



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 266 524**

51 Int. Cl.:
C07D 307/32 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02743260 .8**
86 Fecha de presentación : **03.07.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1406888**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **14.04.2004**

54 Título: **Compuestos de γ -lactona sustituidos.**

30 Prioridad: **05.07.2001 DE 101 32 725**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2007

73 Titular/es: **Grünenthal GmbH**
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE

72 Inventor/es: **Maul, Corinna;**
Przewosny, Michael y
Englberger, Werner

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

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

Compuestos de γ -lactona sustituidos.

5 La presente invención se refiere a compuestos de γ -lactona sustituidos, a procedimientos para su preparación, a medicamentos que contienen estos compuestos, así como a su uso para la preparación de medicamentos.

10 El tratamiento de estados de dolor crónicos y no crónicos tiene gran importancia en medicina. Existe una demanda mundial de terapias paliativas del dolor eficaces para el tratamiento de estados de dolor crónicos y no crónicos adecuado para el paciente y a él orientado, queriendo decir con esto tratar el dolor con éxito y de forma satisfactoria para el paciente. Dicha demanda se demuestra por el gran número de trabajos científicos que han aparecido en el ámbito de la analgesia aplicada o bien de la investigación fundamental sobre la nocicepción en los últimos tiempos.

15 Opioides clásicos, por ejemplo la morfina, son eficaces en la terapia de dolores fuertes a muy fuertes. Sin embargo, su utilización está limitada por sus conocidos efectos secundarios, por ejemplo depresión respiratoria, vómitos, sedación, estreñimiento y desarrollo de tolerancia. Además, son menos eficaces en caso de dolores neuropáticos o incidentales, de los que sufren especialmente pacientes de tumores.

20 Los opioides desarrollan su actividad analgésica mediante unión a receptores permanentes de membrana que pertenecen a la familia de los llamados receptores acoplados a la proteína G. La caracterización bioquímica y farmacológica de los subtipos de estos receptores ha despertado ahora la esperanza de que opioides de un subtipo específico tengan un perfil de acción y de efectos secundarios diferente del de la morfina, por ejemplo. Otras investigaciones farmacológicas hacen pensar, entre tanto, en la existencia de varios subtipos de estos receptores de opioides.

25 Por otro lado, existen otros receptores y canales iónicos que están involucrados esencialmente en el sistema de aparición y transmisión del dolor. En este sentido es de particular importancia el canal iónico NMDA, a través del cual se realiza una parte esencial de la comunicación sináptica. A través de este canal se dirige el intercambio de iones calcio entre las células neuronales y su entorno.

30 Mediante el desarrollo de la técnica "patch-clamp" (pinzamiento zonal) se han adquirido conocimientos sobre el significado fisiológico de las sustancias selectivas de canales iónicos. De esta manera se puede demostrar inequívocamente la actividad de antagonistas de NMDA sobre la influencia de los iones calcio en el interior de la célula. Se ha puesto de relieve que estas sustancias poseen un potencial antinociceptivo independiente, por ejemplo la cetamina. Lo importante es que el mecanismo de acción es completamente diferente al de los opiáceos por ejemplo, puesto que
35 mediante antagonistas de NMDA se actúa directamente sobre las reservas de calcio de las células, decisivas en la transmisión del dolor. Por ello, por primera vez existe la posibilidad de llegar con éxito a tratamientos de formas de dolor neuropáticas.

40 Diferentes antagonistas de NMDA del grupo de los derivados de tetrahydroquinolina ya han sido descritos en J. Med. Chem. (1992) 35, páginas 1954-1968; J. Med. Chem. (1992) 35, páginas 1942-1953 y Med. Chem. Res. (1991) 1, páginas 64-73; así como en EP 0 386 839, WO 97/12879, WO 98/07704 y WO 98/42673.

45 En Farmaco, 51(1), 19-26 (1996) se informa sobre la posible activación de receptores de NMDA mediante derivados de dihidrofuranona.

Además de esto, se enumeran una serie de indicaciones que son factibles para un tratamiento con antagonistas de NMDA, entre otras cosas también para la terapia del dolor.

50 En la publicación Tetrahedron Letters 2000, 41, 9747-9751 se describe el compuesto 5-fenil-3-(2,4,6-triclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona.

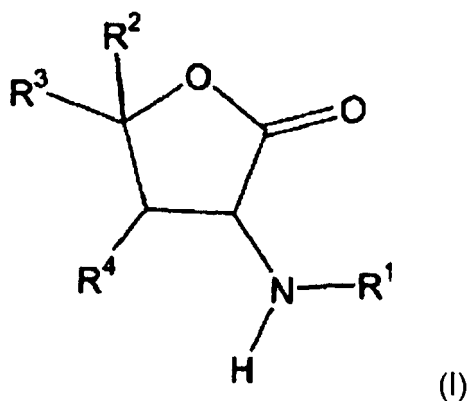
Pero además existe todavía una necesidad adicional de antagonistas de NMDA eficaces preferentemente para paliar el dolor.

55 Un objetivo en el que se basa la presente invención es, por tanto, la preparación de nuevos compuestos que son adecuados en particular como principios activos farmacéuticos para medicamentos, preferentemente como medicamentos para paliar el dolor, en particular para la terapia de dolores crónicos o neuropáticos. Además, estos principios activos han de adecuarse también al tratamiento o la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas, en particular de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Huntington, de la migraña, de ataques
60 de apoplejía, de isquemia cerebral, infarto cerebral, edema cerebral, esquizofrenia, psicosis debidas a altos niveles de aminoácidos, demencia por SIDA, el síndrome de Tourette, reacciones inflamatorias y/o alérgicas, depresiones, enfermedades mentales, epilepsia, incontinencia urinaria, prurito, tinnitus aurium, diarrea, para la ansiólisis o para la anestesia.

65 De forma sorprendente se encontró que compuestos de γ -lactona sustituidos con la siguiente fórmula general I actúan como antagonistas de NMDA al actuar sobre el sitio de unión de glicina del canal receptor de NMDA. Por tanto, son adecuados para paliar el dolor, en particular para paliar el dolor crónico o neuropático, pero también para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas, en particular de la enfermedad de Alzheimer,

la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Huntington, de migrañas, ataques de apoplejía, isquemia cerebral, infarto cerebral, edema cerebral, esquizofrenia, psicosis debidas a altos niveles de aminoácidos, demencia por SIDA, el síndrome de Tourette, reacciones inflamatorias y/o alérgicas, depresiones, enfermedades mentales, epilepsia, incontinencia urinaria, prurito, tinnitus aurium, diarrea, para la ansiolisis o para la anestesia.

Por tanto, un objeto de la presente invención son los compuestos de γ -lactona sustituidos de fórmula general I



donde

R¹ representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, preferentemente un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido.

R² representa un grupo C₁₋₁₀ alifático, ramificado o lineal, saturado, opcionalmente al menos monosustituido o representa un grupo C₂₋₁₀ alifático, ramificado o lineal al menos parcialmente insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, preferentemente representa un grupo alquilo(C₁₋₆) ramificado o lineal, opcionalmente al menos monosustituido,

R³ representa un grupo arilo sustituido, opcionalmente al menos monosustituido

y

R⁴ representa H

o

R³ y R⁴ juntos representan un grupo C₃₋₇ saturado o al menos monoinsaturado, opcionalmente al menos monosustituido, con la condición de que en este caso el grupo R² represente un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo C₁₋₁₀ alifático ramificado o lineal saturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo C₂₋₁₀ alifático, ramificado o lineal, al menos parcialmente insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

en forma de sus racematos, diastereómeros o enantiómeros, como base libre o en forma de una de sus correspondientes sales fisiológicamente aceptables,

quedando excluido el compuesto de fórmula general I donde R¹ representa un grupo 2,4,6-triclorofenilo, R² representa un grupo metilo, R³ representa un grupo fenilo y R⁴ representa H.

Compuestos de γ -lactona de fórmula general I preferentes son aquellos donde el grupo R³ representa un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido y el grupo R⁴ representa H.

Los grupo alifáticos pueden estar monosustituidos o tener más de un sustituyente. Cuando los grupos alifáticos tengan más de un sustituyente, éstos pueden ser iguales o diferentes y estar unidos tanto al mismo átomo como a distintos átomos del grupo alifático.

Preferentemente, el grupo alifático se selecciona de entre el grupo formado por metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo y octinilo, opcionalmente al menos monosustituidos. Los sustituyentes se seleccionan de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NH₂, SH y OH.

ES 2 266 524 T3

Los grupos cicloalifáticos pueden ser mono o multisustituídos. Cuando los grupos cicloalifáticos tengan más de un sustituyente, éstos pueden ser iguales o diferentes y estar unidos tanto al mismo átomo como a distintos átomos del grupo cicloalifático. Preferentemente el grupo cicloalifático es un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo, opcionalmente al menos monosustituídos.

Los sustituyentes se seleccionan de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NH₂, SH y OH.

Bajo la denominación “grupo arilo” en el sentido de la presente invención se entenderán también grupos hidrocarburo aromáticos que están condensados con un sistema anular hidrocarburo saturado o al menos parcialmente insaturado.

Grupos arilo preferentes son los grupos fenilo, naftilo o antracenilo, opcionalmente al menos monosustituídos, en especial un grupo fenilo opcionalmente monosustituído.

Cuando el grupo arilo tenga más de un sustituyente, éstos pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, CF₃, CN, NO₂, OR⁵, SR⁵, NR⁶R⁷ y alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆), alqueno(C₂₋₈), alquino(C₂₋₈), fenilo, fenoxi o benciloxi, no sustituidos o al menos monosustituídos con F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, CF₃, CN, NO₂, donde

R⁵ representa H, un grupo alquilo(C₁₋₁₀), un grupo arilo o heteroarilo no sustituido o un grupo arilo o heteroarilo no sustituido unido por medio de un grupo alqueno(C₁₋₃) y

R⁶ y R⁷, iguales o diferentes, representan H, alquilo(C₁₋₁₀), un grupo arilo o heteroarilo no sustituido o un grupo arilo o heteroarilo no sustituido unido por medio de un grupo alqueno(C₁₋₃).

Bajo el término “grupo heteroarilo” en el sentido de la presente invención se entenderán también grupos hidrocarburo heteroaromático que están condensados con un sistema anular hidrocarburo saturado o al menos parcialmente insaturado. El grupo heteroarilo contiene preferentemente un heteroátomo seleccionado de entre el grupo consistente en azufre, nitrógeno u oxígeno.

Grupos heteroarilo preferentes son los grupos tiofenilo, furanilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo o quinazolinilo opcionalmente al menos monosustituídos.

Cuando el grupo heteroarilo tenga más de un sustituyente, éstos pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, CF₃, CN, NO₂, OR⁵, SR⁵, NR⁶R⁷ y alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆), alqueno(C₂₋₈), alquino(C₂₋₈), fenilo, fenoxi o benciloxi, no sustituidos o al menos monosustituídos con F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, CF₃, CN, NO₂, donde los grupos R⁵, R⁶ y R⁷ tienen el significado indicado anteriormente.

Muy especialmente preferentes son los siguientes compuestos de γ -lactona sustituidos:

- 3-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-5-(4-fluorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-metil-3-(4-fenoxifenilamino)-5-fenildihidrofuran-2-ona,
- 3-(2-clorofenilamino)-5-(4-fluorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(4-cloro-2-metilfenilamino)-5-metil-5-fenildihidrofuran-2-ona,
- 3-(2,4-diclorofenilamino)-5-(4-fluorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(4-cloro-3-trifluorometilfenilamino)-5-metil-5-fenildihidrofuran-2-ona,
- 3-(2,3-diclorofenilamino)-5-(4-fluorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(4-yodofenilamino)-5-metil-5-fenildihidrofuran-2-ona,
- 3-(4-cloro-2-fluorofenilamino)-5-(4-fluorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(2-cloro-4-metilfenilamino)-5-metil-5-fenildihidrofuran-2-ona,
- 3-(2-cloro-4-metilfenilamino)-5-(4-fluorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metil-5-fenildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(4-fluorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-(4-fluorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,

ES 2 266 524 T3

- 4-(5-metil-2-oxo-5-feniltetrahidrofuran-3-ilamino)benzonitrilo,
- 5-(4-clorofenil)-3-(4-yodofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5 - 5-(4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-(4-clorofenil)-3-(2-clorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(4-cloro-2-metilfenilamino)-5-(4-clorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 10 - 3-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-5-(4-clorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(4-cloro-2-fluorofenilamino)-5-(4-clorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 15 - 3-(2-cloro-4-metilfenilamino)-5-(4-clorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-(4-clorofenil)-3-(2,3-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-(4-clorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 20 - 5-(4-clorofenil)-3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3,5-dibromopiridin-2-ilamino)-5-metil-5-fenildihidrofuran-2-ona,
- 25 - 5-(4-clorofenil)-3-(3,5-dicloropiridin-2-ilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-(4-clorofenil)-5-metil-3-(5-nitropiridin-2-ilamino)dihidrofuran-2-ona,
- 3-(3-cloro-2-metilfenilamino)-5-(4-yodofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 30 - 5-(4-bromofenil)-3-(4-clorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-(3-clorofenil)-3-(4-clorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 35 - 3-(4-clorofenilamino)-5-(4-yodofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-(4-bromofenil)-3-(2-yodofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-(3-clorofenil)-3-(2-yodofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 40 - 5-(4-yodofenil)-3-(2-yodofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(2,4-difluorofenilamino)-5-metil-5-naftalen-1-ildihidrofuran-2-ona,
- 45 - 5-(4-bromofenil)-3-(4-yodofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-(3-clorofenil)-3-(4-yodofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(4-yodofenilamino)-5-metil-5-naftalen-1-ildihidrofuran-2-ona,
- 50 - 5-(4-bromofenil)-3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-(3-clorofenil)-3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 55 - 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(4-yodofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metil-5-naftalen-1-ildihidrofuran-2-ona,
- 5-(3-clorofenil)-5-metil-3-fenilaminodihidrofuran-2-ona,
- 60 - 3-(2-bromo-4-metilfenilamino)-5-(4-yodofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(2-bromo-4-metilfenilamino)-5-metil-5-naftalen-1-ildihidrofuran-2-ona,
- 65 - 3-(5-cloro-2-metilfenilamino)-5-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)dihidrofuran-2-ona,
- 3-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-isopropil-5-fenildihidrofuran-2-ona,

ES 2 266 524 T3

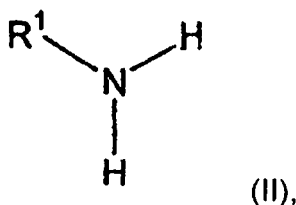
- 5-(2,5-dimetoxifenil)-5-metil-3-(5-trifluorometilpiridin-2-ilamino)dihidrofuran-2-ona,
- 5-(3,5-dimetoxifenil)-5-metil-3-(5-trifluorometilpiridin-2-ilamino)dihidrofuran-2-ona,
- 5 - 3-(3-bromo-5-metilpiridin-2-ilamino)-5-(2-metoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3-bromo-5-metilpiridin-2-ilamino)-5-(2,5-dimetoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 10 - 3-(3-bromo-5-metilpiridin-2-ilamino)-5-(3,5-dimetoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(5-bromo-3-metilpiridin-2-ilamino)-5-(2-metoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(2-cloropiridin-3-ilamino)-5-(2-metoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 15 - 3-(5-bromopiridin-2-ilamino)-5-(2,5-dimetoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-ilamino)-5-(2,5-dimetoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-(2-metoxifenil)-5-metil-3-(piridin-2-ilamino)dihidrofuran-2-ona,
- 20 - 3-[5-(3-bromofenil)-5-metil-2-oxotetrahidrofuran-3-ilamino]-5-metilsulfanilpirazol-4-carbonitrilo,
- 3-[5-(2,5-dimetoxifenil)-5-metil-2-oxotetrahidrofuran-3-ilamino]pirazol-4-carbonitrilo,
- 25 - 3-(4-bromopirazol-3-ilamino)-5-(3,5-dimetoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(4-bromo-5-fenil-2*H*-pirazol-3-ilamino)-5-(2-metoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(8-hidroxiquinolin-2-ilamino)-5-(2-metoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 30 - 5-(2,5-dimetoxifenil)-3-(8-hidroxiquinolin-2-ilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-(2-metoxifenil)-5-metil-3-(pirazin-2-ilamino)dihidrofuran-2-ona,
- 35 - 5-(3-bromofenil)-5-metil-3-(4-metilpirimidin-2-ilamino)dihidrofuran-2-ona,
- 5-(2-metoxifenil)-5-metil-3-(pirimidin-2-ilamino)dihidrofuran-2-ona,
- 3-(4-cloro-3-trifluorometilfenilamino)-5-fenil-5-propildihidrofuran-2-ona,
- 40 - 3-(2-clorofenilamino)-5-fenil-5-propildihidrofuran-2-ona,
- 3-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-5-fenil-5-propildihidrofuran-2-ona,
- 45 - 3-(4-cloro-2-fluorofenilamino)-5-fenil-5-propildihidrofuran-2-ona,
- 3-(2-cloro-4-metilfenilamino)-5-fenil-5-propildihidrofuran-2-ona,
- 3-(4-bromo-5-fenilpirazol-3-ilamino)-5-fenil-5-propildihidrofuran-2-ona,
- 50 - 5-metilsulfanil-3-(2-oxo-5-fenil-5-propiltetrahidrofuran-3-ilamino)pirazol-4-carbonitrilo,
- 3-(4-bromo-5-fenilpirazol-3-ilamino)-5-butil-5-fenildihidrofuran-2-ona,
- 55 - 3-(5-butil-2-oxo-5-feniltetrahidrofuran-3-ilamino)-5-metilsulfanilpirazol-4-carbonitrilo,
- 3-(5-butil-2-oxo-5-feniltetrahidrofuran-3-ilamino)pirazol-4-carbonitrilo,
- 5-butil-3-(2-fenoxifenilamino)-5-fenildihidrofuran-2-ona,
- 60 - 5-bifenil-4-il-3-(2,4-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-bifenil-4-il-3-(2-clorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 65 - 5-bifenil-4-il-3-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-bifenil-4-il-3-(4-bromo-5-fenilpirazol-3-ilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,

ES 2 266 524 T3

- 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metil-5-fenildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metil-5-*o*-tolildihidrofuran-2-ona,
- 5 - 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(4-fluorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-(2-clorofenil)-3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-(4-clorofenil)-3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 10 - 5-(3-bromofenil)-3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-(4-bromofenil)-3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(4-yodofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(2-metoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(3-metoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 20 - 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(4-metoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(2,4-dimetoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(2,5-dimetoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 25 - 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(3,5-dimetoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-(bifenil-4-il)-3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 30 - 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-etil-5-fenildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-fenil-5-*n*-propildihidrofuran-2-ona,
- 35 - 5-*n*-butil-3-(3,5-diclorofenilamino)-5-fenildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3,5-diclorofenilamino)-7a-fenilhexahidrobenzofurano,
- 3-(3,5-diclorofenilamino)-7a-(3-metoxifenil)hexahidrobenzofuran-2-ona y
- 40 - 3-(3,5-diclorofenilamino)-8a-(3-metoxifenil)octahidrociclohepta[b]furan-2-ona

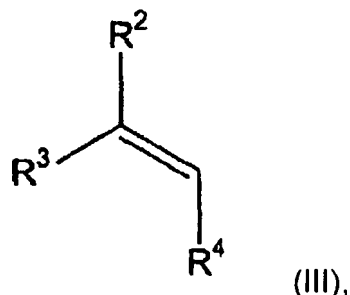
así como, en cada caso, sus sales correspondientes fisiológicamente aceptables, en particular sus clorhidratos.

45 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de γ -lactona según la invención de fórmula general I donde los grupos R^1 y R^4 tienen el significado indicado anteriormente, procedimiento en el cual al menos un componente amino de fórmula general II



60 donde el grupo R^1 tiene el significado indicado anteriormente,

se hace reaccionar con ácido glioxálico, preferentemente en forma de su monohidrato o en solución acuosa, y con al menos un componente alqueno de fórmula general III



donde los grupos R^2 a R^4 tienen el significado indicado anteriormente,

en presencia de al menos un ácido orgánico y/o inorgánico, preferentemente ácido trifluoroacético, en un disolvente orgánico, para obtener al menos un compuesto de la fórmula general I indicada anteriormente y éste opcionalmente se purifica y/o se aísla según métodos usuales.

La cantidad de los reactivos de fórmulas generales II y III, de ácido glioxálico y del ácido inorgánico y/u orgánico a utilizar, la temperatura de reacción y su duración pueden variar. La cantidad adecuada de los componentes a utilizar para cada reacción, la mejor temperatura así como la duración de la reacción pueden ser determinadas por el experto mediante sencillos ensayos preliminares. Preferentemente la temperatura de reacción es de 0 a 100°C, en particular de 15 a 40°C. La duración de la reacción es, preferentemente, de 0,25 a 12 horas.

Como disolvente adecuado se utiliza preferentemente acetonitrilo o una mezcla que contenga acetonitrilo.

La preparación de los compuestos de γ -lactona sustituidos según la invención preferentemente se lleva a cabo en un dispositivo automático de la firma Zymark según las Figuras 1 y 2, tal como se describe posteriormente.

En vez de la reacción de los reactivos de fórmulas generales II y III y de ácido glioxálico en presencia de al menos un ácido orgánico y/o inorgánico descrita anteriormente también se puede llevar a cabo una reacción de tales reactivos, opcionalmente, en presencia de al menos un ácido inorgánico y/u orgánico con radiación de microondas o en presencia de ultrasonidos.

Por tanto, otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de γ -lactona según la invención de fórmula general I, donde los grupos R^1 a R^4 tienen el significado indicado anteriormente, según el cual al menos un componente amino de la fórmula general II anterior, donde R^1 tiene el significado indicado, se hace reaccionar con ácido glioxálico, preferentemente en forma de su monohidrato o en solución acuosa, y con al menos un componente alqueno de la fórmula general III anterior, donde R^2 a R^4 tienen el significado indicado anteriormente, en un disolvente orgánico, opcionalmente en presencia de al menos un ácido inorgánico y/u orgánico, con radiación de microondas o con influencia de ultrasonidos, preferentemente con radiación de microondas, para obtener al menos un compuesto de la fórmula general I indicada y éste se purifica opcionalmente según métodos usuales y/o se aísla opcionalmente por los métodos usuales.

La cantidad de los reactivos de fórmulas generales II y III a utilizar, así como de ácido glioxálico, la temperatura adecuada de reacción y su duración pueden variar. La cantidad adecuada de los componentes a utilizar para cada reacción, la temperatura óptima así como la duración óptima de la reacción pueden ser determinadas por el experto mediante sencillos ensayos preliminares. Cuando la reacción se lleve a cabo con radiación de microondas, preferentemente la temperatura es de 40 a 70°C, en particular de 45 a 60°C. La duración de la reacción es de aproximadamente 0,1 a 60 minutos en el caso de radiación con microondas.

Como disolvente adecuado se utiliza preferentemente acetonitrilo o una mezcla que contenga acetonitrilo.

Los reactivos de fórmulas generales II y III en cada caso, así como de ácido glioxálico pueden obtenerse comercialmente o ser preparados según métodos usuales conocidos por el experto.

Los compuestos de γ -lactona sustituidos según la invención de fórmula general I pueden ser aislados, de acuerdo con el procedimiento según la invención, bien como bases libres o como sales. La base libre del compuesto según la invención de fórmula general I correspondiente puede convertirse en la sal aceptable fisiológicamente correspondiente según métodos usuales conocidos por el experto, por ejemplo por reacción con un ácido inorgánico u orgánico, preferentemente con ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, *p*-toluensulfónico, carbónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutamínico o asparagínico. Además, la base libre se puede mediante reacción con.

La base libre del compuesto según la invención correspondiente según la fórmula general I puede convertirse también en la sal aceptable fisiológicamente correspondiente con el ácido libre o con una sal de un sustituto de un azúcar, por ejemplo con sacarosa, ciclamato o acesulfamo.

5 La conversión de la base libre del compuesto según la invención correspondiente de fórmula general I en el clorhidrato correspondiente se obtiene preferentemente mediante reacción del compuesto de fórmula general I según la invención, disuelto como base libre en un disolvente orgánico adecuado como 2-butanona (metil etil cetona), con cloruro de trimetilsililo (TMSCl).

10 Cuando los compuestos de γ -lactona sustituidos según la invención de fórmula general I se obtengan según el procedimiento de preparación según la invención en forma de sus racematos o de otras mezclas de sus diferentes enantiómeros y/o diastereómeros, éstos pueden ser separados y opcionalmente aislados, si fuese necesario, por métodos conocidos por el experto. A modo de ejemplo se citan los procedimientos de separación cromatográficos, en particular procedimientos de cromatografía líquida a presión normal o a presión elevada, preferentemente procedimientos
15 MPLC y HPLC, así como procedimientos de cristalización fraccionada. De esta manera se pueden separar, en particular, enantiómeros individuales, por ejemplo mediante HPLC en fase quiral, o sales diastereómeras formadas por cristalización con ácidos quirales tales como ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico o ácido (+)-10-canforsulfónico.

Los compuestos de γ -lactona de fórmula general I según la invención son inocuos toxicológicamente y, por tanto,
20 son adecuados como principios activos farmacéuticos en medicamentos.

Así, otro objeto de la presente invención son los medicamentos que contienen al menos un compuesto de γ -lactona de fórmula general I según la invención, incluyendo aquellos compuestos excluidos anteriormente, así como, opcionalmente, sustancias adyuvantes fisiológicamente aceptables.

25 Preferentemente los medicamentos según la invención son adecuados para paliar el dolor, en particular dolores crónicos o neuropáticos.

De igual forma, los medicamentos según la invención son adecuados para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas, en particular de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Huntington o para el tratamiento o la profilaxis de migrañas, ataques de apoplejía, isquemia cerebral, infarto cerebral, edema cerebral, la esquizofrenia, psicosis debidas a altos niveles de aminoácidos, la demencia por SIDA, el síndrome de Tourette, reacciones inflamatorias y/o alérgicas, depresiones, enfermedades mentales, la epilepsia, incontinencia urinaria, prurito, tinnitus aurium, diarrea, para la ansiólisis o para la anestesia.

35 Por tanto, es igualmente objeto de la presente invención la utilización de al menos un compuesto de γ -lactona sustituido de fórmula general I, incluyendo aquellos compuestos excluidos anteriormente, para la preparación de un medicamento para paliar el dolor, en particular para paliar el dolor crónico o neuropático, para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas, en particular de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Huntington o para el tratamiento o la profilaxis de migrañas, ataques de apoplejía, isquemia cerebral, infarto cerebral, edema cerebral, esquizofrenia, psicosis debidas a altos niveles de aminoácidos, la demencia por SIDA, el síndrome de Tourette, reacciones inflamatorias y/o alérgicas, depresiones, enfermedades mentales, la epilepsia, la incontinencia urinaria, prurito, tinnitus aurium, diarrea, para la ansiólisis o para la anestesia.

45 Los medicamentos según la invención pueden contener también mezclas de diferentes estereoisómeros de uno o más de los compuestos de γ -lactona según la invención. Así por ejemplo pueden estar presentes también diferentes enantiómeros de un compuesto de γ -lactona según la invención en cantidades no equimolares.

Normalmente, los medicamentos según la invención contienen, además de al menos un compuesto de γ -lactona sustituido según la invención, otras sustancias adyuvantes fisiológicamente aceptables seleccionadas preferentemente de entre el grupo consistente en materiales de carga, sustancias de relleno, disolventes, diluyentes, colorantes y aglutinantes. Los medicamentos según la invención pueden presentarse como formas farmacéuticas líquidas, semisólidas o sólidas, por ejemplo en forma de soluciones inyectables, gotas, jugos, jarabes, sprays, suspensiones, comprimidos, parches, cápsulas, tiras adhesivas, supositorios, pomadas, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles o en forma
55 multiparticulada, por ejemplo en forma de gránulos (pellets) o granulados, y también pueden ser administrados como tales.

La selección de las sustancias adyuvantes fisiológicamente aceptables, así como la cantidad a utilizar de las mismas, depende de si el medicamento debe ser administrado vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo sobre infecciones en la piel, en la mucosa y en los ojos. Para la administración oral son adecuadas las preparaciones en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes; para la administración parenteral, tópica e inhalativa son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparaciones en estado seco fácilmente reconstituibles y los aerosoles. Los compuestos de γ -lactona sustituidos según la invención en un depósito en forma disuelta o en un parche, opcionalmente junto con agentes que
65 promueven la penetración en la piel, son preparaciones de administración percutánea adecuadas. Formas de preparación administrables vía oral o percutánea pueden liberar de forma retardada los compuestos de γ -lactona sustituidos según la invención.

La preparación de los medicamentos según la invención se lleva a cabo con ayuda de medios, dispositivos, métodos y procedimientos usuales conocidos por el experto, por ejemplo aquellos descritos en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Editorial A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), en particular parte 8, capítulo 76 a 93. Las descripciones bibliográficas correspondientes se introducen aquí como referencia y se consideran parte de la divulgación.

La cantidad del compuesto correspondiente de fórmula general I según la invención que ha de ser administrada al paciente varía, por ejemplo, dependiendo del peso o de la edad del paciente así como del tipo administración, la indicación y el grado de severidad de la enfermedad. Normalmente se administran de 0,5 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente de al menos un compuesto según la invención de fórmula general I.

Investigaciones de farmacología molecular

Se realizaron estudios para determinar la afinidad por el sitio de unión de glicina del canal receptor NMDA de los compuestos de γ -lactona de fórmula general I según la invención en homogeneizados de membrana cerebral (homogeneizado del área del córtex y del hipocampo de cerebros de ratas macho Stamm Wistar, Charles River, WIGA GmbH, Sulzbach, Alemania), tal como se describe en B.M. Baron y col., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 279, páginas 62-68, 1996. La descripción bibliográfica correspondiente se introduce aquí como referencia y se considera parte de la divulgación.

Para ello, se extrajeron el córtex y el hipocampo de cerebros recién extraídos de ratas y se homogeneizaron en una solución tampón TRIS-acetato 5 mmol/l, 0,32 mol/l de sacarosa pH 7,4 (10 ml/g de peso fresco) en un homogeneizador Potter (Firma Braun, Melsungen, Alemania, 10 movimientos del pistón a 500 revoluciones por minuto (rpm)) refrigerado con hielo, y a continuación se centrifugó durante 10 minutos a 1.000 g y 4°C. Se recogió el primer sobrenadante y el sedimento se homogeneizó de nuevo con una solución tampón TRIS-acetato 5 mmol/l, 0,32 mol/l de sacarosa pH 7,4 (5 ml/g de peso fresco inicial de córtex e hipocampo de cerebro de rata) en el homogeneizador Potter (10 movimientos de pistón a 500 rpm) refrigerado con hielo, y a continuación se centrifugó durante 10 minutos a 1.000 g y 4°C. El sobrenadante resultante se unió al sobrenadante de la primera centrifugación y se centrifugaron ambos a 17.000 g durante 20 minutos a 4°C. Tras esta centrifugación se desechó el sobrenadante y el sedimento de membrana se recogió con una solución tampón TRIS-acetato 5 mmol/l pH 8,0 (20 ml/g de peso fresco inicial) y se homogeneizó con 10 movimientos de pistón a 500 rpm.

A continuación, el homogeneizado de membrana se incubó durante 1 hora a 4°C, se centrifugó durante 30 minutos a 50.000 g y 4°C. Se desechó el sobrenadante y el tubo de centrifugación con el sedimento de membrana se tapó con parafina y se congeló durante 24 horas a -20°C. Al día siguiente se descongeló el sedimento de membrana y se recogió en una solución tampón TRIS-acetato 5 mmol/l, 0,1% de saponina (peso/volumen) pH 7,0 (10 ml/g de peso fresco inicial) y se homogeneizó con 10 movimientos de pistón a 500 rpm, a continuación se centrifugó durante 20 minutos a 50.000 g y 4°C. Se desechó el sobrenadante resultante y el sedimento se recogió en un pequeño volumen de solución tampón TRIS-acetato 5 mmol/l pH 7,0 (aproximadamente 2 ml/g de peso fresco inicial) y de nuevo se homogeneizó con 10 movimientos de pistón a 500 rpm. Tras determinar el contenido de proteína, el homogenizado de membrana se llevó a una concentración de proteína de 10 mg proteína/ml con una solución tampón TRIS-acetato 5 mmol/l pH 7,0 y se congeló en alícuotas para su análisis.

Para el test de unión al receptor se descongelaron alícuotas, se diluyeron 1:10 con una solución tampón TRIS-acetato 5 mmol/l pH 7,0, se homogeneizaron con 10 movimientos de pistón a 500 rpm en el homogeneizador Potter refrigerado con hielo y se centrifugaron durante 60 minutos a 55.000 g a 4°C. Se decantó el sobrenadante y el sedimento de membrana se ajustó a una concentración de proteína de 1 mg/ml con una solución tampón helada TRIS-acetato 50 mmol/l pH 7,0 y de nuevo se homogeneizó con 10 movimientos de pistón a 500 rpm y se mantuvo en suspensión con agitación sobre un agitador magnético en un baño de hielo. De este homogeneizado de membrana se utilizaron cada vez 100 μ l por cada mezcla de reacción de 1 ml en el test de unión al receptor (0,1 mg de proteína/ml de mezcla de reacción final).

En el test de unión, como solución tampón se utilizó una solución tampón TRIS-acetato 50 mmol/l pH 7,0 y como ligando radioactivo 1 nmol/l de (3 H)-MDL 105.519, tal como se describe en la bibliografía citada anteriormente, B.M. Baron y col. La parte de unión no específica se determinó en presencia de 1 mmol/l de glicina.

En otros ensayos se añadieron los compuestos de fórmula general I según la invención en series de diferentes concentraciones y se determinó el desplazamiento del ligando radioactivo de su unión específica al sitio de unión de glicina del canal receptor NMDA. Las correspondientes mezclas de reacción de los ensayos por triplicado se incubaron durante 120 minutos a 4°C y a continuación se recuperaron para la determinación del ligando radioactivo unido al homogeneizado de membrana mediante filtración a través de capas de filtro de fibra de vidrio (Tipo Whatman GF/B, Fa. Adi Hassel, Munich, Alemania). La radioactividad retenida en los filtros de fibra de vidrio se midió tras la adición de un escintilador (Ready Protein, Fa. Beckmann Coulter GmbH, Krefeld, Deutschland) en un contador β (Packard TRI-CARB Liquid Szintillation Analyzer 2000CA, Fa. Packard Instrument, Meriden, CT 06450, USA).

La afinidad por el sitio de unión de glicina del canal receptor NMDA de los compuestos de fórmula general I según la invención se calculó en forma de IC₅₀ (Concentración que desplaza un 50% del ligando radioactivo de su unión

específica), según la ley de acción de masas, mediante regresión no lineal, y se da en forma de valor K_i tras calcularse según la relación Cheng-Prusoff descrita en Y. Cheng, W.H. Prusoff, 1973, Biochem. Pharmacol., Vol. 22, páginas 3099-3108.

- 5 A continuación se ilustra la presente invención mediante ejemplos. Estos ejemplos son sólo a modo ilustrativo y no limitan la idea inventiva general.

Ejemplos

- 10 Las sustancias químicas y disolventes utilizados para la preparación de los compuestos de γ -lactona según la invención fueron adquiridos comercialmente, por ejemplo de Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma o TCI o se prepararon según métodos usuales conocidos por el experto.

- 15 Los análisis cromatográficos de capa fina se llevaron a cabo con placas prefabricadas de HPTLC, gel de sílice 60 F 254 de la firma E. Merck, Darmstadt.

Los rendimientos de los compuestos preparados no han sido optimizados.

- 20 Los análisis se realizaron mediante espectroscopía de masas ESI o espectroscopía RMN.

Protocolo general de trabajo 1

- 25 La síntesis de los compuestos de γ -lactona según la invención se llevó a cabo en un dispositivo automático de la firma Zymark según las Figuras 1 y 2. En este sentido, la Figura 1 muestra una estación de tapado (n° 1) para cerrar los tubos de reacción, un robot 1 (n° 2) y un robot 2 (n° 3), donde el robot 1 mueve los tubos de reacción o bien las gradillas correspondientes y el robot 2 pipetea los reactivos en los tubos de reacción, un bloque reactor con termostato (n° 4), bloques de agitación (n° 5) y una estación de filtración (n° 6), en la cual se filtra la solución de reacción.

- 30 La Figura 2 abarca igualmente un robot 1 (n° 1) y un robot 2 (n° 2), ambos mueven los tubos de cristal con los productos de síntesis por las diferentes estaciones. En cuanto a las estaciones, se trata en particular de un Vortexer (n° 3) para mezclar las pruebas y para dosificar soluciones o disolventes, un reactor Spin (n° 4) para mezclar las pruebas, una estación de detección de fases (n° 5) para detectar la superficie de las fases y su separación y una estación (n° 6) para secar los productos de síntesis sobre cartuchos de sal.

- 35 Para la síntesis se equipó manualmente con un agitador un tubo de fondo redondo de cristal (16 mm de diámetro, 125 mm de largo) con rosca y se cerró con una tapadera de rosca, con un tabique, en la estación de tapado (n° 1) según la Figura 1. El tubo fue colocado por el robot 1 (n° 2) en el bloque de reacción (n° 4) a una temperatura de 20°C. El robot 2 (n° 3) pipeteó uno tras otro los siguientes reactivos:

- 40 1.) 1 ml de una solución de ácido trifluoroacético y de los componentes amino correspondientes, cada uno 0,1 M en acetonitrilo,
- 45 2.) 1 ml de una solución de ácido glioxálico monohidratado 0,11 M en acetonitrilo,
- 3.) 1 ml de una solución 0,3 M de los componentes amino correspondientes en acetonitrilo

- 50 La mezcla de reacción se agitó a continuación a 20°C en un bloque de agitación (n° 5) durante 600 minutos. Después, la solución de reacción se filtró en la estación de filtración (n° 6). Para ello, el tubo se lavó dos veces con 1,5 ml de una disolución de bicarbonato sódico al 7,5% en peso cada vez.

A continuación, la gradilla con los tubos se colocó de forma manual en un dispositivo automático de trabajo según la Figura 2. Allí, la mezcla de reacción se mezcló con 2 ml de dietil éter en un Vortexer (n° 3) y se agitó.

- 55 Se mezcló a fondo en el reactor Spin (n° 4) durante diez minutos y se formó una apreciable separación de fases al reducir lentamente el movimiento giratorio. Esta separación de fases fue detectada ópticamente en la estación de detección de fases (n° 5) y se pipeteó la fase orgánica. En el paso siguiente, se mezcló la fase acuosa de nuevo con 2 ml de dietil éter, se agitó, se centrifugó y la fase orgánica se pipeteó. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre 2,4 g de $MgSO_4$ (granulado). El disolvente se retiró en una centrifugadora a vacío. A continuación se analizó cada prueba por espectrometría de masas con ionización por electrospray (ESI-MS) y/o por espectroscopía RMN.

- 65 Mediante la síntesis automática se garantiza el mismo tratamiento para todas pruebas así como una dirección de reacción constante. Los compuestos de γ -lactona según los ejemplos preparados según el protocolo general de trabajo anterior se indican en la Tabla 1 siguiente.

TABLA 1

Ejp.	Nombre	Masa calculada	Masa encontrada (ESI)
1	3-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-5-(4-fluorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona	337,75	338,1
2	5-metil-3-(4-fenoxifenilamino)-5-fenildihidrofuran-2-ona	359,42	360,1
3	3-(2-clorofenilamino)-5-(4-fluorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona	319,76	320,2
4	3-(4-cloro-2-metilfenilamino)-5-metil-5-fenildihidrofuran-2-ona	315,8	316,1
5	3-(2,4-diclorofenilamino)-5-(4-fluorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona	354,21	354,2/356,1
6	3-(4-cloro-3-trifluorometilfenilamino)-5-metil-5-fenildihidrofuran-2-ona	369,77	370,1/372,1
7	3-(2,3-diclorofenilamino)-5-(4-fluorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona	354,21	354,1/356,1
8	3-(4-yodofenilamino)-5-metil-5-fenildihidrofuran-2-ona	393,22	394,0
9	3-(4-cloro-2-fluorofenilamino)-5-(4-fluorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona	337,75	338,1
10	3-(2-cloro-4-metilfenilamino)-5-metil-5-fenildihidrofuran-2-ona	315,8	316,2
11	3-(2-cloro-4-metilfenilamino)-5-(4-fluorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona	333,79	334,2
12	3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metil-5-fenildihidrofuran-2-ona	336,22	336,1/338,0
13	3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(4-fluorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona	354,21	354,0
14	3-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-(4-fluorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona	398,66	398,1/400,0

ES 2 266 524 T3

15	4-(5-metil-2-oxo-5-feniltetrahidrofuran-3-ilamino) benzonitrilo	292,34	293,3
16	5-(4-clorofenil)-3-(4-yodofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona	427,67	428,0
17	5-(4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona	370,66	370,1/372,1
18	5-(4-clorofenil)-3-(2-clorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona	336,22	336,2/338,0
19	3-(4-cloro-2-metilfenilamino)-5-(4-clorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona	350,24	350,2/352,0
20	3-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-5-(4-clorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona	354,21	354,1/356,1
21	3-(4-cloro-2-fluorofenilamino)-5-(4-clorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona	354,21	354,1/356,1
22	3-(2-cloro-4-metilfenilamino)-5-(4-clorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona	350,24	350,1/352,0
23	5-(4-clorofenil)-3-(2,3-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona	370,66	370,1/372,1
24	3-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-(4-clorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona	415,12	414,1/416,0/ 418,0
25	5-(4-clorofenil)-3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona	370,66	370,1/372,0
26	3-(3,5-dibromopiridin-2-ilamino)-5-metil-5-fenildihidrofuran-2-ona	426,12	427,1
27	5-(4-clorofenil)-3-(3,5-dicloropiridin-2-ilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona	371,65	371,0/373,0
28	5-(4-clorofenil)-5-metil-3-(5-nitropiridin-2-ilamino)dihidrofuran-2-ona	347,76	348,1
29	3-(3-cloro-2-metilfenilamino)-5-(4-yodofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona	441,69	442,0
30	5-(4-bromofenil)-3-(4-clorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona	380,67	380,1/382,1
31	5-(3-clorofenil)-3-(4-clorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona	336,21	336,1/338,1
32	3-(4-clorofenilamino)-5-(4-yodofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona	427,66	428,0
33	5-(4-bromofenil)-3-(2-yodofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona	472,12	472,0/474,0
34	5-(3-clorofenil)-3-(2-yodofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona	427,66	428,1

ES 2 266 524 T3

35	5-(4-yodofenil)-3-(2-yodofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona	519,11	519,9
36	3-(2,4-difluorofenilamino)-5-metil-5-naftalen-1-ildihidrofuran-2-ona	353,36	354,0
37	5-(4-bromofenil)-3-(4-yodofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona	472,12	472,0
38	5-(3-clorofenil)-3-(4-yodofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona	427,66	428,0
39	3-(4-yodofenilamino)-5-metil-5-naftalen-1-ildihidrofuran-2-ona	443,28	444,0
40	5-(4-bromofenil)-3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona	415,11	414,0/416,0
41	5-(3-clorofenil)-3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona	370,66	370,0/372,0
42	3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(4-yodofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona	462,11	461,9/463,9
43	3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metil-5-naftalen-1-ildihidrofuran-2-ona	386,27	386,0/387,9
44	5-(3-clorofenil)-5-metil-3-fenilaminodihidrofuran-2-ona	301,77	302,1
45	3-(2-bromo-4-metilfenilamino)-5-(4-yodofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona	486,15	485,9/487,9
46	3-(2-bromo-4-metilfenilamino)-5-metil-5-naftalen-1-ildihidrofuran-2-ona	410,31	410,0/412,0
47	3-(5-cloro-2-metilfenilamino)-5-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)dihidrofuran-2-ona	369,89	370,1
48	3-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-isopropil-5-fenildihidrofuran-2-ona	392,27	392,1/394,1
49	5-(2,5-dimetoxifenil)-5-metil-3-(5-trifluorometilpiridin-2-ilamino)dihidrofuran-2-ona	396,36	397,2
50	5-(3,5-dimetoxifenil)-5-metil-3-(5-trifluorometilpiridin-2-ilamino)dihidrofuran-2-ona	396,36	397,1
51	3-(3-bromo-5-metilpiridin-2-ilamino)-5-(2-metoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona	391,26	391,1/393,1
52	3-(3-bromo-5-metilpiridin-2-ilamino)-5-(2,5-dimetoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona	421,29	421,1
53	3-(3-bromo-5-metilpiridin-2-ilamino)-5-(3,5-dimetoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona	421,29	421,1
54	3-(5-bromo-3-metilpiridin-2-ilamino)-5-(2-metoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona	391,26	391,2/393,1

ES 2 266 524 T3

55	3-(2-cloropiridin-3-ilamino)-5-(2-metoksi-fenil)-5-metildihidrofuran-2-ona	332,78	333,3
56	3-(5-bromopiridin-2-ilamino)-5-(2,5-dimetoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona	407,26	407,1/409,1
57	3-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-ilamino)-5-(2,5-dimetoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona	430,8	431,1
58	5-(2-metoxifenil)-5-metil-3-(piridin-2-ilamino)dihidrofuran-2-ona	298,34	299,2
61	3-[5-(3-bromofenil)-5-metil-2-oxotetrahidrofuran-3-ilamino]-5-metilsulfanilpirazol-4-carbonitrilo	407,29	407,1/409,0
62	3-[5-(2,5-dimetoxifenil)-5-metil-2-oxotetrahidrofuran-3-ilamino]pirazol-4-carbonitrilo	342,35	343,1
63	3-(4-bromopirazol-3-ilamino)-5-(3,5-dimetoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona	396,24	396,1/398,1
64	3-(4-bromo-5-fenil-2H-pirazol-3-ilamino)-5-(2-metoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona	442,31	442,1/444,1
65	3-(8-hidroxiquinolin-2-ilamino)-5-(2-metoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona	364,4	365,2
66	5-(2,5-dimetoxifenil)-3-(8-hidroxiquinolin-2-ilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona	394,42	395,2
67	5-(2-metoxifenil)-5-metil-3-(pirazin-2-ilamino)dihidrofuran-2-ona	299,32	300,2
68	5-(3-bromofenil)-5-metil-3-(4-metilpirimidin-2-ilamino)dihidrofuran-2-ona	362,23	362,1/364,1
70	5-(2-metoxifenil)-5-metil-3-(pirimidin-2-ilamino)dihidrofuran-2-ona	299,32	300,2
71	3-(4-cloro-3-trifluorometilfenilamino)-5-fenil-5-propildihidrofuran-2-ona	397,82	398,0
72	3-(2-clorofenilamino)-5-fenil-5-propildihidrofuran-2-ona	329,82	330,1
73	3-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-5-fenil-5-propildihidrofuran-2-ona	347,81	348,1
74	3-(4-cloro-2-fluorofenilamino)-5-fenil-5-propildihidrofuran-2-ona	347,81	348,1
75	3-(2-cloro-4-metilfenilamino)-5-fenil-5-propildihidrofuran-2-ona	343,85	344,1
78	3-(4-bromo-5-fenilpirazol-3-ilamino)-5-fenil-5-propildihidrofuran-2-ona	440,34	440,1/442,1
79	5-metilsulfanil-3-(2-oxo-5-fenil-5-propil-tetrahidrofuran-3-ilamino)pirazol-4-carbonitrilo	356,44	357,1

82	3-(4-bromo-5-fenilpirazol-3-ilamino)-5-butil-5-fenildihidrofuran-2-ona	454,37	454,1
83	3-(5-butil-2-oxo-5-feniltetrahidrofuran-3-ilamino)-5-metilsulfanilpirazol-4-carbonitrilo	370,47	371,1
84	3-(5-butil-2-oxo-5-feniltetrahidrofuran-3-ilamino)-pirazol-4-carbonitrilo	324,38	325,1
85	5-butil-3-(2-fenoxifenilamino)-5-fenildihidrofuran-2-ona	401,5	402,1
86	5-bifenil-4-il-3-(2,4-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona	412,31	412,0/414,0
87	5-bifenil-4-il-3-(2-clorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona	377,87	378,1
88	5-bifenil-4-il-3-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona	395,86	396,1
90	5-bifenil-4-il-3-(4-bromo-5-fenilpirazol-3-ilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona	488,38	490,1

Protocolo general de trabajo 2

A temperatura ambiente y con agitación se disolvió 1 equivalente molar del componente amino correspondiente y 1,5 equivalentes molares de ácido glioxílico monohidratado en 10 ml de acetonitrilo, y se mezcló con 1 equivalente molar de ácido trifluoroacético y a continuación con 1,5 a 3 equivalentes molares del componente amino correspondiente. Se siguió el transcurso de la reacción mediante cromatografía de capa fina (sistema de medio de transporte: dietil éter/hexano 1:1) y finalizó después de dos a doce horas (control mediante cromatografía de capa fina). La mezcla de reacción se mezcló con un exceso de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la fase acuosa se extrajo tres veces con dietil éter. La fase orgánica se lavó con agua neutra, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se lavó con dietil éter y se concentró. Los productos fueron directamente aislados mediante precipitados en forma de clorhidrato o bien según cromatografía en gel de sílice (gel de sílice 60) con mezclas éter/diisopropil éter o éter/hexano de composiciones variadas.

La caracterización de los productos aislados se realizó mediante espectroscopía ^1H -RMN y espectrometría de masas ESI.

Los compuestos de γ -lactona preparados según el protocolo general de trabajo 2 se enumeran en la siguiente Tabla 2.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 2

Ejp.	Nombre
91	clorhidrato de 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metil-5-fenildihidrofuran-2-ona
92	3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metil-5-o-tolildihidrofuran-2-ona
93	clorhidrato de 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(4-fluorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona
94	5-(2-clorofenil)-3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona
95	5-(4-clorofenil)-3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona
96	clorhidrato de 5-(3-bromofenil)-3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona
97	clorhidrato de 5-(4-bromofenil)-3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona
98	clorhidrato de 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(4-yodofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona
99	3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(2-metoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona
100	clorhidrato de 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(3-metoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona
101	3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(4-metoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona
102	3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(2,4-dimetoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona
103	3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(2,5-dimetoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona
104	3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(3,5-dimetoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona
105	5-(bifenil-4-il)-3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona
106	3-(3,5-diclorofenilamino)-5-etil-5-fenildihidrofuran-2-ona
107	3-(3,5-diclorofenilamino)-5-fenil-5-n-propildihidrofuran-2-ona
108	5-n-butil-3-(3,5-diclorofenilamino)-5-fenildihidrofuran-2-ona
109	3-(3,5-diclorofenilamino)-7a-fenilhexahidrobenzofurano
110	3-(3,5-diclorofenilamino)-7a-(3-metoxifenil)hexahidrobenzofuran-2-ona
111	3-(3,5-diclorofenilamino)-8a-(3-metoxifenil)octahidrociclohepta[b]furan-2-ona

Protocolo general de trabajo 3

Las reacciones acompañadas por radiación de microondas se llevaron a cabo en un microondas de laboratorio del tipo MLS ETHOS 600 de la firma MLS-GmbH (D-88299 Leutkirch, Auenweg 37, Alemania).

Para la síntesis se añadió 1 equivalente molar del componente amino correspondiente, 1,5 equivalentes molares de ácido glioxálico monohidratado y de 1,5 a 3 equivalentes molares del componente alqueno correspondiente, en acetonitrilo, en un recipiente de teflón resistente a la presión, el cual se cerró con una tapadera de teflón y se sujetó en un sistema de sujeción de seguridad de descarga que evita la sobrepresión. El control de la temperatura de reacción se llevó a cabo en un segundo recipiente de teflón, que igualmente contenía acetonitrilo. Mediante un dispositivo óptico de fibra de vidrio interno, que llegaba al segundo recipiente de teflón a través de un tubo de cuarzo, se controló y se reajustó la temperatura de reacción gracias a un ordenador de control exterior.

La mezcla de reacción se calentó en el microondas durante un minuto a 55°C y se mantuvo a esa temperatura durante cinco minutos. Después de enfriar se colocó el recipiente en agua con hielo, se abrió con cuidado y se movió de forma gítoria. Se obtuvo un aceite marrón oscuro.

Las materias primas así obtenidas se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice 60) con mezclas de éter/diisopropil éter o éter/hexano de diferentes composiciones y a continuación precipitando en forma de clorhidrato. La caracterización de los productos aislados se realizó con espectroscopía ¹H-NMR y espectroscopía de masas ESI.

Estudios farmacológicos*Ensayos de unión al receptor*

5 Los estudios para determinar la afinidad a los sitios de unión de glicina del canal receptor NMDA de los compuestos según la invención según los Ejemplos 12, 13, 25 y 108 se llevaron a cabo tal como se ha descrito anteriormente.

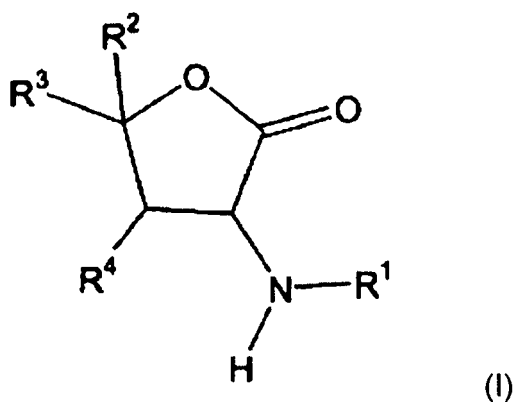
10 La afinidad de los sitios de unión de glicina del canal receptor NMDA se calculó en forma de IC_{50} (concentración que produce un 50% de desplazamiento del ligando radioactivo de su unión específica) según la ley de acción de masas, mediante regresión no lineal y se indica en la siguiente Tabla 3 en forma de valor K_i tras su cálculo (según la fórmula de Cheng-Prusoff (Y. Cheng, W.H. Prusoff, 1973, Biochem. Pharmacol., Vol. 22, pp. 3099-3108)).

TABLA 3

Ejemplo	Sitio de unión de glicina del canal receptor NMDA	
	K_i (μM)	% desplazamiento (10 μM)
12	0,8	80
13	0,8	70
25	1,3	71
108	No determinado	62

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de γ -lactona sustituidos de fórmula general I,



donde

R¹ representa un grupo arilo o heteroarilo que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, CF₃, CN, NO₂, OR⁵, SR⁵, NR⁶R⁷ y alquilo(C₁-₆), alcoxi(C₁-₆), alqueni(C₂-₈), alquini(C₂-₈), fenilo, fenoxi o benciloxi, no sustituidos o al menos monosustituidos con F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, CF₃, CN o NO₂;

R² representa un grupo C₁-₁₀ alifático, ramificado o lineal, saturado, el cual puede estar al menos monosustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NH₂, SH y OH o representa un grupo C₂-₁₀ alifático, ramificado o lineal al menos parcialmente insaturado, el cual puede estar al menos monosustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NH₂, SH y OH;

R³ representa un grupo arilo, el cual puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, CF₃, CN, NO₂, OR⁵, SR⁵, NR⁶R⁷ y alquilo(C₁-₆), alcoxi(C₁-₆), alqueni(C₂-₈), alquini(C₂-₈), fenilo, fenoxi o benciloxi, no sustituidos o al menos monosustituidos con F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, CF₃, CN o NO₂;

R⁴ representa H

o

R³ y R⁴ juntos representan un grupo alifático C₃-₇ saturado o al menos monoinsaturado, el cual puede estar al menos monosustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NH₂, SH y OH, con la condición de que en este caso el grupo R² represente un grupo arilo, el cual puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, CF₃, CN, NO₂, OR⁵, SR⁵, NR⁶R⁷ y alquilo(C₁-₆), alcoxi(C₁-₆), alqueni(C₂-₈), alquini(C₂-₈), fenilo, fenoxi o benciloxi, no sustituidos o al menos monosustituidos con F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, CF₃, CN o NO₂;

representa un grupo C₁-₁₀ alifático, ramificado o lineal, saturado, el cual puede estar al menos monosustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NH₂, SH y OH o representa un grupo C₂-₁₀ alifático, ramificado o lineal al menos parcialmente insaturado, el cual puede estar al menos monosustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NH₂, SH y OH;

R⁵ representa un grupo alquilo(C₁-₁₀), un grupo arilo o heteroarilo no sustituido o un grupo arilo o heteroarilo no sustituido unido por medio de un grupo alquilen(C₁-₃) y

R⁶ y R⁷, iguales o diferentes, representan H, alquilo(C₁-₁₀), un grupo arilo o heteroarilo no sustituido o un grupo arilo o heteroarilo no sustituido unido por medio de un grupo alquilen(C₁-₃).

en forma de sus racematos, diastereómeros o enantiómeros, como base libre o en forma de una de sus correspondientes sales fisiológicamente aceptables,

quedando excluido el compuesto de fórmula general I donde R¹ representa un grupo 2,4,6-triclorofenilo, R² representa un grupo metilo, R³ representa un grupo fenilo y R⁴ representa H.

2. Compuestos de γ -lactona sustituidos según la reivindicación 1, **caracterizados** porque R¹ representa un grupo arilo, el cual puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl,

Br, I, NH₂, SH, OH, CF₃, CN, NO₂, OR⁵, SR⁵, NR⁶R⁷ y alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆), alqueno(C₂₋₈), alquino(C₂₋₈), fenilo, fenoxi o benciloxi, no sustituidos o al menos monosustituidos con F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, CF₃, CN o NO₂.

3. Compuestos de γ -lactona sustituidos según la reivindicación 1 o 2, **caracterizados** porque R² representa un grupo alquiloalquilo(C₁₋₆) ramificado o lineal, el cual puede estar al menos monosustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NH₂, SH y OH.

4. Compuestos de γ -lactona sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados** porque R³ representa un grupo arilo, el cual puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, CF₃, CN, NO₂, OR⁵, SR⁵, NR⁶R⁷ y alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆), alqueno(C₂₋₈), alquino(C₂₋₈), fenilo, fenoxi o benciloxi, no sustituidos o al menos monosustituidos con F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, CF₃, CN o NO₂ y R⁴ representa H.

5. Compuestos de γ -lactona sustituidos según una o más de las reivindicaciones 1 a 4:

- 3-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-5-(4-fluorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-metil-3-(4-fenoxifenilamino)-5-fenildihidrofuran-2-ona,
- 3-(2-clorofenilamino)-5-(4-fluorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(4-cloro-2-metilfenilamino)-5-metil-5-fenildihidrofuran-2-ona,
- 3-(2,4-diclorofenilamino)-5-(4-fluorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(4-cloro-3-trifluorometilfenilamino)-5-metil-5-fenildihidrofuran-2-ona,
- 3-(2,3-diclorofenilamino)-5-(4-fluorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(4-yodofenilamino)-5-metil-5-fenildihidrofuran-2-ona,
- 3-(4-cloro-2-fluorofenilamino)-5-(4-fluorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(2-cloro-4-metilfenilamino)-5-metil-5-fenildihidrofuran-2-ona,
- 3-(2-cloro-4-metilfenilamino)-5-(4-fluorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metil-5-fenildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(4-fluorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-(4-fluorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 4-(5-metil-2-oxo-5-feniltetrahidrofuran-3-ilamino)benzonitrilo,
- 5-(4-clorofenil)-3-(4-yodofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-(4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-(4-clorofenil)-3-(2-clorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(4-cloro-2-metilfenilamino)-5-(4-clorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-5-(4-clorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(4-cloro-2-fluorofenilamino)-5-(4-clorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(2-cloro-4-metilfenilamino)-5-(4-clorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-(4-clorofenil)-3-(2,3-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-(4-clorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-(4-clorofenil)-3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3,5-dibromopiridin-2-ilamino)-5-metil-5-fenildihidrofuran-2-ona,
- 5-(4-clorofenil)-3-(3,5-dicloropiridin-2-ilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,

ES 2 266 524 T3

- 5-(4-clorofenil)-5-metil-3-(5-nitropiridin-2-ilamino)dihidrofuran-2-ona,
- 3-(3-cloro-2-metilfenilamino)-5-(4-yodofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5 - 5-(4-bromofenil)-3-(4-clorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-(3-clorofenil)-3-(4-clorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(4-clorofenilamino)-5-(4-yodofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 10 - 5-(4-bromofenil)-3-(2-yodofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-(3-clorofenil)-3-(2-yodofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 15 - 5-(4-yodofenil)-3-(2-yodofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(2,4-difluorofenilamino)-5-metil-5-naftalen-1-ildihidrofuran-2-ona,
- 5-(4-bromofenil)-3-(4-yodofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 20 - 5-(3-clorofenil)-3-(4-yodofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(4-yodofenilamino)-5-metil-5-naftalen-1-ildihidrofuran-2-ona,
- 25 - 5-(4-bromofenil)-3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-(3-clorofenil)-3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(4-yodofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 30 - 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metil-5-naftalen-1-ildihidrofuran-2-ona,
- 5-(3-clorofenil)-5-metil-3-fenilaminodihidrofuran-2-ona,
- 35 - 3-(2-bromo-4-metilfenilamino)-5-(4-yodofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(2-bromo-4-metilfenilamino)-5-metil-5-naftalen-1-ildihidrofuran-2-ona,
- 3-(5-cloro-2-metilfenilamino)-5-metil-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)dihidrofuran-2-ona,
- 40 - 3-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-isopropil-5-fenildihidrofuran-2-ona,
- 5-(2,5-dimetoxifenil)-5-metil-3-(5-trifluorometilpiridin-2-ilamino)dihidrofuran-2-ona,
- 45 - 5-(3,5-dimetoxifenil)-5-metil-3-(5-trifluorometilpiridin-2-ilamino)dihidrofuran-2-ona,
- 3-(3-bromo-5-metilpiridin-2-ilamino)-5-(2-metoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3-bromo-5-metilpiridin-2-ilamino)-5-(2,5-dimetoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 50 - 3-(3-bromo-5-metilpiridin-2-ilamino)-5-(3,5-dimetoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(5-bromo-3-metilpiridin-2-ilamino)-5-(2-metoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 55 - 3-(2-cloropiridin-3-ilamino)-5-(2-metoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(5-bromopiridin-2-ilamino)-5-(2,5-dimetoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-ilamino)-5-(2,5-dimetoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 60 - 5-(2-metoxifenil)-5-metil-3-(piridin-2-ilamino)dihidrofuran-2-ona,
- 3-[5-(3-bromofenil)-5-metil-2-oxotetrahidrofuran-3-ilamino]-5-metilsulfanilpirazol-4-carbonitrilo,
- 65 - 3-[5-(2,5-dimetoxifenil)-5-metil-2-oxotetrahidrofuran-3-ilamino]pirazol-4-carbonitrilo,
- 3-(4-bromopirazol-3-ilamino)-5-(3,5-dimetoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,

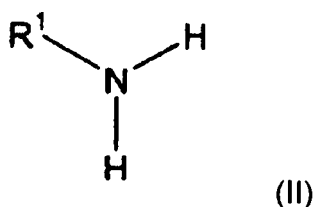
ES 2 266 524 T3

- 3-(4-bromo-5-fenil-2*H*-pirazol-3-ilamino)-5-(2-metoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(8-hidroxiquinolin-2-ilamino)-5-(2-metoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5 - 5-(2,5-dimetoxifenil)-3-(8-hidroxiquinolin-2-ilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-(2-metoxifenil)-5-metil-3-(pirazin-2-ilamino)dihidrofuran-2-ona,
- 5-(3-bromofenil)-5-metil-3-(4-metilpirimidin-2-ilamino)dihidrofuran-2-ona,
- 10 - 5-(2-metoxifenil)-5-metil-3-(pirimidin-2-ilamino)dihidrofuran-2-ona,
- 3-(4-cloro-3-trifluorometilfenilamino)-5-fenil-5-propildihidrofuran-2-ona,
- 15 - 3-(2-clorofenilamino)-5-fenil-5-propildihidrofuran-2-ona,
- 3-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-5-fenil-5-propildihidrofuran-2-ona,
- 3-(4-cloro-2-fluorofenilamino)-5-fenil-5-propildihidrofuran-2-ona,
- 20 - 3-(2-cloro-4-metilfenilamino)-5-fenil-5-propildihidrofuran-2-ona,
- 3-(4-bromo-5-fenilpirazol-3-ilamino)-5-fenil-5-propildihidrofuran-2-ona,
- 25 - 5-metilsulfanil-3-(2-oxo-5-fenil-5-propiltetrahidrofuran-3-ilamino)pirazol-4-carbonitrilo,
- 3-(4-bromo-5-fenilpirazol-3-ilamino)-5-butil-5-fenildihidrofuran-2-ona,
- 3-(5-butil-2-oxo-5-feniltetrahidrofuran-3-ilamino)-5-metilsulfanilpirazol-4-carbonitrilo,
- 30 - 3-(5-butil-2-oxo-5-feniltetrahidrofuran-3-ilamino)pirazol-4-carbonitrilo,
- 5-butil-3-(2-fenoxifenilamino)-5-fenildihidrofuran-2-ona,
- 35 - 5-bifenil-4-il-3-(2,4-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-bifenil-4-il-3-(2-clorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-bifenil-4-il-3-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 40 - 5-bifenil-4-il-3-(4-bromo-5-fenilpirazol-3-ilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metil-5-fenildihidrofuran-2-ona,
- 45 - 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metil-5-*o*-tolildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(4-fluorofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-(2-clorofenil)-3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 50 - 5-(4-clorofenil)-3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-(3-bromofenil)-3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 55 - 5-(4-bromofenil)-3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(4-yodofenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(2-metoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 60 - 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(3-metoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(4-metoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 65 - 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(2,4-dimetoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(2,5-dimetoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,

- 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-(3,5-dimetoxifenil)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 5-(bifenil-4-il)-3-(3,5-diclorofenilamino)-5-metildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-etil-5-fenildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3,5-diclorofenilamino)-5-fenil-5-n-propildihidrofuran-2-ona,
- 5-n-butil-3-(3,5-diclorofenilamino)-5-fenildihidrofuran-2-ona,
- 3-(3,5-diclorofenilamino)-7a-fenilhexahidrobenzofurano,
- 3-(3,5-diclorofenilamino)-7a-(3-metoxifenil)hexahidrobenzofuran-2-ona y
- 3-(3,5-diclorofenilamino)-8a-(3-metoxifenil)octahidrociclohepta[b]furan-2-ona

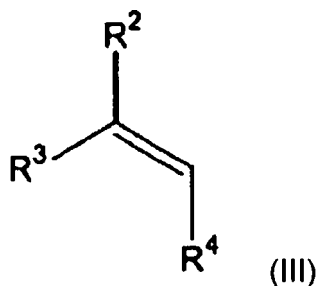
así como, en cada caso, sus sales correspondientes fisiológicamente aceptables, en particular sus clorhidratos.

6. Procedimiento para la preparación de compuestos de γ -lactona sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque se hace reaccionar al menos un componente amino de fórmula general II,



donde el grupo R^1 tiene el significado según las reivindicaciones 1 a 5,

con ácido glioxálico y con al menos un componente alqueno de fórmula general III,



donde los grupos R^2 a R^4 tienen el significado según las reivindicaciones 1 a 5,

en presencia de al menos un ácido inorgánico y/u orgánico, en un disolvente orgánico, para obtener al menos un compuesto de fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 5 y éste opcionalmente se purifica según métodos usuales y/u opcionalmente se aísla según métodos usuales.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado** porque el ácido glioxálico se utiliza en forma de su monohidrato o en forma de una solución acuosa.

8. Procedimiento según la reivindicación 6 o 7, **caracterizado** porque como ácido orgánico se utiliza ácido trifluoroacético.

9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 6 a 8, **caracterizado** porque la temperatura durante la reacción es de 0 a 100°C, preferentemente de 15 a 40°C.

10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 6 a 9, **caracterizado** porque la duración de la reacción es de 0,25 a 12 horas.

11. Procedimiento para la preparación de compuestos de γ -lactona sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque se hace reaccionar al menos un componente amino de fórmula general II según la reivindicación 6 con ácido glioxálico y con al menos un componente alqueno de fórmula general III según la reivindicación 6, en un disolvente orgánico, opcionalmente en presencia de al menos un ácido inorgánico y/u orgánico, acompañado

ES 2 266 524 T3

por radiación de microondas o acompañado por la acción de ultrasonidos, preferentemente acompañado por radiación de microondas, para obtener al menos un compuesto de fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 5 y éste opcionalmente se purifica según métodos usuales y/u opcionalmente se aísla según métodos usuales.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, **caracterizado** porque la temperatura durante la reacción es de 40 a 70°C, preferentemente de 45 a 60°C.

13. Medicamento que contiene al menos un compuesto de γ -lactona sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 5 y opcionalmente sustancias adyuvantes aceptables fisiológicamente.

14. Medicamento según la reivindicación 13 para paliar el dolor.

15. Medicamento según la reivindicación 14 para paliar el dolor crónico.

16. Medicamento según la reivindicación 14 para paliar el dolor neuropático.

17. Medicamento según la reivindicación 13 para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas, preferentemente de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Huntington.

18. Medicamento según la reivindicación 13 para el tratamiento o la profilaxis de ataques de apoplejía.

19. Medicamento según la reivindicación 13 para el tratamiento o la profilaxis de la isquemia cerebral.

20. Medicamento según la reivindicación 13 para el tratamiento o la profilaxis del infarto cerebral.

21. Medicamento según la reivindicación 13 para el tratamiento o la profilaxis del edema cerebral.

22. Medicamento según la reivindicación 13 para la ansiolisis.

23. Medicamento según la reivindicación 13 para la anestesia.

24. Medicamento según la reivindicación 13 para el tratamiento o la profilaxis de la esquizofrenia.

25. Medicamento según la reivindicación 13 para el tratamiento o la profilaxis de psicosis debidas a altos niveles de aminoácidos.

26. Medicamento según la reivindicación 13 para el tratamiento o la profilaxis de la demencia por SIDA.

27. Medicamento según la reivindicación 13 para el tratamiento o la profilaxis del síndrome de Tourette.

28. Medicamento según la reivindicación 13 para el tratamiento o la profilaxis de reacciones inflamatorias y/o alérgicas.

29. Medicamento según la reivindicación 13 para el tratamiento o la profilaxis de depresiones.

30. Medicamento según la reivindicación 13 para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades mentales.

31. Medicamento según la reivindicación 13 para el tratamiento o la profilaxis de la epilepsia.

32. Medicamento según la reivindicación 13 para el tratamiento o la profilaxis de la incontinencia urinaria.

33. Medicamento según la reivindicación 13 para el tratamiento o la profilaxis del prurito.

34. Medicamento según la reivindicación 13 para el tratamiento o la profilaxis del tinnitus aurium.

35. Medicamento según la reivindicación 13 para el tratamiento o la profilaxis de la diarrea.

36. Utilización de al menos un compuesto de γ -lactona sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para paliar el dolor, preferentemente el dolor crónico o neuropático.

37. Utilización de al menos un compuesto de γ -lactona sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas, en particular de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Huntington, para el tratamiento o la profilaxis de la migraña, ataques de apoplejía, isquemia cerebral, infarto cerebral, edema cerebral, la esquizofrenia, psicosis debidas a altos niveles de aminoácidos, la demencia por SIDA, el síndrome de Tourette, reacciones inflamatorias y/o alérgicas, depresiones, enfermedades mentales, epilepsia, incontinencia urinaria, prurito, tinnitus aurium, diarrea, para la ansiolisis o para la anestesia.

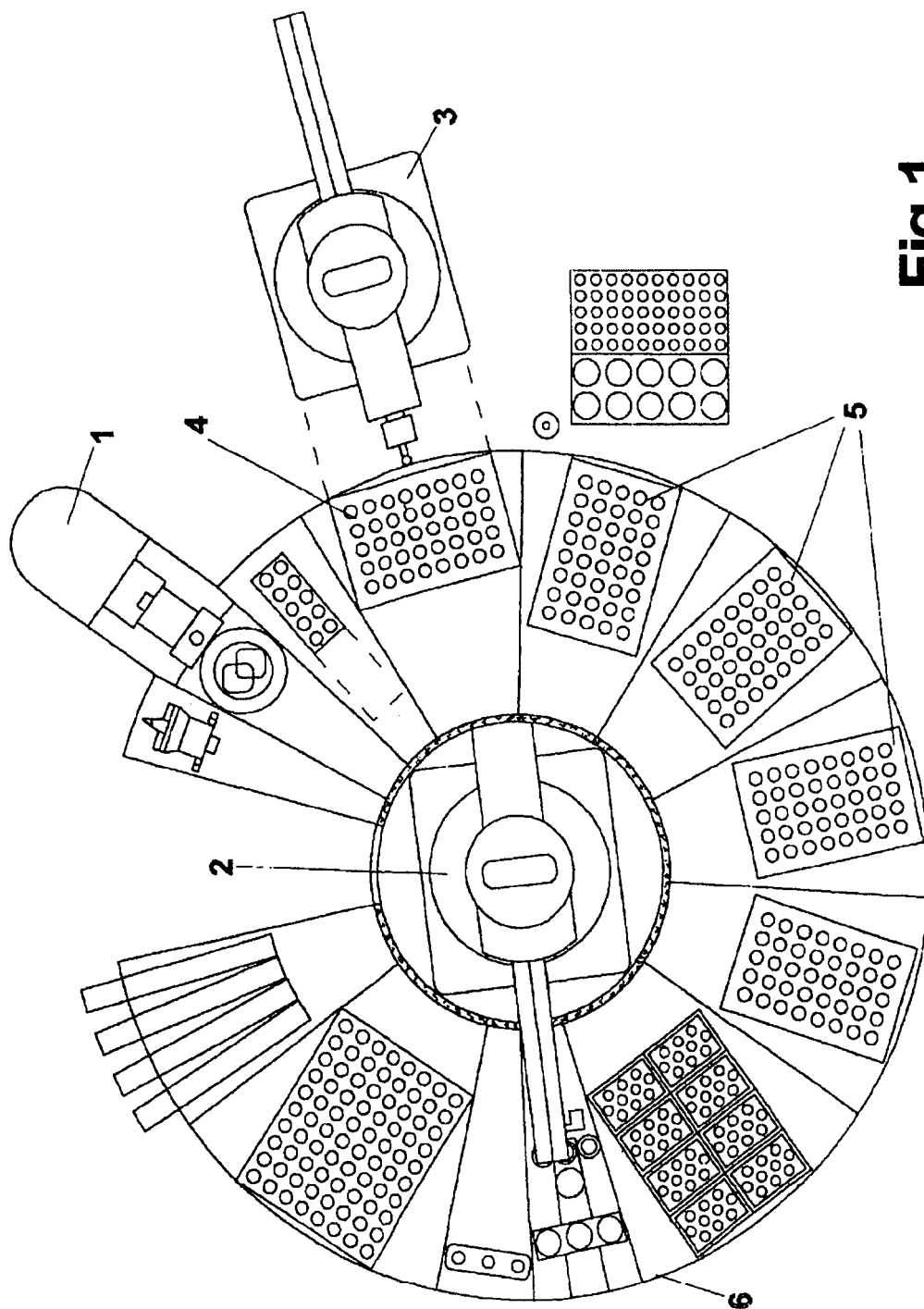


Fig. 1

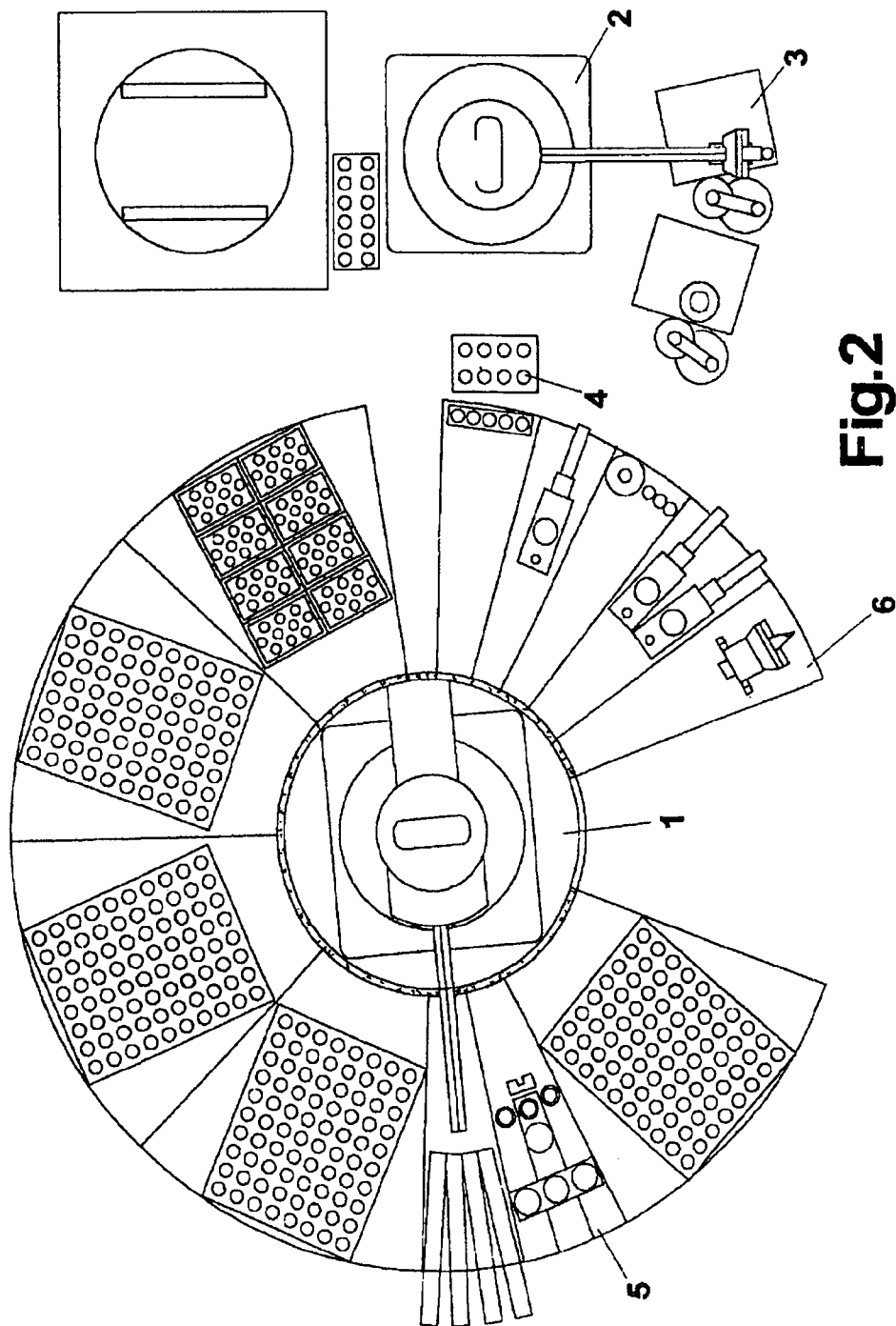


Fig. 2