compuesto del título 2-(5-bencilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1-(4-hidroxifenil)etanona (0,12 g, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. M+H calculado: 337,43; M+H encontrado: 337,2.

**Etapa 2: Preparación de 4-(2-(5-bencilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxietil)fenol**



25 Se añadió borohidruro de sodio (0,112 g, 2,97 mmol) a una solución de 2-(5-bencilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1-(4-hidroxifenil)etanona (0,1 g, 0,297 mmol) en metanol (5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (30 ml x 2). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se evaporó hasta sequedad. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones analíticas: columna: zorbax XDB C18 (150 mm x 4,6 mm x 3,5 mm), fase móvil (A): amoniaco 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 producir 4-(2-(5-bencilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-

2(1H)-il)-1-hidroxietil)fenol en forma de un sólido de color blanco (0,03 g, 30,0 % de rendimiento). M+H calculado: 339,44; M+H encontrado: 339,5.

**Tabla 21:** Los siguientes compuestos se prepararon mediante el método descrito anteriormente.

Estructura	Denominación de la IUPAC	M+H calculado	M+H encontrado
	2-(5-benzo[b][1,4]dihydro-2H-pyridin-2-ylmethyl)-1-(5-hydroxy-2-methyl-1,3-dihydro-2H-pyrazol-2-yl)ethanone	338,42	338,5
	<i>rac</i> -6-(2-(5-benzo[b][1,4]dihydro-2H-pyridin-2-ylmethyl)-1-hydroxyethyl)pyridin-3-ol	340,43	340,4
	2-(5-benzo[b][1,4]dihydro-2H-pyridin-2-ylmethyl)-1-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)ethanone	355,42	355,4
	<i>rac</i> -4-(2-(5-benzo[b][1,4]dihydro-2H-pyridin-2-ylmethyl)-1-hydroxyethyl)-2-fluorophenol	357,43	357,5

#### Ejemplo 55 - Prueba de células

- 5 Cultivo y siembra en placas de células: las células HEK293 que expresan NR1/NR2B (Chantest, Cleveland, OH) se hicieron crecer hasta el 70-80 % de confluencia como monocapa adherente en matraces de cultivo de tejidos convencionales a 37 °C, con 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 y, a continuación, se transfirió hasta 30 °C durante otras 3-5 horas.
- 10 Después de 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 recogieron en tubos de centrífuga de 50 ml. Despues 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. A fin de cargar las células con colorante sensible a Ca<sup>2+</sup>, estas se resuspendieron en fluo-8 más el Componente B (AAT Bioquest Products) diluido en HHnoCa y se incubaron 15 minutos a 37 °C, seguidos de 30 minutos a temperatura ambiente (en oscuridad). A continuación, las células se lavaron y se resuspendieron en HHnoCa para retirar 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.
- 15 Prueba de FDSS: a cada pocillo de la placa, se le añadieron 10 µl de compuesto de ensayo, control (MK801) o tampón HHnoCa hasta una concentración final de 10 µM con una concentración final de DMSO del 0,1 %. Despues de 10 minutos de preincubación en la oscuridad, las placas se cargan en el Hamamatsu FDSS 6000. Despues de recoger 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 Ca<sup>2+</sup> durante 3 minutos. Los datos se procesaron mediante el cálculo de la relación de fluorescencia al final de la recopilación de datos con respecto a la fluorescencia inicial para evaluar el grado de inhibición de flujo de

entrada de Ca<sup>2+</sup> con respecto al observado en MK801.

La Tabla 30, a continuación, proporciona la actividad de cada compuesto de acuerdo con la leyenda de que "++++" indica la inhibición a una concentración <100 nM; "+++" indica la inhibición a una concentración entre 100 nM y 1 µM del compuesto divulgado; "+" indica la inhibición a una concentración de 1 µM a 10 µM; y "+" indica la inhibición a una concentración >10 µM.

5

La **Tabla 22** ilustra las actividades biológicas de NR2B de los determinados compuestos

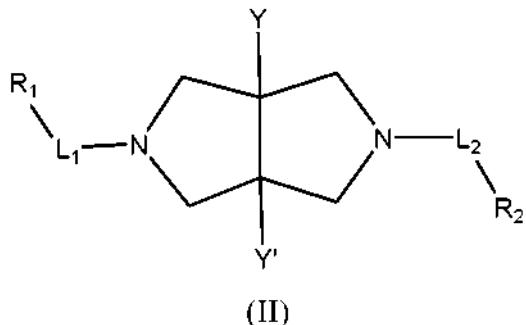
N.º de compuesto	Estructura	Denominación de la IUPAC	$\text{IC}_{50}$ de NAM de NR2B	Actividad dividida
326		2-(5-benzylhexahdropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1-(4-hydroxyphenyl)ethanone	6,82E-07	+++
327		<i>rac</i> -4-(2-(5-benzylhexahdropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1-hydroxyethyl)phenol	1,39E-07	+++
328		2-(5-benzylhexahdropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)ethanone	1,00E-05	+
329		<i>rac</i> -6-(2-(5-benzylhexahdropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1-hydroxyethyl)pyridin-3-ol	3,80E-07	+++
340		2-(5-benzylhexahdropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)ethanone	1,00E-05	+
341		<i>rac</i> -4-(2-(5-benzylhexahdropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1-hydroxyethyl)-2-fluorophenol	7,43E-08	++++

**EQUIVALENTES**

Aquellos expertos en la materia reconocerán, o podrán determinar, usando simplemente experimentos de rutina, numerosos equivalentes de las realizaciones específicas descritas específicamente en el presente documento.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula II:



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

5      L<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en H, OH, OR<sub>10</sub>, NHR<sub>10</sub> y N(R<sub>10</sub>)(R<sub>10'</sub>), siempre que no más de un oxígeno o nitrógeno se una a cualquier carbono; o

10     L<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-, -C(O)-alquilenil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NH-, -CON(R<sub>10</sub>)- y un enlace;

cada R<sub>10</sub> y R<sub>10'</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del 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>, OCOalquilo y OC(O)Oalquilo, donde M es un catión de metal monovalente; y cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH y O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, siempre que no más de un oxígeno se una a cualquier carbono; o R<sub>10</sub> y R<sub>10'</sub>, junto con el nitrógeno al que estos se unen, pueden formar un heterociclo;

15     R<sub>1</sub> es arilo o heteroarilo, estando ambos de los mismos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, CN, halógeno, 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 ramificado, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>10</sub>, N(R<sub>10</sub>)(R<sub>10'</sub>) y NHCOR<sub>10</sub>, donde M es un catión de metal monovalente; o

20     R<sub>1</sub> es cicloalquilo;

Y e Y' son independientemente H, F o metilo;

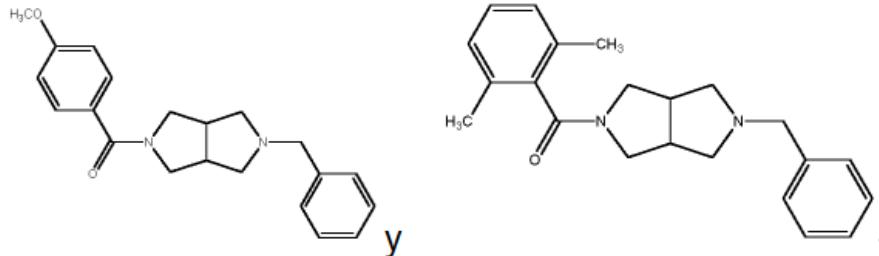
25     L<sub>2</sub> es un enlace, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> o (CHR<sub>11</sub>)<sub>n</sub>;

cada R<sub>11</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilenil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-, -CO-alquilenil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>- y -alquilenil-CO-alquilenil-;

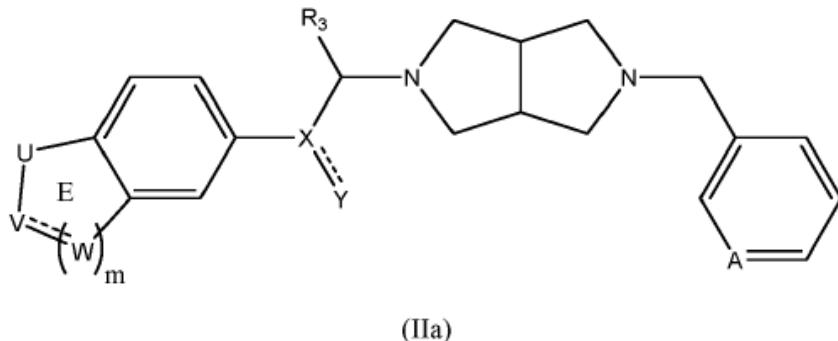
25     R<sub>2</sub> es fenilo, naftilo, heteroarilo o heteroarilo bicíclico, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, OH, OR<sub>10</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>10</sub>, N(R<sub>10</sub>)(R<sub>10'</sub>), SH, SR<sub>10</sub>, -S(O)R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -S(O)NHR<sub>10</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>10</sub>)(R<sub>10'</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>10</sub> y -C(O)N(R<sub>10</sub>)(R<sub>10'</sub>); y

30     n es 1, 2 o 3;

con la excepción de los siguientes compuestos:



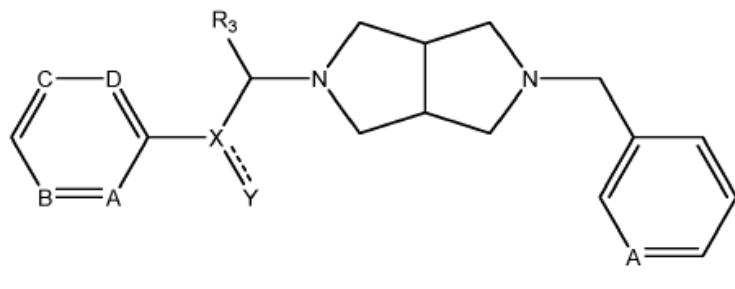
2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (IIa):



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

- 5      A es independientemente N o CR<sub>x</sub>;
- U es O, S, NR<sub>y</sub>, C=O u C(R<sub>x</sub>)<sub>m</sub>;
- V es O, S, N, NR<sub>y</sub>, C=O u C(R<sub>x</sub>)<sub>m</sub>;
- cada W se selecciona independientemente de O, S, C=O, N, NR<sub>y</sub> o C(R<sub>x</sub>)<sub>m</sub>;
- es un enlace doble opcional que permite que el anillo E se sature parcial o completamente;
- 10     X es CH o C;
- Y es OH u O;
- R<sub>3</sub> es H;
- cada m es independientemente 1 o 2;
- R es H, OH o CH<sub>3</sub>;
- 15     Rx es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, -OH u -Oalquilo C<sub>1-6</sub>; y
- R<sub>y</sub> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>.

3. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (IIb):



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

- 20     A, B, C y D son independientemente N o CR<sub>x</sub>;
- X es CH o C;
- Y es OH u O;
- R<sub>3</sub> es H; y
- 25     Rx es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, -OH u -Oalquilo C<sub>1-6</sub>, en donde dos sustituyentes de R<sub>x</sub> se pueden combinar para formar un sistema de anillos heterocíclico o de heteroarilo de 5-6 miembros.

4. Un compuesto de la reivindicación 3, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L<sub>1</sub> es -C(O)-, -C(O)-alquilenil C<sub>1-C<sub>3</sub></sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NH-, -CON(R<sub>10</sub>)- o un enlace.

30     5. Un compuesto de la reivindicación 2, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1-C<sub>2</sub></sub> o alquilo C<sub>1-C<sub>2</sub></sub> ramificado sustituido con OH.

6. Un compuesto de la reivindicación 2, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L<sub>1</sub> es -C(O)-alquilenil C<sub>1-C<sub>3</sub></sub>-.

7. Un compuesto de la reivindicación 2, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L<sub>2</sub> es un enlace, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> o (CHR<sub>11</sub>)<sub>n</sub> y n es 1.
8. Un compuesto de la reivindicación 2, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y e Y' son H.
- 5 9. Un compuesto de la reivindicación 2, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y e Y' son metilo.
- 10 10. Un compuesto de la reivindicación 2, o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en
- 2-(5-bencilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1-(4-hidroxifenil)etanona;  
rac-4-(2-(5-bencilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxietil)fenol;  
2-(5-bencilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1-(5-hidroxipirimidin-2-il)etanona;  
rac-6-(2-(5-bencilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxietil)pirimidin-3-ol;  
2-(5-bencilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)etanona; y  
rac-4-(2-(5-bencilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-1-hidroxietil)-2-fluorofenol.
- 15 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.