



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 283 087**

(51) Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **99111017 .2**

(86) Fecha de presentación : **04.11.1992**

(87) Número de publicación de la solicitud: **0959076**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **24.11.1999**

(54) Título: **Heteroarilpiperidinas y piperazinas y su uso como antipsicóticos y analgésicos.**

(30) Prioridad: **05.11.1991 US 788269**
30.10.1992 US 969383

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2007

(73) Titular/es: **Aventis Pharmaceuticals Inc.**
55 Corporate Drive
Bridgewater, New Jersey 08807, US

(72) Inventor/es: **Strupczewski, Joseph T.;**
Chiang, Yulin;
Bordeau, Kenneth J. y
Glamkowski, Edward J.

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Heteroarilpiperidinas y piperazinas y su uso como antipsicóticos y analgésicos.

5 Antecedentes de la invención

Esta invención se refiere a heteroarilpiperidinas. Más particularmente, esta invención se refiere a heteroarilpiperidinas que tienen actividad antipsicótica y a su uso como fármacos antipsicóticos.

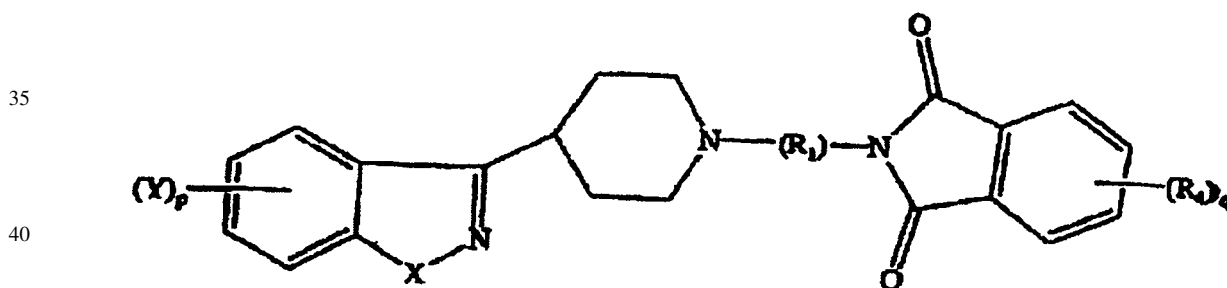
10 Está extendido el tratamiento terapéutico de pacientes esquizofrénicos por administración de fármacos neurolépticos, tales como clorpromazina, haloperidol, sulpirida y compuestos química y estrechamente relacionados. Aunque se ha tenido éxito con el control de los síntomas esquizofrénicos, el tratamiento con estos fármacos no cura al paciente psicótico, quien con casi toda seguridad volverá a recaer si se interrumpe la medicación. Existe una necesidad continuada en la técnica de fármacos antipsicóticos para el tratamiento de psicosis.

15 Por otra parte, algunos de los neurolépticos conocidos producen efectos secundarios no deseados. Por ejemplo, los efectos secundarios de muchos fármacos antipsicóticos incluyen los llamados síntomas extrapiramidales, tales como rigidez y temblor, paseo continuo sin reposo y disquinesia tardía que causa muecas faciales y movimientos involuntarios de la cara y las extremidades. También es común la hipotensión ortostática. Por esta causa, también
20 existe la necesidad en la técnica de fármacos antipsicóticos que produzcan manifestaciones menores o menos graves de estos efectos secundarios comunes.

Además, ha habido necesidad de fármacos que puedan producir otros efectos biológicos. Por ejemplo, el alivio del dolor ha sido una vieja aspiración que ha conducido al descubrimiento de analgésicos naturales y sintéticos. Sin embargo, la necesidad de analgésicos seguros y eficaces ha continuado hasta hoy día.

Sumario de la invención

Esta invención ayuda en el cumplimiento de estas necesidades de la técnica proporcionando un compuesto de la
30 fórmula:



45 en donde:

X es -O-, -S-, -NH- ó -NR₂-;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo inferior, aril-alquilo inferior, arilo, cicloalquilo, aroilo, alcanoilo y fenilsulfonilo;

50 p es 1 ó 2;

Y es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, cloro, flúor, bromo, yodo, alcoxi inferior, trifluorometilo, nitro o amino, cuando p es 1;

55 Y es alcoxi inferior, hidroxilo y halógeno cuando p es 2 y X es -O-;

(R₁) es -(CH₂)_n- donde n es 2, 3, 4 ó 5; o

60 -CH₂-CH=CH-CH₂-,

-CH₂-C≡C-CH₂-,

-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-,

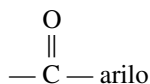
65 -CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-,

$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, o

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$,

siendo el enlace $-\text{CH}=\text{CH}-$ cis o trans; y

R_4 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amino, mono- o di-alquilamino, acil C_1-C_3 -amino, alcanilo C_1-C_6 , trifluorometilo, cloro, flúor, bromo o



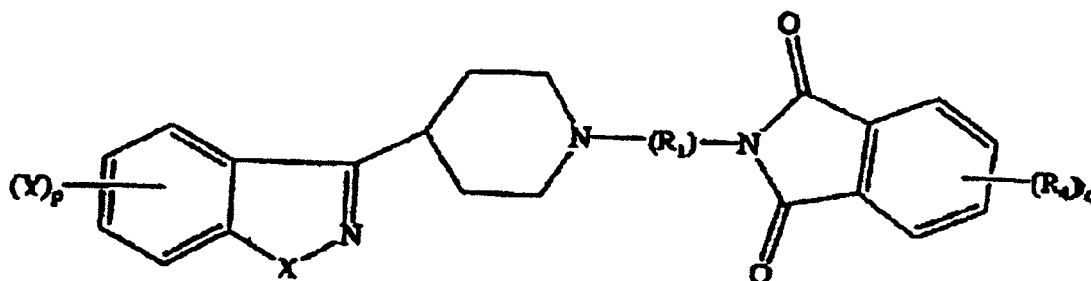
en donde arilo es fenilo o



donde R_5 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, cloro, flúor, bromo, yodo, monoalquilamino inferior, dialquilamino inferior, nitro, ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi;

o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable para uso como medicamento.

Esta invención también ayuda en el cumplimiento de estas necesidades de la técnica proporcionando un compuesto de la fórmula general:



en donde:

X es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$ ó $-\text{NR}_2-$;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo inferior, aril-alquilo inferior, arilo, cicloalquilo, aroilo, alcanilo y fenilsulfonilo;

p es 1 ó 2;

Y es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, cloro, flúor, bromo, yodo, alcoxi inferior, trifluorometilo, nitro, o amino, cuando p es 1;

Y es alcoxi inferior, hidroxilo y halógeno cuando p es 2 y X es $-\text{O}-$;

(R_1) es R_{20} , R_{21} o R_{22} en donde

R_{20} es $-(\text{CH}_2)_n-$ donde n es 2, 3, 4 ó 5; o

R_{21} es

$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$,

-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-,

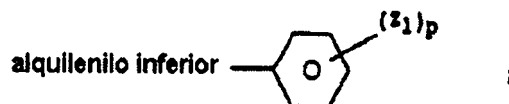
-CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-,

-CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-, o

-CH₂-CH₂-C≡C-CH₂-,

siendo el enlace -CH=CH- cis o trans;

R₂₂ es R₂₀ o R₂₁ en el cual uno o más átomos de carbono de R₂₀ o R₂₁ están sustituidos con al menos un grupo alquilo C₁-C₆ lineal, u grupo fenilo o



en donde Z es alquilo inferior, -OH, alcoxi inferior, -CF₃, -NO₂, -NH₂ o halógeno;

R₄ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amino, mono- o di-alquilamino, acil C₁-C₃-amino, alcanoilo C₁-C₆, trifluorometilo, cloro, flúor, bromo, -O-C(=O)-alquilo (C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificada) o -C(=O)-arilo;

en donde arilo es fenilo o



donde R₅ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, cloro, flúor, bromo, yodo, monoalquilamino inferior, dialquilamino inferior, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi;

q es 1, 2, 3 ó 4,

todos sus isómeros ópticos geométricos y estereoisómeros, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, para uso como medicamento.

Esta invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable para dicho compuesto. En una realización de la invención la composición farmacéutica es una composición antipsicótica que comprende un compuesto de la invención en una cantidad suficiente para producir un efecto antipsicótico.

Además, esta invención proporciona el uso de los compuestos de la invención para uso de los compuestos antes definidos para la preparación de una composición farmacéutica que comprende dicho vehículo farmacéuticamente aceptable y dicho compuesto, siendo dicha composición útil para tratar psicosis o para aliviar dolor, mediante la administración a un paciente de una cantidad aliviadora del dolor de un compuesto de la invención.

Descripción detallada de la realización preferida

Los compuestos de esta invención son útiles como fármacos antipsicóticos y como agentes analgésicos. Los compuestos de la invención pueden contener una diversidad de diferentes sustituyentes y grupos químicos. Tal como se usa en la presente memoria, el término “inferior” cuando se menciona en relación con la descripción de un grupo particular, significa que el grupo que describe contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

El término “alquilo”, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que no contiene insaturación alguna, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, 2-butilo, neopentilo o n-hexilo.

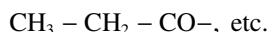
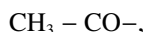
El término “alcoxi”, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un sustituyente monovalente que comprende un grupo alquilo unido a través de un oxígeno de éter que tiene libre su enlace de valencia del oxígeno del éter, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o pentoxi.

ES 2 283 087 T3

El término “alquileo”, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un radical bivalente de un grupo alquilo inferior ramificado o no ramificado que tiene enlaces de valencia en dos de sus carbonos terminales, por ejemplo, etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), propileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) o isopropileno ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$).

El término “cicloalquilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado que posee al menos un anillo carbocíclico, el cual contiene de 3 a 10 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclodecilo y similares.

El término “alcanoilo” se refiere al radical formado por eliminación de la función hidroxilo de un ácido alcanoico. Más particularmente, el término “alcanoilo”, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un resto de alquil-carbonilo que contiene de 2 a 11 átomos de carbono, por ejemplo,



Ejemplos de grupos alcanoilo son formilo, acetilo, propionilo, 2,2-dimetilacetilo, hexanoilo, octanoilo, decanoilo, y otros similares.

La expresión “ácido alcanoico” se refiere a un compuesto formado por una combinación de un grupo carboxilo con un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo. Ejemplos de ácidos alcanoicos son ácido fórmico, ácido acético, ácido propanoico, ácido 2,2-dimetilacético, ácido hexanoico, ácido octanoico, ácido decanoico, y similares.

La expresión “aril-alquilo inferior” se refiere a compuestos en los que “arilo” y “alquilo inferior” son como se definen anteriormente.

La expresión “alquil inferior-tio” se refiere a un sustituyente monovalente que tiene la fórmula alquil inferior-S-.

El término “fenilsulfonilo” se refiere a sustituyentes monovalentes que tienen la fórmula fenil-SO₂-.

El término “acilo” se refiere a un sustituyente que tiene la fórmula



La expresión “monoalquilamino inferior” se refiere a un derivado de amoniaco monosustituido en el que un hidrógeno del amoniaco está reemplazado con un grupo alquilo inferior.

La expresión “dialquilamino inferior” se refiere a un derivado de amoniaco disustituido en el que dos hidrógenos del amoniaco están reemplazados por grupos alquilo inferior.

El término “acilamino” se refiere a una amina primaria o secundaria en la que un hidrógeno de la amina está reemplazado con un grupo acilo, donde acilo es como se ha definido previamente.

El término “dialquilaminocarbonilo” se refiere a un derivado de un ácido, en donde el grupo hidroxilo del ácido está reemplazado con un grupo dialquilamino inferior.

El término “aroilo” se refiere a un carbonilo disustituido en el que al menos un sustituyente es un grupo arilo, donde “arilo” es como se ha definido previamente.

A menos que se indique otra cosa, el término “halógeno”, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un miembro de la familia de halógenos seleccionado del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, y yodo.

A lo largo de la memoria y de las reivindicaciones adjuntas un nombre o fórmula química dado abarcará sus isómeros geométricos, ópticos o estereoisómeros siempre que existan tales isómeros.

A. Compuestos de la invención

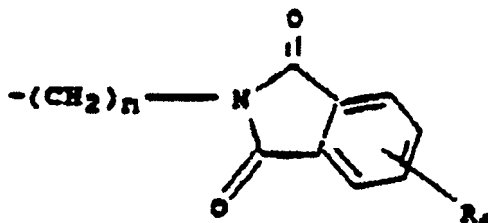
Los compuestos de esta invención pueden representarse por las fórmulas anteriores, todos sus isómeros ópticos geométricos y estereoisómeros, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

El sustituyente X en la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en X es -O-, -S-, -NH- ó -NR₂-; Cuando el sustituyente X es -O-, los compuestos de la invención contienen un núcleo 1,2-benzisoxazol, y cuando X es -S- los compuestos de la invención contienen un núcleo 1,2-benzisotiazol. Cuando X es -NH- o -NR₂- los compuestos de la invención contienen el núcleo indazol.

Cuando p en la fórmula (I) es 1 el sustituyente Y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, halógeno, alcoxi inferior, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, y $-\text{NH}_2$. Preferiblemente el sustituyente Y está en la posición 5 ó 6 del anillo. Además, en las realizaciones preferidas de la invención, el sustituyente Y es hidrógeno, cloro, bromo o flúor, y en los compuestos particularmente preferidos de la invención, Y es flúor, especialmente en la posición 6 del anillo.

Cuando p en la fórmula (I) es 2 y X es $-\text{O}-$, cada sustituyente Y puede seleccionarse independientemente de grupos alcoxi inferior, hidroxilo o halógenos, preferiblemente grupos metoxi.

En la fórmula:



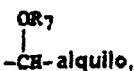
el sustituyente R_4 es preferiblemente hidrógeno y n es preferiblemente 3 ó 4.

El valor de n en las formulas anteriores puede ser 2, 3, 4 ó 5, y preferiblemente es 2, 3 ó 4. En los compuestos particularmente preferidos de la invención n es 3.

Cuando X en los compuestos de la invención es $-\text{NR}_2-$, el sustituyente R_2 se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo inferior, aril-alquilo inferior, arilo, cicloalquilo, aroilo, alcanilo y fenilsulfonilo.

Los compuestos de la invención son derivados de heteroarilpiperidina.

Los compuestos con sustituyentes $(R)_m$ que se especifican más adelante pueden contener uno, dos o tres R-sustituyentes. El sustituyente R puede ser hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi $\text{C}_1 - \text{C}_6$, hidroxilo, carboxilo, Cl, F, Br, I, amino, mono- o di- alquil $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -amino, $-\text{NO}_2$, alquil inferior-tio, $-\text{OCF}_3$, ciano, acilamino, $-\text{CF}_3$, trifluoroacetilo (es decir, $-\text{CO}-\text{CF}_3$), aminocarbonilo (es decir, $-\text{CO}-\text{NH}_2$), dialquilaminocarbonilo, formilo,



alquilo es alquilo inferior;

arilo es fenilo o



(1)

en donde R_3 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, Cl, F, Br, I, alquil C_1-C_6 -amino, $-NO_2$, CN, CF_3 , $-OCF_3$;

heteroarilo es



(2)

Q es $-O-$, $-S-$, $-NH$, $-CH=N-$;

W es CH_2 o CHR_8 o $N-R_9$;

R_7 es hidrógeno, alquilo inferior o acilo;

R_8 es alquilo inferior;

R_9 es hidroxilo, alcoxi inferior, o $-NHR_{10}$; y

R_{10} es hidrógeno, alquilo inferior, acilo C_1-C_3 , arilo,

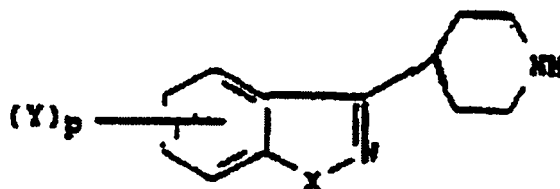
$-CO$ -arilo o $-CO$ -heteroarilo, en donde arilo y heteroarilo son como se han definido anteriormente, y

m es 1, 2 ó 3.

Los compuestos de la presente invención se preparan del siguiente modo. Los sustituyentes R, R_1 , R_2 , R_3 e Y y los números enteros m, n, y p son como se han definido a no ser que se indique otra cosa.

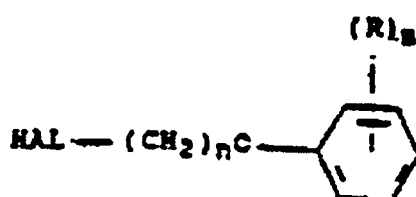
B. Preparación de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención pueden prepararse haciendo reaccionar una piperidina de la fórmula:



(2)

en condiciones de alquilación con un compuesto de la fórmula:

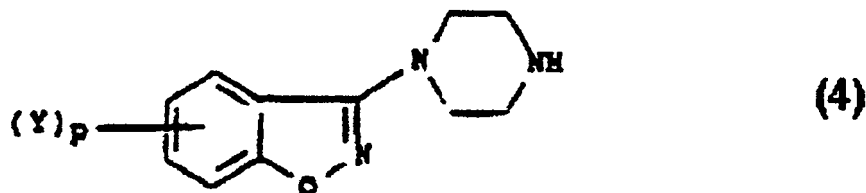


(3)

en donde HAL es Cl, Br ó I. Se describirán ahora con detalle los métodos que pueden emplearse para preparar las piperidinas y los agentes alquilantes identificados por las fórmulas anteriores.

1. Preparación de 3-(1-no sustituido-4-piperazinil)-1,2-benzisoxazoles

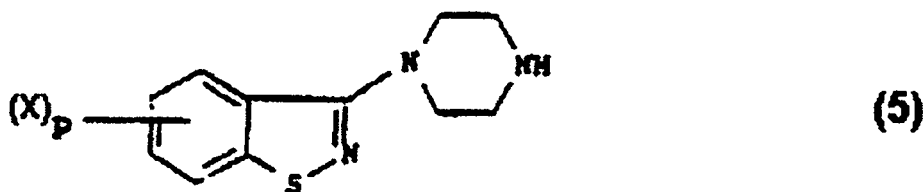
Puede prepararse un compuesto de la fórmula



de acuerdo con técnicas convencionales. En J. Med. Chem. 1986, 29: 359 se describen procedimientos adecuados. Los compuestos de fórmula (4) son útiles para sintetizar las piperazinas sustituidas con benzoisoxazol de la invención.

2. Preparación de 3-(1-no sustituido-4-piperazinil)-1,2-benzisotiazoles

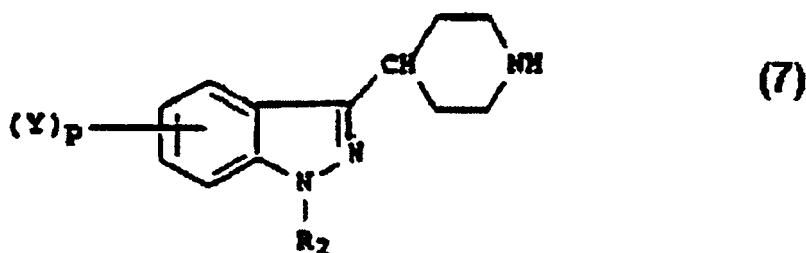
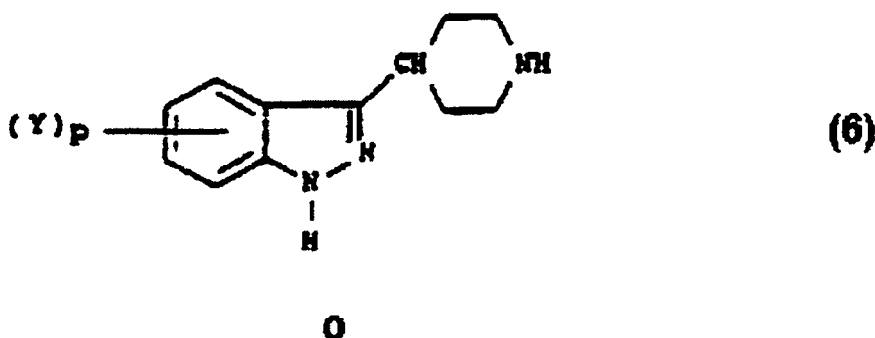
Un compuesto de la fórmula



para uso en la síntesis de piperazinas sustituidas con benzoisotiazol de la invención pueden prepararse de acuerdo con las técnicas descritas en J. Med. Chem. 1986, 29: 359 y en la patente del Reino Unido (GB) 2.163.432 A.

3. Preparación de 3-(1-no sustituido-4-piperidinil)-1H-indazoles

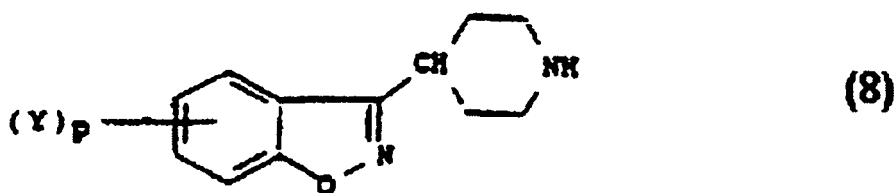
Puede prepararse un compuesto de las fórmulas:



para uso en la síntesis de piperidinas sustituidas con indazol de la invención utilizando técnicas conocidas. Por ejemplo, se describen técnicas adecuadas en sustancial detalle en la patente de EE.UU. 4.710.573.

4. Preparación de 3-(1-no sustituido-4-piperidinil)-1,2-benzisoxazoles

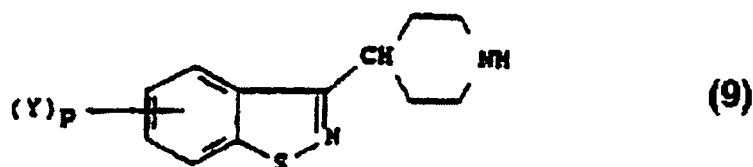
Puede prepararse un compuesto de la fórmula:



siguiendo las enseñanzas de varias fuentes. Por ejemplo, la patente de los EE.UU. n° 4.355.037 contiene una detallada descripción de compuestos de fórmula (8) y de los métodos para preparar los compuestos. En la patente de EE.UU. n° 4.327.103 y en Strupzewski *et al*, J. Med. Chem. 28: 761-769 (1985) pueden encontrarse descripciones adicionales de métodos para preparar los compuestos de fórmula (8). Pueden emplearse los compuestos de fórmula (8) en la síntesis de las piperidinas sustituidas con benzoisoxazol de la invención.

5. Preparación de 3-(1-no sustituido-4-piperidinil)-1,2-benzisotiazoles

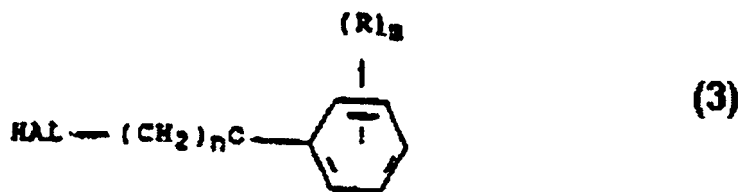
Pueden emplearse ciertos 3-(4-piperidinil)-1,2-benzisotiazoles en la síntesis de la N-(ariloxialquil)heteroarilpiperidinas de la invención. Específicamente, puede hacerse reaccionar un benzoisotiazol de la fórmula:



con el agente alquilante descrito previamente para formar las N-(ariloxialquil)heteroarilpiperidinas de la invención. En la patente de EE.UU. 4.458.076 se describen con detalle los compuestos de fórmula (9) y sus métodos de preparación.

6. Preparación de agentes alquilantes

Los compuestos descritos en los Apartados 1-5 anteriores pueden hacerse reaccionar con agentes alquilantes de la fórmula:



para formar N-(ariloxialquil)heteroarilpiperidinas. Los agentes alquilantes de fórmula (3) y los métodos de preparación de los agentes alquilantes se describen en la patente de EE.UU. n° 4.366.162. En la publicación de patente Sudafricana EA 86-14522 puede encontrarse una descripción adicional. Además, se describen procedimientos para producir agentes alquilantes en los siguientes Ejemplos. Estos procedimientos pueden emplearse para producir otros agentes alquilantes para uso en esta invención.

7. Alquilación de heteroarilpiperidinas para formar los compuestos de la invención

Las heteroarilpiperidinas descritas en los Apartados 1-5 anteriores pueden hacerse reaccionar en condiciones de alquilación con los agentes alquilantes descritos en el Apartado 6 para formar los compuestos de la invención. La reacción puede llevarse a cabo disolviendo los reactivos en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida, acetonitrilo o butanol, y dejando que los reactivos reaccionen desde una temperatura de 50°C hasta reflujo del disolvente, en presencia de un receptor ácido, tal como una base. Ejemplos de bases adecuadas son carbonatos de metal alcalino, tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio o bicarbonato de sodio. La reacción puede llevarse a cabo con o sin una cantidad catalítica de un yoduro alcalino, tal como yoduro de potasio o yoduro de sodio, durante un tiempo suficiente para formar un compuesto de fórmula (I) de la invención. Generalmente, la reacción de alquilación se lleva a cabo durante aproximadamente 4 a aproximadamente 16 horas, dependiendo de la reactividad de los reactivos. La temperatura de reacción puede variar de aproximadamente 50° hasta aproximadamente 120°C. Los productos pueden

ES 2 283 087 T3

aislarse tratando el producto de reacción con agua, extrayendo el producto en un disolvente orgánico que sea inmisible en agua, lavando, secando y concentrando el disolvente orgánico para producir la base libre, y luego, si procede, se convierte el compuesto resultante en una sal de adición de ácido de una manera convencional.

5 Los siguientes son típicos ejemplos de compuestos de la invención que pueden prepararse siguiendo las técnicas descritas anteriormente.

N-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propil]ftalimida;

10 N-[4-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]butil]ftalimida;

Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar psicosis en virtud de su capacidad para producir una respuesta antipsicótica en mamíferos. La actividad antipsicótica se determina en el ensayo de ratones trepadores por un método similar a los descritos por P. Protais *et al.*, en *Psychopharmacol.*, 50: 1 (1976) y B. Constall. *Eur. J. Pharmacol.*, 50: 39 (1978).

Se enjaulan en grupos ratones macho CK-1 (23-27 gramos) en condiciones de laboratorio estándar. Se colocan los ratones individualmente en jaulas con mallas de alambres pegadas de 10,16 x 25,4 cm (4" x 10") y se dejan estar durante una hora para que se adapten y exploren el nuevo ambiente. A continuación, se inyecta subcutáneamente una dosis de apomorfina de 1,5 mg/kg que causa que todos los sujetos trepan durante 30 minutos. Los compuestos de ensayo para actividad antipsicótica se inyectan intraperitonealmente o se dan dosis orales a diferentes intervalos de tiempo, por ejemplo, 30 minutos, 60 minutos, etc., antes del ensayo de apomorfina a una dosis de escrutinio de 10-60 mg/kg.

25 Para la evaluación de la actividad de trepado, se toman 3 lecturas a 10, 20 y 30 minutos después de la administración de apomorfina de acuerdo con la siguiente escala:

30	Conducta trepadora	Puntos
	Ratones con:	
	4 patas en el fondo (no trepan)	0
35	2 patas en la pared (erguidos)	1
	4 patas en la pared (trepan completamente)	2

40 Se descartan los ratones que trepan consistentemente antes de la inyección de apomorfina.

Con el trepado por apomorfina desarrollado completamente, los animales se cuelgan de las paredes de la jaula, bastante quietos durante largos periodos de tiempo. En contraste, los trepados debidos a simple estimulación motora solo duran unos pocos segundos.

Se totalizan individualmente los puntos de trepado (puntuación máxima: 6 por ratón en 3 lecturas) y se establece como 100% la puntuación total del grupo de control (vehículo intraperitonealmente-apomorfina subcutáneamente). En la Tabla 1 se presentan los valores de la DE₅₀, con límites de confianza de 95%, calculado por análisis de regresión lineal, de alguno de los compuestos de la presente invención, así como un agente antipsicótico estándar.

TABLA 1

55	COMPUESTO	ENSAYO DEL RATÓN TREPA- DOR (DE₅₀ mg/kg ip)
60	N-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]ftalimida.	5,0
65	Clorpromazina (patrón)	1,3

La respuesta antipsicótica se consigue cuando los compuestos de la presente invención se administran a un sujeto que requiere tal tratamiento a una dosis oral, parenteral o intravenosa eficaz de 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal por día. Sin embargo, debe entenderse que para cualquier sujeto particular deben ajustarse los regímenes de dosificación específicos de acuerdo con la necesidad del individuo y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración del compuesto anteriormente citado. Adicionalmente, debe entenderse que las dosificaciones establecidas en la presente memoria son solamente ilustrativas y no limitan, en ningún modo, el alcance o práctica de la invención.

Algunos de los compuestos de la presente invención son también útiles como analgésicos debido a su capacidad para aliviar el dolor en mamíferos. La utilidad analgésica se demuestra en el ensayo de retorcimiento de ratones inducido por fenil-p-quinona, que es un ensayo estándar para la analgesia: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 95, 729 (1957). Así, por ejemplo, la dosis subcutánea que consigue una inhibición de aproximadamente 50% (DE₅₀) en ratones producida en este ensayo es como se muestra en la Tabla 2.

TABLA 2

COMPUESTO	INHIBICIÓN DEL RETORCIMIEN- TO INDUCIDO POR FENIL- QUINONA (DE ₅₀ mg/kg sc.)
Propoxifeno (patrón)	3,9
Pentazocina (patrón)	1,3

La analgesia se consigue cuando los compuestos de la presente invención se administran a un sujeto que requiere dicho tratamiento, como una dosis oral, parenteral, o intravenosa eficaz de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal por día. Sin embargo, ha de entenderse que para cualquier sujeto particular deben ajustarse regímenes de dosis específicos de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de dicho compuesto antes citado. Ha de entenderse además que las dosis expuestas en la presente memoria son solamente ilustrativas y que en ningún caso debe entenderse que limitan el alcance o la práctica de la invención.

Pueden administrarse cantidades eficaces de los compuestos de la presente invención a un sujeto por uno cualquiera de los varios métodos, por ejemplo, oralmente como en cápsulas o comprimidos, parenteralmente en la forma de disoluciones o suspensiones estériles, y en algunos casos intravenosamente en la forma de disoluciones estériles.

Los compuestos de la presente invención aunque son eficaces por sí mismo, pueden formularse y administrarse en la forma de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables con el propósito de estabilidad, conveniencia de cristalización, solubilidad incrementada, y similares. Las sales de adición farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen las sales de ácidos minerales, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y similares; sales de ácidos carboxílicos monobásicos, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, y similares; sales de ácidos carboxílicos dibásicos, por ejemplo, ácido maleico, ácido fumárico, y similares, y sales de ácidos carboxílicos tribásicos, tales como ácido carboxisuccínico, ácido cítrico, y similares.

Pueden administrarse oralmente cantidades eficaces de los compuestos de la invención, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un vehículo comestible. Pueden encerrarse en cápsulas de gelatina o comprimidos en tabletas. Para los propósitos de la administración terapéutica oral, los compuestos de la invención pueden incorporarse en un excipiente y ser usados en forma de comprimidos, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, gomas de mascar, y similares. Estas preparaciones deben contener al menos 0,5% de compuesto activo de la invención, pero puede variarse dependiendo de la forma particular y pueden estar convenientemente entre 4% y aproximadamente 70% del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tal composición es tal que se obtenga una dosis adecuada. Se preparan composiciones y preparaciones preferidas de acuerdo con la presente invención de modo que una forma unitaria de dosis oral contenga entre 1,0-300 miligramos del compuesto activo de la invención.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas y similares también pueden contener los siguientes ingredientes: un aglutinante, tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa; un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel, almidón deslizante, tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aromatizante de naranja. Cuando la forma unitaria de dosis es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso. Otras formas unitarias de dosis pueden contener diversos materiales que modifiquen la forma física de la unidad de dosis, por ejemplo, como recubrimientos. De esta forma, los comprimidos o píldoras pueden recubrirse con azúcar, shellac u otros agentes de recubrimiento entérico. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, tintes,

ES 2 283 087 T3

colorantes y aromas. Los materiales utilizados en la preparación de estas diferentes composiciones deben ser puros farmacéuticamente y no tóxicos en las cantidades utilizadas.

Para el propósito de administración terapéutica parenteral, el compuesto activo de la invención puede incorporarse a una disolución o a una suspensión. Estas preparaciones deben contener al menos 0,1% de compuesto activo, pero puede variarse entre 0,5 y aproximadamente 50% de su peso. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones es tal que se obtendrá una dosis adecuada. Las composiciones y preparaciones preferidas de acuerdo con la presente invención se preparan de modo que una forma unitaria de dosis parenteral contenga entre 0,5-100 miligramos del compuesto activo.

Las disoluciones o suspensiones también pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua para inyección, disolución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicoles u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiamintetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para el ajuste de tonicidad, tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiple hechos de vidrio o plástico.

Los siguientes Ejemplos son solo con fines ilustrativos y no han de ser entendidos como limitativos de la invención. A menos que se indique otra cosa todas las temperaturas se dan en grados centígrados (°C).

Ejemplo 1

N-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piridinil]propil]ftalimida

Una mezcla de 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-1,2-benzisoxazol (6,44 g, 29,1 mmol), K₂CO₃ (6,4 g, 46 mmol), N-(3-bromopropil)ftalimida (8,4 g, 31 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se calentó a reflujo durante 3,5 horas. Los productos insolubles se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar N-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propil]ftalimida en forma de un sólido blanco. La recristalización en etanol proporcionó 9,8 g (83%) de cristales blancuzcos. P.f. = 129-130°C.

Análisis:

Calculado para C ₂₃ H ₂₂ FN ₃ O ₃ :	67,89%C	5,44%H	10,31%N
Encontrado:	67,49%C	5,38%H	10,13%N

Ejemplo 2

N-[4-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]butil]ftalimida

Una mezcla de 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-1,2-benzisoxazol (5,5 g, 25 mmol), 4-bromobutilftalimida (8,0 g, 28,3 mmol, 1,13 eq.), K₂CO₃ (4,55 g, 32 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. Al final de la reacción, la mezcla se filtró. Los productos insolubles se lavaron con diclorometano (200 ml). La solución orgánica se concentró gradualmente para permitir la cristalización. Los cristales brutos (5,9 g) se recogieron. Las aguas madres se concentraron hasta obtener un sólido (5,5 g). La purificación fue por cromatografía de desarrollo rápido sobre una columna de gel de sílice. El producto (3,8 g) así purificado se recristalizó en etanol (70 ml) para dar N-[4-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]butil]ftalimida en forma de cristales blancos. P.f. = 144-146°C.

Análisis:

Calculado para C ₂₄ H ₂₄ FN ₃ O ₃ :	68,39%C	5,74%H	9,97%N
Encontrado:	68,34%C	5,74%H	9,84%N

Ejemplo 3

N-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]ftalimida

Una mezcla de 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-1,2-benzisoxazol (5,15 g, 23,4 mmol), K₂CO₃ (4,2 g, 30,4 mmol) y 2-bromoetilftalimida (7,13 g, 28 mmol) en acetonitrilo (250 ml) se calentó a reflujo durante 3,5 horas. Los sólidos y el disolvente se separaron. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (SiO₂, 110 g, se eluyó con CH₃OH:DCM al 2-4%). El producto así obtenido pesó 7,8 g (84%). Parte del material se recristalizó para dar 2,35 g de cristales blancuzcos. P.f. = 148-149°C.

ES 2 283 087 T3

Análisis:

Calculado para $C_{22}H_{20}FN_3O_3$:	67,17%C	5,12%H	10,68%N
Encontrado:	67,01%C	5,20%H	10,76%N

Ejemplo 4

N-[2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-4,5-dicloroftalimida

Una mezcla de 2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etilamina (2,83 g, 10,7 mmol) y anhídrido 4,5-dicloroftálico (2,56 g, 11,93 mmol, 1,1 eq.) en cloruro de metileno (100 ml, DCM) se agitó durante 2 horas, precipitaron sólidos blancos y la CCF (cromatografía en capa delgada) mostró la desaparición del material de partida. El disolvente se separó, y el sólido bruto se cargó en una columna de cromatografía de desarrollo rápido (28 g, SiO_2 , Sorbsil C-30, se eluyó MeOH al 1% en DCM; se añadieron 0,5% de NH_4OH hacia el final de la elución). El material así purificado pesó 2,26 g en forma de cristales blancos.

La recrystalización dos veces en un gran volumen de etanol caliente (400 ml) proporcionó 1,57 g de cristales brillantes blancos. P.f = 132-134°C.

Análisis:

Calculado para $C_{22}H_{18}Cl_2FN_3O_3$:	57,16%C	3,92%H	9,09%N
Encontrado:	57,13%C	3,63%H	8,93%N

Ejemplo 5

N-[2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperidinil]etil]ftalimida

Una mezcla agitada de 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-1,2-benzisotiazol (4,72 g, 0,02 mol), carbonato de potasio (4,14 g, 0,03 mol) y N-(2-bromoetil)ftalimida (6,35 g, 0,025 mol) en 200 ml de acetonitrilo se calienta a reflujo durante 4 horas. Los sólidos se separan por filtración y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar N-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperidinil]etil]ftalimida.

Ejemplo 6

N-[2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-3,6-dicloroftalimida

Una mezcla de 2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etilamina (2,44 g, 9,24 mmol) y anhídrido 3,6-dicloroftálico (2,01 g, 9,27 mmol) en diclorometano (DCM, 50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se formaron precipitados blancos y la CCF de la mezcla de reacción mostró que no quedaba amina de partida residual. El disolvente se separó y los sólidos blancos que eran escasamente solubles en DCM se cargaron en una columna de cromatografía de desarrollo rápido, (SiO_2 ; 30 g) y la columna se eluyó con una solución de CH_3OH al 1% en DCM. El producto deseado así obtenido pesó 2,29 g (54%).

La recrystalización en etanol caliente proporcionó 2,15 g de cristales blancos. P.f. = 163-164°C.

Análisis:

Calculado para $C_{22}H_{18}Cl_2FN_3O_3$:	57,16%C	3,92%H	9,09%N
Encontrado:	57,16%C	3,64%H	9,13%N

Ejemplo 7

N-[2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-4-cloroftalimida

Una mezcla agitada de 2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etilamina (2,63 g, 0,01 mol) y anhídrido 4-cloroftálico (1,82 g, 0,01 mol) en diclorometano (100 ml) se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se separa bajo presión reducida y el material residual se purifica por cromatografía de desarrollo rápido. El producto se purificó más por recrystalización para dar N-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-4-cloroftalimida.

ES 2 283 087 T3

Ejemplo 8

N-[2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-3-fluoroftalimida

Una mezcla de 2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etilamina (2,37 g, 8,98 mmol), ácido 3-fluoroftálico (1,82 g, 9,9 mol) y diciclohexilcarbodiimida (DCC, 5,5 g, 26,7 mmol, 2.6 eq.) en diclorometano (DCM, 250 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Los sólidos se separaron por filtración. La solución orgánica se concentró. El residuo se purificó en una columna de cromatografía de desarrollo rápido (SiO₂, 50 g; se eluyó con CH₃OH al 1%: DCM al 99%, 1,4 litros; CH₃OH al 2-6%:DCM, 1 litro). El producto así obtenido pesó 2,64 g (71%) en forma de un sólido blancuzco. La recrystalización en etanol caliente dio 1,41 g de cristales blancos. P.f. = 142-143°C.

Análisis:

Calculado para C ₂₂ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₃ :	64,22%C	4,66%H	10,21%N
Encontrado:	64,11%C	4,70%H	10,14%

Ejemplo 9

N-[2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-4-fluoroftalimida

Una mezcla agitada de 2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etilamina (2,63 g, 0,01 mol) y anhídrido 4-fluoroftálico (1,83 g, 0,011 mol) en diclorometano (100 ml) se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se separa luego bajo presión reducida y los sólidos residuales se purifican por cromatografía de desarrollo rápido. El producto se purifica más por recrystalización para proporcionar N-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-4-fluoro-ftalimida.

Ejemplo 10

N-[2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-4-metilftalimida

Una mezcla de 2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etilamina (2,44 g, 9,24 mmol), anhídrido 4-metilftálico (1,76 g, 10,8 mmol) y diciclohexilcarbodiimida (2,1 g, 1,0 mmol) en diclorometano (DCM, 100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los productos insolubles se separaron por filtración. La solución en DCM se concentró hasta obtener un sólido bruto. Este se purificó en una columna de cromatografía de desarrollo rápido (35 g, SiO₂, Sorbsil-C-30; se eluyó con CH₃OH al 1% en DCM al 99%). El material así purificado pesó 1,0 g (26%) en forma de un sólido blanco. La recrystalización en etanol caliente dio 665 mg de cristales. P.f. = 138-140°C.

Análisis:

Calculado para C ₂₃ H ₂₂ FN ₃ O ₃ :	67,80%C	5,44%H	10,31%N
Encontrado:	67,67%C	5,48%H	10,30%N

Ejemplo 11

N-[2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-4-metoxiftalimida

Una mezcla agitada de 2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etilamina (2,63 g, 0,01 mol) y anhídrido 4-metoxiftálico (1,78 g, 0,01 mol) en diclorometano (100 ml) se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retira luego bajo presión reducida y el material residual se purifica por cromatografía de desarrollo rápido. El producto se purifica más por recrystalización para dar N-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-4-metoxiftalimida.

Ejemplo 12

N-[2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-pirimidinil]etil]-4-nitroftalimida

Una mezcla agitada de 2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etilamina (2,63 g, 0,01 mol) y anhídrido 4-nitroftálico (1,93 g, 0,01 mol) en diclorometano (200 ml) se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se separa luego bajo presión reducida y el material residual se purifica por cromatografía de desarrollo rápido. El producto se purifica más por recrystalización para dar N-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-4-nitroftalimida.

ES 2 283 087 T3

Esta invención proporciona por tanto un grupo de compuestos químicos que son capaces de producir efectos antipsicóticos y pueden ser capaces de afectar a los síntomas negativos de la esquizofrenia de un modo beneficioso. Además, muchos de los compuestos también pueden tener tendencias reducidas a producir efectos secundarios extrapiramidales en mamíferos.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

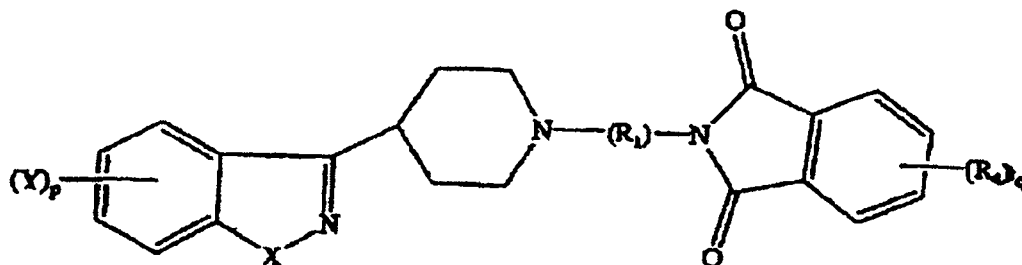
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula:



en donde

X es -O-, -S-, -NH-, ó -NR₂-;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo inferior, aril-alquilo inferior, arilo, cicloalquilo, aroilo, alcanilo y fenilsulfonilo;

p es 1 ó 2;

Y es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, cloro, flúor, bromo, yodo, alcoxi inferior, trifluorometilo, nitro, o amino, cuando p es 1;

Y es alcoxi inferior, hidroxilo y halógeno cuando p es 2 y X es -O-;

(R₁) es R₂₀, R₂₁ ó R₂₂, en donde:

R₂₀ es -(CH₂)_n- donde n es 2, 3, 4 ó 5;

R₂₁ es

-CH₂-CH=CH-CH₂-,

-CH₂-C≡C-CH₂-,

-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-,

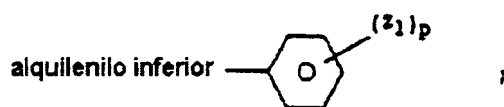
-CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-,

-CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-, o

-CH₂-CH₂-C≡C-CH₂-,

siendo el enlace -CH=CH- cis o trans;

R₂₂ es R₂₀ ó R₂₁ en los cuales uno o mas átomos de carbono de R₂₀ ó R₂₁ están sustituidos con al menos un grupo alquilo lineal C₁-C₆, un grupo fenilo o



donde Z₁ es alquilo inferior, -OH, alcoxi inferior, -CF₃, -NO₂, -NH₂ o halógeno, y p es como se ha definido antes;

R₄ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amino, mono- o di-alquilamino, acil C₁-C₃-amino, alcanilo C₁-C₆, trifluorometilo, cloro, flúor, bromo, -O-C(=O)-alquilo (C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificada) o -C(=O)-arilo;

en la cual arilo es fenilo o



donde R_5 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, cloro, flúor, bromo, yodo, monoalquilamino inferior, dialquilamino inferior, nitro, ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi;

q es 1, 2, 3 ó 4;

el término “inferior” cuando se menciona en relación con cualquiera de los grupos precedentes significa que el grupo que describe contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

todos sus isómeros ópticos geométricos y estereoisómeros o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde R_1 es R_{20} .

3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde X es -O-, -S- ó -NH-.

4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde X es -O-, -S- ó -NH-; Y es hidrógeno, cloro, flúor o trifluorometilo; n es 2, 3 ó 4; e Y está en la posición 5.

5. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde X es -O-, -S- ó -NH-; Y es hidrógeno, cloro, flúor o trifluorometilo; n es 2, 3 ó 4; e Y está en la posición 6.

6. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde Y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo y flúor, y p es 1.

7. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, en donde Y es flúor.

8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 7, en donde Y está en la posición 6.

9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en donde n es 2, 3 ó 4.

10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde X es -O-.

11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde X es -S-.

12. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde X es -NH-.

13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde X es -NR₂-.

14. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde R_4 es hidrógeno.

15. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en donde X es -O-, -S- ó -NH-; Y es hidrógeno, cloro, fluoro o trifluorometilo; y n es 2, 3 ó 4.

16. Una composición farmacéutica según la reivindicación 15, en donde el sustituyente Y está en la posición 5 ó 6.

17. Una composición farmacéutica según la reivindicación 16, en donde m es 2.

18. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 16, en donde n es 3.

19. Una composición farmacéutica según la reivindicación 16, en donde p es 1.

20. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es N-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperidinil]etil]ftalimida o una de sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable.

21. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es N-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-3-fluoroftalimida o una de sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable.

22. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es N-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-4-fluoroftalimida o una de sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable.

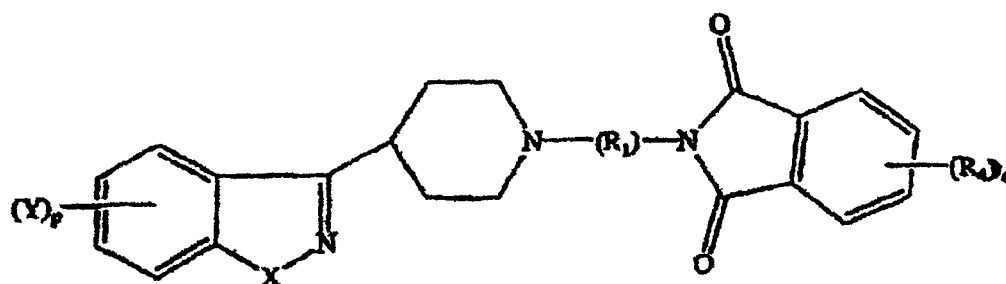
23. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de N-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]ftalimida.

24. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde dicha sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en sales de ácidos minerales, sales de ácidos carboxílicos monobásicos, sales de ácidos carboxílicos dibásicos y sales de ácidos carboxílicos tribásicos.

25. Una composición farmacéutica según la reivindicación 24, en donde dicha sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido carboxisuccínico y ácido cítrico.

26. Una composición farmacéutica según la reivindicación 25, en donde dicha sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido clorhídrico.

27. Uso de un compuesto para la preparación de una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula que se muestra más adelante, siendo la composición útil para aliviar el dolor, en donde el compuesto es de la fórmula:



en donde

X es -O-, -S-, -NH-, ó -NR₂-;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo inferior, aril-alquilo inferior, arilo, cicloalquilo, aroilo, alcanoilo, y fenilsulfonilo;

p es 1 ó 2;

Y es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, cloro, flúor, bromo, yodo, alcoxi inferior, trifluorometilo, nitro o amino, cuando p es 1;

Y es alcoxi inferior, hidroxilo y halógeno cuando p es 2 y X es -O-;

(R₁) es R₂₀, R₂₁ ó R₂₂, en donde:

R₂₀ es -(CH₂)_n- donde n es 2, 3, 4 ó 5;

R₂₁ es

-CH₂-CH=CH-CH₂-,

-CH₂-C≡C-CH₂-,

-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-,

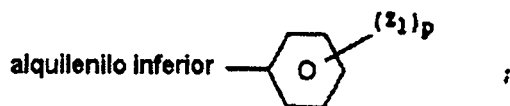
-CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-,

-CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-, o

-CH₂-CH₂-C≡C-CH₂-,

siendo el enlace -CH=CH- cis o trans;

R_{22} es R_{20} ó R_{21} en los cuales uno o mas átomos de carbono de R_{20} ó R_{21} están sustituidos con al menos un grupo alquilo lineal C_1-C_6 , un grupo fenilo o



donde Z_1 es alquilo inferior, -OH, alcoxi inferior, -CF₃, -NO₂, -NH₂ o halógeno, y p es como se ha definido antes;

R_4 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amino, mono- o di-alquilamino, acil C_1-C_3 -amino, alcanilo C_1-C_6 , trifluorometilo, cloro, flúor, bromo, -O-C(=O)-alquilo (C_1-C_{12} de cadena lineal o ramificada) o -C(=O)-arilo;

en la cual arilo es fenilo o



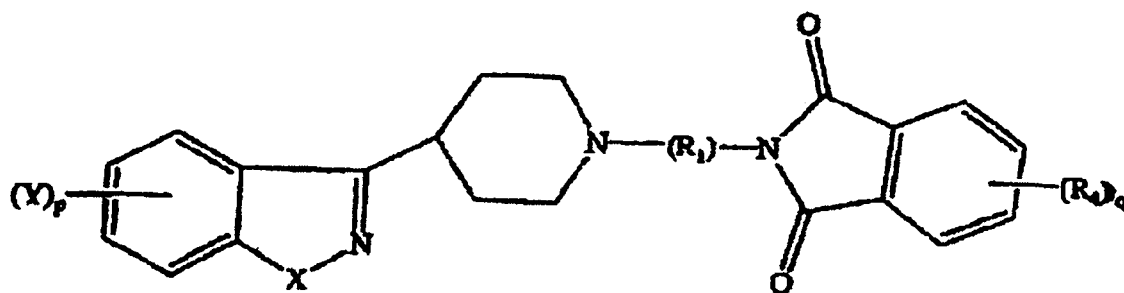
donde R_5 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, cloro, flúor, bromo, yodo, monoalquilamino inferior, dialquilamino inferior, nitro, ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi;

q es 1, 2, 3 ó 4;

el término "inferior" cuando se menciona en relación con cualquiera de los grupos precedentes significa que el grupo que describe contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

todos sus isómeros ópticos geométricos y estereoisómeros o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

28. Uso de un compuesto para la preparación de una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula que se muestra más adelante, siendo la composición útil para tratar psicosis, en donde el compuesto es de la fórmula:



en donde

X es -O-, -S-, -NH-, ó -NR₂-;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo inferior, aril-alquilo inferior, arilo, cicloalquilo, aroilo, alcanilo y fenilsulfonilo;

p es 1 ó 2;

Y es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, cloro, flúor, bromo, yodo, alcoxi inferior, trifluorometilo, nitro o amino, cuando p es 1;

Y es alcoxi inferior, hidroxilo y halógeno cuando p es 2 y X es -O-;

(R₁) es R₂₀, R₂₁ ó R₂₂, en donde:

R₂₀ es -(CH₂)_n- donde n es 2, 3, 4 ó 5;

R₂₁ es

-CH₂-CH=CH-CH₂-,

-CH₂-C≡C-CH₂-,

-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-,

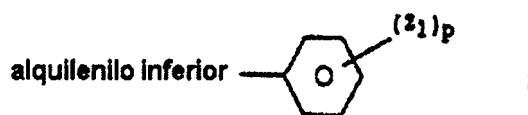
-CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-,

-CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-, o

-CH₂-CH₂-C≡C-CH₂-,

siendo el enlace -CH=CH- cis o trans;

R₂₂ es R₂₀ ó R₂₁ en los cuales uno o mas átomos de carbono de R₂₀ ó R₂₁ están sustituidos con al menos un grupo alquilo lineal C₁-C₆, un grupo fenilo o



donde Z₁ es alquilo inferior, -OH, alcoxi inferior, -CF₃, -NO₂, -NH₂ o halógeno, y p es como se ha definido antes;

R₄ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, amino, mono- o di-alquilamino, acil C₁-C₃-amino, alcanoilo C₁-C₆, trifluorometilo, cloro, flúor, bromo, -O-C(=O)-alquilo (C₁-C₁₂ de cadena lineal o ramificada) o -C(=O)-arilo;

en la cual arilo es fenilo o



donde R₅ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, cloro, flúor, bromo, yodo, monoalquilamino inferior, dialquilamino inferior, nitro, ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi;

q es 1, 2, 3 ó 4;

el término "inferior" cuando se menciona en relación con cualquiera de los grupos precedentes significa que el grupo que describe contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

todos sus isómeros ópticos geométricos y estereoisómeros, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

29. El uso según la reivindicación 27 ó 28, en donde R₁ es R₂₀.

30. El uso según la reivindicación 27 ó 28, en donde X es -O-, -S- ó -NH-.

31. El uso según la reivindicación 27 ó 28, en donde X es -O-, -S- o -NH-; Y es hidrógeno, cloro, flúor, trifluorometilo; n es 2, 3 ó 4; e Y está en la posición 5.

32. El uso según la reivindicación 27 ó 28, en donde X es -O-, -S- ó -NH-; Y es hidrógeno, cloro, flúor, trifluorometilo; n es 2, 3 ó 4; e Y está en la posición 6.

33. El uso según la reivindicación 27 ó 28, en donde Y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo y flúor, y p es 1.

34. El uso según la reivindicación 27 ó 28, en donde n es 2, 3 ó 4.

35. El uso según la reivindicación 27 ó 28, en donde X es -O-.

36. El uso según la reivindicación 27 ó 28, en donde X es -S-.

37. El uso según la reivindicación 27 ó 28, en donde X es -NH-.

38. El uso según la reivindicación 27 ó 28, en donde X es -NR₂-.

39. El uso según la reivindicación 27 ó 28, en donde R₄ es hidrógeno.

40. El uso según la reivindicación 27 ó 28, en donde X es -O-, -S- ó -NH-; Y es hidrógeno, cloro, flúor o trifluorometilo; y n es 2, 3 ó 4.

41. El uso según la reivindicación 40, en donde el sustituyente Y esta en la posición 5 ó 6.

42. El uso según la reivindicación 41, en donde m es 2.

43. El uso según la reivindicación 27 ó 28, en donde n es 3.

44. El uso según la reivindicación 41, en donde p es 1.

45. El uso según la reivindicación 27 ó 28, en donde dicho compuesto es N-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperidinil]etil]ftalimida o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

46. El uso según la reivindicación 27 ó 28, en donde dicho compuesto es N-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-3-fluoroftalimida o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

47. El uso según la reivindicación 27 ó 28, en donde dicho compuesto es N-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-4-fluoroftalimida o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

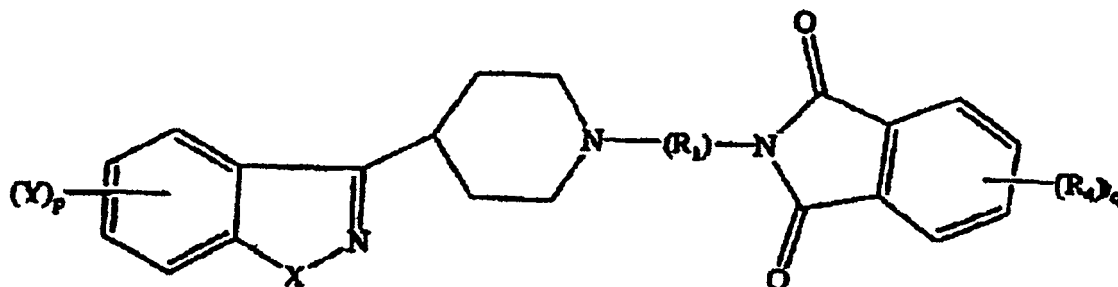
48. El uso según la reivindicación 27 ó 28, en donde dicho compuesto es una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de N-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]ftalimida.

49. El uso según la reivindicación 27 ó 28, en donde dicha sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en sales de ácidos minerales, sales de ácidos carboxílicos monobásicos, sales de ácidos carboxílicos dibásicos y sales de ácidos carboxílicos tribásicos.

50. El uso según la reivindicación 49, en donde dicha sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido carboxisuccínico y ácido cítrico.

51. El uso según la reivindicación 50, en donde dicha sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido clorhídrico.

52. El compuesto de la fórmula



en donde

X es -O-, -S-, -NH- ó -NR₂-;

ES 2 283 087 T3

R_2 se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo inferior, aril-alquilo inferior, arilo, cicloalquilo, aroilo, alcanilo y fenilsulfonilo;

p es 1 ó 2;

Y es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, cloro, flúor, bromo, yodo, alcoxi inferior, trifluorometilo, nitro, o amino, cuando p es 1;

Y es alcoxi inferior, hidroxilo y halógeno cuando p es 2 y X es $-O-$;

(R_1) es R_{20} , R_{21} ó R_{22} , en donde:

R_{20} es $-(CH_2)_n-$ donde n es 2, 3, 4 ó 5;

R_{21} es

$-CH_2-CH=CH-CH_2-$,

$-CH_2-C\equiv C-CH_2-$,

$-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-$,

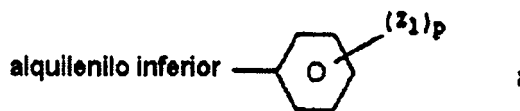
$-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-$,

$-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$, o

$-CH_2-CH_2-C\equiv C-CH_2-$,

siendo el enlace $-CH=CH-$ cis o trans;

R_{22} es R_{20} ó R_{21} en los cuales uno o mas átomos de carbono de R_{20} ó R_{21} están sustituidos con al menos un grupo alquilo lineal C_1-C_6 , un grupo fenilo o



donde Z_1 es alquilo inferior, $-OH$, alcoxi inferior, $-CF_3$, $-NO_2$, $-NH_2$ o halógeno, y p es como se ha definido antes;

R_4 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amino, mono- o di-alquilamino, acil C_1-C_3 -amino, alcanilo C_1-C_6 , trifluorometilo, cloro, flúor, bromo, $-O-C(=O)$ -alquilo (C_1-C_{12} de cadena lineal o ramificada) o $-C(=O)$ -arilo;

en la cual arilo es fenilo o



donde R_5 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, cloro, flúor, bromo, yodo, monoalquilamino inferior, dialquilamino inferior, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi;

q es 1, 2, 3 ó 4;

el término “inferior” cuando se menciona en relación con cualquiera de los grupos precedentes significa que el grupo que describe contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

todos sus isómeros ópticos geométricos y estereoisómeros, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.