



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 290 537**

(51) Int. Cl.:

**C07D 498/04** (2006.01)

**A61K 31/424** (2006.01)

**A61P 25/24** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

**C07D 311/00** (2006.01)

**C07D 261/00** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03787817 .0**

(86) Fecha de presentación : **12.08.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1537124**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **08.06.2005**

(54)

Título: **Derivados de isoxazolina tricíclicos C-sustituidos y su uso como antidepresivos.**

(30)

Prioridad: **12.08.2002 EP 02078322**

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.02.2008**

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.02.2008**

(73)

Titular/es: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**  
**Turnhoutseweg 30**  
**2340 Beerse, BE**

(72)

Inventor/es: **Andrés-Gil, José Ignacio;**  
**Bartolomé-Nebreda, José Manuel;**  
**Álvarez-Escobar, Rosa María;**  
**Bakker, Margaretha, Henrica, Maria y**  
**Megens, Antonius Adrianus Hendrikus Petrus**

(74)

Agente: **Justo Vázquez, Jorge Miguel de**

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).

La invención se refiere a derivados de isoxazolina tricíclicos sustituidos, más en particular derivados tricíclicos de dihidrobenzopiranoisoxazolina, dihidroquinolinoisoxazolina, dihidronaftalenoisoxazolina y dihidrobenzotiopiranoisoxazolina sustituidos en la parte de fenilo del resto tricíclico con al menos un radical que está unido al radical fenilo mediante un enlace carbono-carbono así como a procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso como medicina, en particular para tratar la depresión, ansiedad, trastornos del movimiento, psicosis, enfermedad de Parkinson y trastornos del peso corporal incluyendo anorexia nerviosa y bulimia.

15 Los derivados de indano y tetrahidronaftaleno que muestran actividad antidepresiva se conocen a partir del documento EP-361 577 B1. Estos compuestos son bloqueantes de la recaptación de monoamina típicos con actividad antagonista del receptor  $\alpha_2$ -adrenérgico adicional y muestran actividad antidepresiva sin ser sedantes.

El fin de la presente invención es proporcionar compuestos novedosos para tratar la depresión, ansiedad, trastornos del movimiento y trastornos del peso corporal, en particular compuestos que no muestran las desventajas mencionadas anteriormente.

30

35

(I)

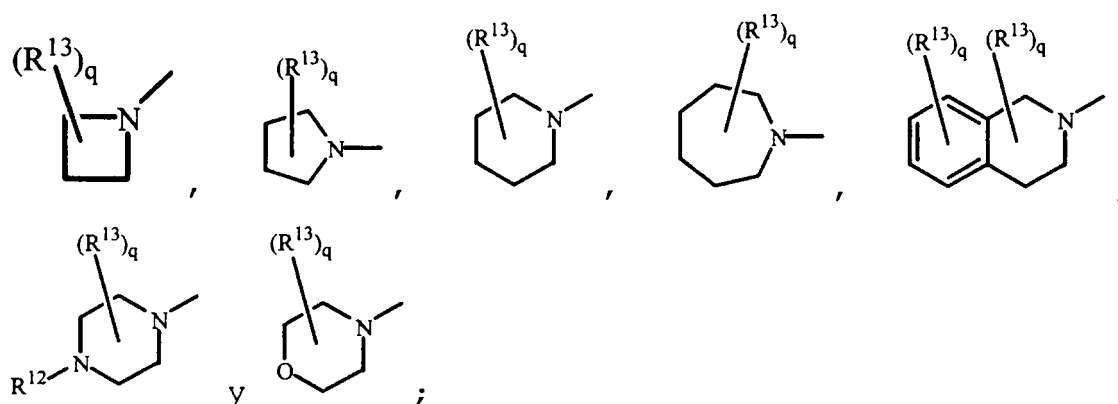
Het<sup>2</sup> es un radical heterocíclico monocíclico semiaromático seleccionado del grupo de 2H-pirrolilo, pirrolinilo, imidazolinilo y pirrazolinilo;

5 tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y triazinilo; o un radical heterocíclico bicíclico aromático seleccionado del grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo y benzotienilo;

10 en el que cada radical Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup> y Het<sup>3</sup> puede estar sustituido opcionalmente o bien en un átomo de carbono o bien en un heteroátomo con halógeno, hidroxilo, alquiloxilo, alquilo, Ar, Ar-alquilo, formilo, alquilcarbonilo o piridinilo;

15 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> cada uno, independientemente entre sí, se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo, Ar, Ar-alquilo, pirrolidinilalquilo, piperidinilalquilo, homopiperidinilalquilo, piperazinilalquilo, morfolinilalquilo, mono o di(alquilo)aminoalquilo, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, Ar-carbonilo, piridinilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, mono o di(alquilo)aminocarbonilo, mono o di(Ar)aminocarbonilo, mono o di(alquiloxicarbonilalquilo)-aminocarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, aminoiminometilo, alquilaminoiminometilo, N-bencilpiperaziniliminometilo, alquilsulfonilo y Ar-sulfonilo; o

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> pueden tomarse juntos y con el N pueden formar un radical monovalente seleccionado del grupo de



en el que:

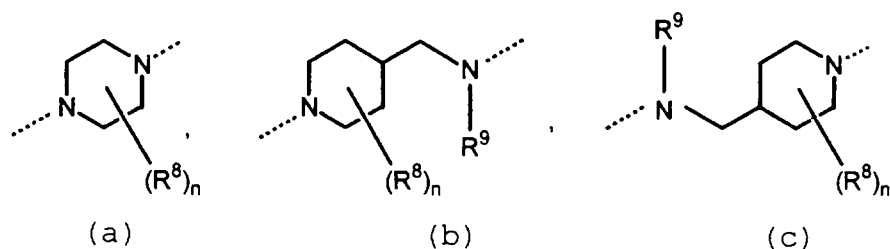
40 R<sup>12</sup> se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo, Ar, Ar-alquilo, Ar-alquenilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloxialquilcarbonilo y mono o di(alquilo)aminocarbonilo; estando cada anillo sustituido opcionalmente con q radicales R<sup>13</sup>, cada radical seleccionado independientemente entre sí del grupo de alquilo, oxo, Ar, Ar-alquilo, Ar-alquenilo y alquiloxicarbonilo y siendo q un número entero que oscila desde 0 hasta 6; o

45 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden tomarse juntos para formar un radical bivalente -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>- seleccionado del grupo de -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>- y -CH=CH-CH=CH-;

a y b son centros asimétricos;

50 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> es una cadena hidrocarbonada lineal de m átomos de carbono, siendo m un número entero que oscila desde 1 hasta 4;

Pir es un radical según una cualquiera de las fórmulas (IIa), (IIb) o (IIc)



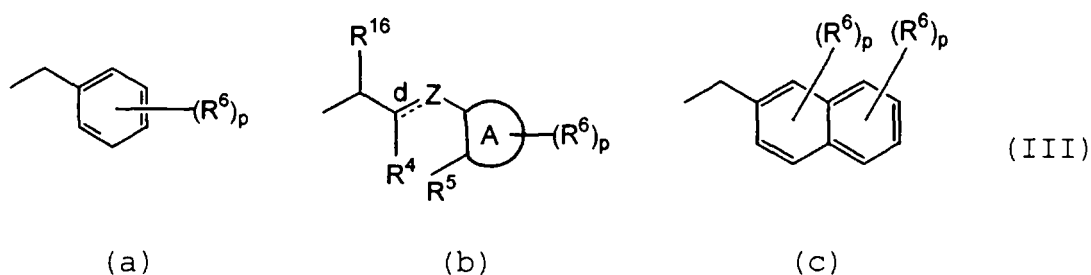
65 sustituido opcionalmente con n radicales R<sup>8</sup>, en los que: cada R<sup>8</sup> independientemente entre sí, se selecciona del grupo de hidroxilo, amino, nitro, ciano, halógeno y alquilo; n es un número entero que oscila desde 0 hasta 5; R<sup>9</sup> se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo y formilo;

$R^3$  representa un sistema de anillos homocíclico o heterocíclico, aromático, sustituido opcionalmente, junto con una cadena hidrocarbonada hidrogenada parcial o completamente y sustituida opcionalmente de 1 a 6 átomos de longitud con la que dicho sistema de anillos está unida al radical Pir y de la cual puede contener uno o más heteroátomos seleccionados del grupo de O, N y S;

Alquilo representa un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con uno o más radicales halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, formilo o amino; y

Alqueno representa un radical hidrocarbonado insaturado lineal o ramificado que tiene uno o más dobles enlaces, sustituido opcionalmente con uno o más radicales halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, formilo o amino.

Más en particular, la invención se refiere a compuestos según la fórmula (I), las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos y la forma de N-óxido de los mismos, en los que  $R^3$  es un radical según una cualquiera de las fórmulas (IIIa), (IIIb) o (IIIc)



en las que:

d es un enlace sencillo mientras que Z es un radical bivalente seleccionado del grupo de  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-$ ,  $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-$ ,  $-\text{CH}(\text{alquilo})-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})-$ ,  $-\text{NH}-$  y  $-\text{SH}-$ ; o d es un doble enlace mientras que Z es un radical trivalente de fórmula  $=\text{CH}-$  o  $=\text{C}(\text{alquilo})-$ ;

A es un anillo homocíclico o heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros, seleccionado del grupo de fenilo, piranilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, oxadiazolilo e isoxazolilo;

p es un número entero que oscila desde 0 hasta 6;

$R^4$  es alquilo;

$R^5$  se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo, Ar, bifenilo, halógeno y ciano; o

$R^4$  y  $R^5$  pueden tomarse juntos para formar un radical bivalente  $-\text{R}^4-\text{R}^5-$  seleccionado del grupo de  $-\text{CH}_2-$ ,  $=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $=\text{N}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{alquilo})-$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo})\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{NHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{N}-$ ,  $-\text{N}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$  y  $-\text{OCH}_2-$ ;

cada  $R^6$  independientemente entre sí, se selecciona del grupo de hidroxilo, amino, nitro, ciano, halógeno, carboxilo, alquilo, Ar, alquiloxilo, Ar-oxilo, alquilcarboniloxilo, alquiloxycarbonilo, alquiltio, mono y di(alquilo)amino, alquilcarbonilamino, mono y di(alquilo)aminocarbonilo, mono y di(alquilo)aminocarboniloxilo, mono y di(alquilo)aminoalquiloxilo; o

dos radicales  $R^6$  vecinos pueden tomarse juntos para formar un radical bivalente  $-\text{R}^6-\text{R}^6-$  seleccionado del grupo de  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ;

$R^{16}$  se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo, Ar y Ar-alquilo.

Preferiblemente, la invención se refiere a aquellos compuestos según la fórmula (I), las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos y la forma de N-óxido de los mismos, en los que  $X = \text{O}$ ;  $m = 1$ ; Pir es un radical según la fórmula (IIa) en la que  $n = 0$ ;  $R^3$  es un radical según la fórmula (IIIb) en la que d es un doble enlace mientras que Z es un radical trivalente de fórmula  $=\text{CH}-$ , A es un anillo de fenilo,  $R^4$  es alquilo,  $R^5$  y  $R^{16}$  son cada uno hidrógeno,  $R^6$  es hidrógeno o halógeno y  $p = 1$ .

Más preferiblemente, la invención se refiere a compuestos según la fórmula (I), las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos y la forma de N-óxido de los mismos, en los que al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se selecciona del grupo de ciano sustituido opcionalmente con hidroxilo o alquilo; alquilo; hidroxialquilo; aminoalquilo; alquiloalquilo; alquiloalquiloalquilo; alquiloalquiloalquiloalquilo; alquiloalquiloalquiloalquilo; Ar-oxialquilo; mono o di(alquilo)aminoalquilo, los radicales alquilo sustituidos opcionalmente con hidroxilo; mono o di(alquiloalquilo)aminoalquilo; mono o di(alquilo)aminocarbonilo; piperidinilalquilo; morfolinilalquilo; y tienilo sustituido opcionalmente con alquiloalquilo.

Lo más preferiblemente, la invención se refiere a compuestos con los siguientes nombres:

- 8-metoxi-7-metil-3-[4-(2-metil-3-fenil-alil)-piperazin-1-ilmetil]-3a,4-dihidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*]isoxazol;
- {8-metoxi-3-[4-(2-metil-3-fenil-alil)-piperazin-1-ilmetil]-3a,4-dihidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*]isoxazol-7-il}-metanol;
- 7-metoximetil-3-[4-(2-metil-3-fenil-alil)-piperazin-1-ilmetil]-3a,4-dihidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*]isoxazol;
- 8-metoxi-7-(2-metoxi-etoximetoximetil)-3-[4-(2-metil-3-fenil-alil)-piperazin-1-ilmetil]-3a,4-dihidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*]isoxazol;
- éster 8-metoxi-3-[4-(2-metil-3-fenil-alil)-piperazin-1-ilmetil]-3a,4-dihidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*]isoxazol-7-il-metílico del ácido acético;
- 8-metoxi-3-[4-(2-metil-3-fenil-alil)-piperazin-1-ilmetil]-7-fenoximetil-3a,4-dihidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*]isoxazol;
- 2-(metil-{3-[4-(2-metil-3-fenil-alil)-piperazin-1-ilmetil]-3a,4-dihidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*]isoxazol-7-ilmetil}-amino)-etanol;
- 8-metoxi-3-[4-(2-metil-3-fenil-alil)-piperazin-1-ilmetil]-7-morfolin-4-ilmetil-3a,4-dihidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*]isoxazol;
- oxima de 3-[4-(2-metil-3-fenil-alil)-piperazin-1-ilmetil]-3a,4-dihidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*]isoxazol-7-carbaldehído;
- O-metil-oxima de 3-[4-(2-metil-3-fenil-alil)-piperazin-1-ilmetil]-3a,4-dihidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*]isoxazol-7-carbaldehído;
- 3-[4-(2-metil-3-fenil-alil)-piperazin-1-ilmetil]-3a,4-dihidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*]isoxazol-7-carbonitrilo;
- N-{3-[4-(2-metil-3-fenil-alil)-piperazin-1-ilmetil]-3a,4-dihidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*]isoxazol-7-ilmetil}-acetamida;
- etilamida del ácido 8-metoxi-3-[4-(2-metil-3-fenil-alil)-piperazin-1-ilmetil]-3a,4-dihidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*]isoxazol-7-carboxílico;
- 1-(5-{8-metoxi-3-[4-(2-metil-3-fenil-alil)-piperazin-1-ilmetil]-3a,4-dihidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*]isoxazol-7-il}-tiofen-2-il)-etanona.

En el marco de esta solicitud, alquilo define radicales hidrocarbonados saturados lineales o ramificados que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, hexilo; o alquilo define radicales hidrocarbonados saturados cíclicos que tienen desde 3 hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los radicales alquilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más radicales halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, formilo o amino, por ejemplo polihaloalquilo, en particular difluorometilo y trifluorometilo.

En el marco de esta solicitud, halógeno es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo.

En el marco de esta solicitud, alqueno representa un radical hidrocarbonado insaturado lineal o ramificado que tiene uno o más dobles enlaces, por ejemplo etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo y 1,3-butanodienilo. Los radicales alqueno pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más radicales halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, formilo o amino, por ejemplo hidroxietenilo.

Las sales farmacéuticamente aceptables se definen para que comprendan las formas de sales de adición de ácidos no tóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos según la fórmula (I). Dichas sales pueden obtenerse tratando la forma de base de los compuestos según la fórmula (I) con ácidos apropiados, por ejemplo ácidos inorgánicos, por ejemplo un ácido hidrácido, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido cicláxico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico y ácido pamoico.

Los compuestos según la fórmula (I) que contienen protones ácidos también pueden convertirse en sus formas de sales de adición de metal o amina no tóxicas terapéuticamente activas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sales de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, en particular sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, sales con bases orgánicas, por ejemplo las sales de benzatina, N-metil-D-glucamina, hibramina, y sales con aminoácidos, por ejemplo arginina y lisina.

A la inversa, dichas formas de sal pueden convertirse en las formas libres mediante tratamiento con una base o ácido apropiado.

El término sal de adición tal como se usa en el marco de esta solicitud también comprende los solvatos que pueden formar los compuestos según la fórmula (I), así como las sales de los mismos. Tales solvatos son, por ejemplo, hidratos y alcoholatos.

Se pretende que las formas de N-óxido de los compuestos según la fórmula (I) comprendan aquellos compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados hasta el denominado N-óxido, particularmente aquellos N-óxidos en los que uno o más nitrógenos del radical piperidinilo están N-oxidados.

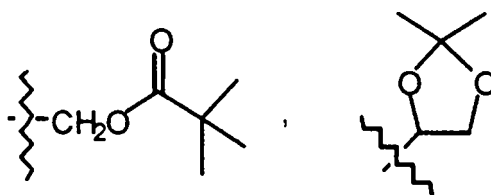
El término “formas estereoquímicamente isoméricas” tal como se usó anteriormente en el presente documento define todas las posibles formas isoméricas que pueden tener los compuestos según la fórmula (I). A menos que se mencione o indique de otra manera, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener o bien la configuración cis o bien la trans. Los compuestos que incluyen dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E o Z en dicho doble enlace. Obviamente, se pretende que las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) estén englobadas dentro del alcance de esta invención.

Siguiendo los convenios de la nomenclatura CAS, cuando dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida están presentes en una molécula, se asigna un descriptor R o S (basados en la regla de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog) para el centro quiral de menor numeración, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica usando descriptores relativos  $[R^*,R^*]$  o  $[R^*,S^*]$ , en los que  $R^*$  siempre se especifica como el centro de referencia y  $[R^*,R^*]$  indica centros con la misma quiralidad y  $[R^*,S^*]$  indica centros de quiralidad distinta. Por ejemplo, si el centro quiral de menor numeración en la molécula tiene una configuración S y el segundo centro es R, el descriptor estereoquímico se especificaría como S- $[R^*,S^*]$ . Si se usan “ $\alpha$ ” y “ $\beta$ ”: la posición del sustituyente de mayor prioridad en el átomo de carbono asimétrico del sistema de anillos que tiene el menor número de anillo, está siempre de manera arbitraria en la posición “ $\alpha$ ” del plano medio determinado por el sistema de anillos. La posición del sustituyente de mayor prioridad en el otro átomo de carbono asimétrico del sistema de anillos (átomo de hidrógeno en compuestos según la fórmula (I)) con respecto a la posición del sustituyente de mayor prioridad en el átomo de referencia se denomina “ $\alpha$ ”, si está en el mismo lado del plano medio determinado por el sistema de anillos, o “ $\beta$ ” si está en el otro lado del plano medio determinado por el sistema de anillos.

Los compuestos según la fórmula (I) y algunos de los compuestos intermedios tienen al menos dos centros estereogénicos en su estructura, indicados respectivamente a y b en la fórmula (I). Debido a la ruta sintética seguida para la síntesis del sistema tricíclico, está predeterminada la configuración de esos dos centros asimétricos a y b, de manera que la configuración relativa del centro a es  $S^*$  y la del centro b es  $R^*$ .

La invención también comprende compuestos derivados (normalmente denominados “profármacos”) de los compuestos farmacológicamente activos según la invención, que se degradan *in vivo* para dar los compuestos según la invención. Los profármacos normalmente son (pero no siempre) de menor potencia en el receptor diana que los compuestos en los que se degradan. Los profármacos son particularmente útiles cuando el compuesto deseado tiene propiedades químicas o físicas que hacen su administración difícil o ineficaz. Por ejemplo, el compuesto deseado puede ser sólo escasamente soluble, puede transportarse escasamente a través del epitelio mucoso, o puede tener una semivida plasmática indeseablemente corta. Puede encontrarse una discusión adicional sobre profármacos en Stella, V. J. *et al.*, “Prodrugs”, Drug Delivery Systems, 1985, págs. 112-176, y Drugs, 1985,29, págs. 455-473.

Las formas de profármaco de los compuestos farmacológicamente activos según la invención generalmente serán compuestos según la fórmula (I), las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos y la forma de N-óxido de los mismos, teniendo un grupo ácido que está esterificado o amidado. En tales grupos ácidos esterificados están incluidos grupos de fórmula  $-COOR^x$ , en la que  $R^x$  es un alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, bencilo o uno de los siguientes grupos:



Los grupos amidados incluyen grupos de fórmula - CONR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, en la que R<sup>y</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo o bencilo y R<sup>z</sup> es -OH, H, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo o bencilo.

Los compuestos según la invención que tienen un grupo amino pueden derivatizarse con una cetona o un aldehído tal como formaldehído para formar una base de Mannich. Esta base hidrolizará con cinética de primer orden en disolución acuosa.

Los compuestos según la fórmula (I) tal como se preparan en los procedimientos descritos a continuación pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse entre sí siguiendo los procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos según la fórmula (I) racémicos pueden convertirse en las formas de sal diastereomérica correspondiente mediante reacción con un ácido quirál adecuado. Dichas formas de sal diastereomérica se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y se liberan los enantiómeros de la misma mediante álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos según la fórmula (I) implica cromatografía líquida usando una fase estacionaria quirál. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Sorprendentemente se ha demostrado que los compuestos según la invención, en particular compuestos según la fórmula (I), las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos y la forma de N-óxido de los mismos, tienen una actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina (5-HT) selectiva en combinación con actividad antagonista del receptor α<sub>2</sub>-adrenérgico adicional y muestran una intensa actividad antidepresiva y/o ansiolítica y/o antipsicótica y/o una actividad de control del peso corporal sin ser sedantes. También, a la vista de su actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina (5-HT) selectiva así como su actividad antagonista del receptor α<sub>2</sub>-adrenérgico, los compuestos según la invención también son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis en enfermedades en las que o bien una de las actividades por sí misma o bien la combinación de dichas actividades puede ser de uso terapéutico. En particular, los compuestos según la invención pueden ser adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis en las siguientes enfermedades:

- Trastornos del sistema nervioso central, incluyendo:

- Trastornos del estado de ánimo, incluyendo particularmente trastorno depresivo mayor, depresión con o sin características psicóticas, características catatónicas, características melancólicas, características atípicas de inicio posparto y, en el caso de episodios recurrentes, con o sin patrón estacional, trastorno distímico, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno depresivo breve recurrente, trastorno afectivo mixto, trastorno bipolar no especificado de otra manera, trastorno del estado de ánimo debido a un estado médico general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo no especificado de otra manera, trastorno afectivo estacional y trastornos disfóricos premenstruales.

- Trastornos de ansiedad, incluyendo ataque de pánico, agorafobia, trastorno de pánico sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés postraumático, trastorno por estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de ansiedad debido a un estado médico general, trastorno de ansiedad inducido por sustancias y trastorno de ansiedad no especificado de otra manera.

- Trastornos relacionados con estrés asociados con depresión y/o ansiedad, incluyendo reacción a estrés agudo, trastornos de adaptación (reacción depresiva breve, reacción depresiva prolongada, reacción depresiva y de ansiedad mixta, trastorno de adaptación con alteración predominante de otras emociones, trastorno de adaptación con alteración predominante de la conducta, trastorno de adaptación con alteración mixta de emociones y conducta, trastornos de adaptación con otros síntomas predominantes especificados) y otras reacciones a estrés grave.

- Demencia, trastornos amnésicos y trastornos cognitivos no especificados de otra manera, especialmente demencia provocada por trastornos degenerativos, lesiones, traumatismo, infecciones, trastornos vasculares, toxinas, anoxia, deficiencia vitamínica o trastornos endocrinos, o trastornos amnésicos provocados por alcohol u otras causas de deficiencia de tiamina, daño del lóbulo temporal bilateral debido a encefalitis por *Herpes simplex* y otras encefalitis límbicas, pérdida neuronal secundaria a anoxia/hipoglucemia/convulsiones graves y cirugía, trastornos degenerativos, trastornos vasculares o patología alrededor del ventrículo III.

## ES 2 290 537 T3

- Trastornos cognitivos debido a afectación cognitiva resultante de otros estados médicos.

5 - Trastornos de la personalidad, incluyendo trastorno paranoide de la personalidad, trastorno esquizoide de la personalidad, trastorno esquizotípico de la personalidad, trastorno de personalidad antisocial, trastorno límite de la personalidad, trastorno de personalidad histriónica, trastorno de personalidad narcisista, trastorno de personalidad evasiva, trastorno de personalidad dependiente, trastorno de personalidad obsesiva-compulsiva y trastorno de personalidad no especificado de otra manera.

10 - Trastornos esquizoafectivos resultantes de diversas causas, incluyendo trastornos esquizoafectivos del tipo maníaco, del tipo depresivo, del tipo mixto, paranoide, desorganizado, catatónico, esquizofrenia residual y no diferenciada, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico inducido por sustancias y trastorno psicótico no especificado de otra manera.

15 - Acinesia, síndromes acinético-rígidos, discinesia y parkinsonismo inducido por medicamentos, síndrome de Gilles de la Tourette y sus síntomas, temblor, corea, mioclonía, tics y distonía.

- Trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

20 - Enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo postencefálico, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, degeneración corticobasal, complejo de parkinsonismo-demencia-ELA y calcificación de los ganglios basales.

- Demencia del tipo de Alzheimer, con inicio temprano o tardío, con estado de ánimo deprimido.

25 - Alteraciones de comportamiento y trastornos de conducta en demencia y los retrasados mentales, incluyendo inquietud y agitación.

- Trastornos del movimiento extrapiramidal.

30 - Síndrome de Down.

- Acatisia.

35 - Trastornos alimentarios, incluyendo anorexia nerviosa, anorexia nerviosa atípica, bulimia nerviosa, bulimia nerviosa atípica, comer en exceso asociado con otras alteraciones, vómitos asociados con otras alteraciones psicológicas y trastornos alimentarios no especificados.

- Demencia asociada al SIDA.

40 • Estados de dolor crónico, incluyendo dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor por cáncer y dolor posoperatorio tras cirugía, incluyendo cirugía dental. Estas indicaciones también podrían incluir dolor agudo, dolor del músculo esquelético, dolor de la parte inferior de la espalda, dolor de las extremidades superiores, fibromialgia y síndromes de dolor miofascial, o dolor bucofacial, dolor abdominal, dolor fantasma, tic doloroso y dolor facial atípico, daño de la raíz nerviosa y aracnoiditis, dolor geriátrico, dolor central y dolor inflamatorio.

45 • Enfermedades neurodegenerativas, incluyendo enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, enfermedad de Pick, trastornos desmielinizantes, tales como esclerosis múltiple y ELA, otras neuropatías y neuralgia, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, accidente cerebrovascular y traumatismo craneal.

50 • Trastornos de adicción, incluyendo:

55 - Abuso o dependencia de sustancias con o sin dependencia fisiológica, particularmente cuando la sustancia es alcohol, anfetaminas, sustancias de tipo anfetamina, cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opiáceos, fenciclidina, compuestos de tipo fenciclidina, sedantes-hipnóticos, benzodiazepinas y/o otras sustancias, particularmente útiles para tratar el síndrome de abstinencia de las sustancias anteriores y el delirio por abstinencia de alcohol.

60 - Trastornos del estado de ánimo inducidos por alcohol, anfetaminas, cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opiáceos, fenciclidina, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y otras sustancias.

- Trastornos de ansiedad inducidos particularmente por alcohol, anfetaminas, cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opiáceos, fenciclidina, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y otras sustancias y trastornos de adaptación con ansiedad.

65 • Dejar de fumar.

• Control del peso corporal, incluyendo obesidad.



- Alteraciones y trastornos del sueño, incluyendo:

- Disomnias y/o parasomnias como trastornos del sueño primarios, trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental, trastorno del sueño debido a un estado médico general y trastorno del sueño inducido por sustancias.

- Trastornos de los ritmos circadianos.

- Mejora de la calidad del sueño.

- Disfunción sexual, incluyendo trastornos de la libido, trastornos de la excitación sexual, trastornos orgásmicos, trastornos de dolor sexual, disfunción sexual debida a un estado médico general, disfunción sexual inducida por sustancias y disfunción sexual no especificada de otra manera.

Por tanto, la presente invención también se refiere a compuestos según la fórmula (I), las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, la forma de N-óxido de los mismos, así como los profármacos de los mismos para su uso como una medicina, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de la depresión, ansiedad, trastornos del movimiento, psicosis, enfermedad de Parkinson y trastornos del peso corporal.

La presente invención también se refiere a un método para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en las que cualquiera de las actividades (actividad inhibidora de la recaptación de serotonina (5-HT) selectiva así como su actividad antagonista del receptor  $\alpha_2$ -adrenérgico) por sí mismas o la combinación de dichas actividades pueden ser de uso terapéutico, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de la depresión, ansiedad, trastornos del movimiento, psicosis, enfermedad de Parkinson y trastornos del peso corporal que comprende administrar a un ser humano que necesita tal administración una cantidad eficaz de un compuesto según la invención, en particular según la fórmula (I), las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, la forma de N-óxido de los mismos, así como los profármacos de los mismos.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención, en particular un compuesto según la fórmula (I), las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo y la forma de N-óxido del mismo, o un profármaco tal como se definió anteriormente.

Pueden formularse los compuestos según la invención, en particular los compuestos según la fórmula (I), las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos y la forma de N-óxido de los mismos y los profármacos, o cualquier subgrupo de los mismos en diversas formas farmacéuticas con fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas las composiciones empleadas normalmente para administrar fármacos de manera sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como el principio activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en formas farmacéuticas unitarias adecuadas, en particular, para la administración por vía oral, por vía rectal, por vía percutánea, mediante inyección parenteral o mediante inhalación. Por ejemplo, para preparar las composiciones en una forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar en la solubilidad. Por ejemplo, pueden prepararse disoluciones inyectables en las que el vehículo comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos, agentes de suspensión apropiados y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida que pretenden convertirse, justo antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente de potenciación de penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de varias maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como un pipeta de aplicación en la piel ("spot-on"), como una pomada.

Resulta especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en una forma farmacéutica unitaria para su facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma farmacéutica unitaria tal como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas

farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares y múltiplos segregados de las mismas.

Los compuestos según la invención también pueden ser adecuados como tratamiento complementario y/o profilaxis en las enfermedades enumeradas anteriormente en combinación con cualquier combinación de compuestos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos y/o fármacos contra la enfermedad de Parkinson que están actualmente disponibles o en desarrollo o que estarán disponibles en el futuro, para mejorar la eficacia y/o comienzo de acción. Esto se evalúa en modelos de roedores en los que se muestra que son activos los antidepresivos, ansiolíticos y/o fármacos contra la enfermedad de Parkinson. Por ejemplo, se evalúan compuestos en combinación con antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos y/o fármacos contra la enfermedad de Parkinson para la atenuación de hipertermia inducida por estrés.

Por tanto, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos según la invención, en particular los compuestos según la fórmula (I), las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos y la forma de N-óxido de los mismos, y los profármacos y uno o más de otros compuestos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos y fármacos contra la enfermedad de Parkinson.

La invención también se refiere al uso de una composición farmacéutica según la invención para la fabricación de un medicamento para mejorar la eficacia y/o el comienzo de acción en el tratamiento y/o la profilaxis de la depresión, ansiedad, trastornos del movimiento, psicosis, enfermedad de Parkinson y trastornos del peso corporal.

Además, la invención se refiere al uso de un compuesto según la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la depresión, ansiedad, trastornos del movimiento, psicosis, enfermedad de Parkinson y trastornos del peso corporal, comprendiendo dicho tratamiento la administración simultánea o secuencial de un compuesto según la invención y uno o más de otros compuestos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos y fármacos contra la enfermedad de Parkinson.

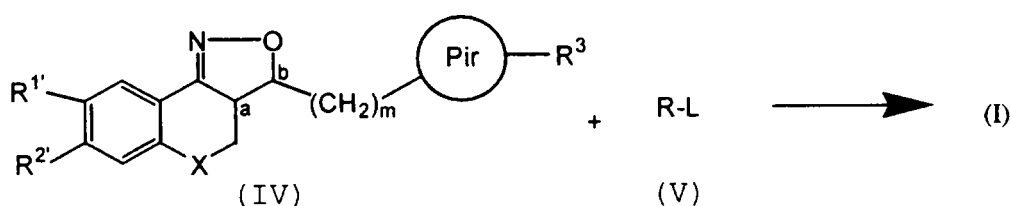
La invención también se refiere al uso de uno o más compuestos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la depresión, ansiedad y trastornos del peso corporal, comprendiendo dicho tratamiento la administración simultánea o secuencial de uno o más compuestos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos y fármacos contra la enfermedad de Parkinson y un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

La invención se refiere además a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto según la invención, en particular los compuestos según la fórmula (I), las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos y la forma de N-óxido de los mismos y los profármacos o cualquier subgrupo de los mismos y un compuesto seleccionado del grupo de antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos y fármacos contra la enfermedad de Parkinson y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

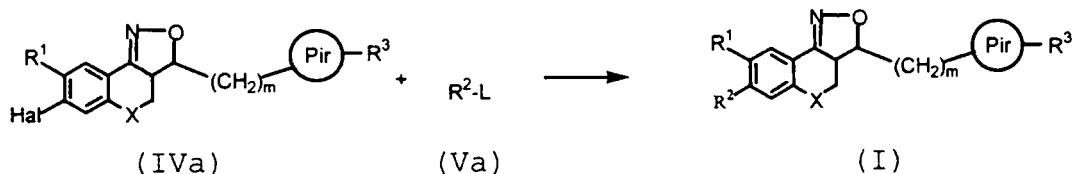
Pueden usarse estudios de unión de transportadores de neurotransmisores y receptores *in vitro* y de transducción de señales para evaluar la actividad de antagonismo del receptor  $\alpha_2$ -adrenérgico y la actividad inhibidora de la recaptación de serotonina (5-HT) de los presentes compuestos. Como índices para la penetración central y potencia para bloquear los transportadores de serotonina y receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos pueden usarse, respectivamente, la ocupación *ex vivo* del transportador de serotonina y receptor  $\alpha_2$ -adrenérgico. Como índices del antagonismo *in vivo* del receptor  $\alpha_2$ -adrenérgico, puede usarse la inversión de la pérdida del reflejo de enderezamiento, observado en ratas tras la inyección subcutánea o dosificación oral del compuesto antes de la administración intravenosa de medetomidina en ratas (prueba de medetomidina). Como índices de la actividad inhibidora de la recaptación de serotonina (5-HT), puede usarse la inhibición de sacudidas de cabeza y excitación en ratas, observadas tras la inyección subcutánea o dosificación oral del compuesto antes de la administración subcutánea de p-cloranfetamina en ratas (prueba pCA).

Generalmente pueden prepararse los compuestos según la invención mediante una sucesión de etapas, cada una de las cuales las conoce un experto.

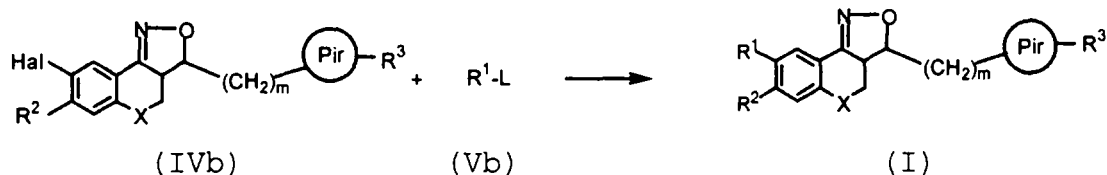
En particular, los compuestos según la fórmula (I) pueden prepararse mediante una reacción (generalmente denominada una reacción de sustitución nucleófila aromática) con un compuesto intermedio según la fórmula (V) en un compuesto intermedio según la fórmula (IV),



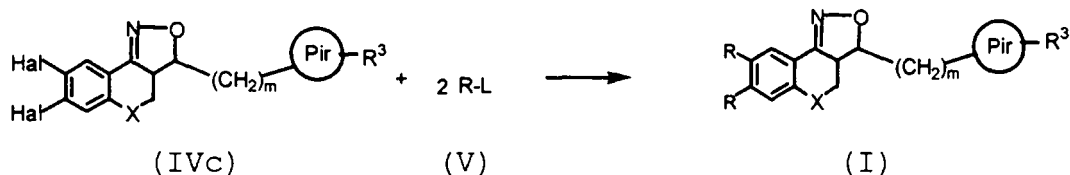
en la que todas las variables tienen el mismo significado que en la fórmula (I), R es R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup>, L es un grupo saliente adecuado, R<sup>1'</sup> y R<sup>2'</sup> son iguales a R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> respectivamente con la condición de que al menos uno de R<sup>1'</sup> y R<sup>2'</sup> sea un halógeno. Tal reacción también puede formularse o bien como



o bien como



o bien como



en la que R puede ser o bien R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> o bien ambas, Hal es un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo y L representa cualquier grupo saliente adecuado, en particular halógeno, tal como cloro, bromo o yodo, amino o un sulfoniloxilo, tal como metilsulfoniloxilo o 4-metilbencenosulfoniloxilo.

Las reacciones anteriores son particularmente adecuadas para introducir un radical alquilo usando por ejemplo un haluro de alquilo (esquema 1, reacción (a)) o para introducir un radical formilo usando N,N'-dimetilformamida (esquema 1, reacción (b)). Dichas reacciones pueden llevarse a cabo en presencia de un derivado de alquil-litio, tal como n-butil-litio, en una atmósfera inerte y en un disolvente seco, tal como tetrahydrofurano, a bajas temperaturas que oscilan entre -78°C y 0°C proporcionando los compuestos finales según la fórmula (I).

Puede usarse una reacción de acoplamiento de tipo Suzuki para introducir un radical fenilo (esquema 1, reacción (m)), mediante reacción de un ácido borónico en un compuesto según la fórmula (IVa) en presencia de un catalizador de paladio tal como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o Pd(dba)<sub>3</sub>, una base, por ejemplo K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CsCO<sub>3</sub> o terc-butoxido de potasio, una fosfina, tal como PPh<sub>3</sub> o PBU<sub>3</sub>, en una atmósfera inerte y en un disolvente desoxigenado adecuado, tal como tolueno, dioxano, agua, un alcohol, tetrahydrofurano o una mezcla de los mismos, generalmente a temperaturas que oscilan entre 50 y 100°C.

Para introducir un radical aminocarbonilo sustituido (esquema 1, reacción (l)) puede usarse una reacción de isocianatos en el compuesto según la fórmula (IVa) en presencia de un derivado de alquil-litio, tal como n-butil-litio, en atmósfera inerte y en un disolvente seco, tal como tetrahydrofurano, a bajas temperaturas que oscilan entre -78°C y 0°C.

Los sustituyentes R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden cambiarse o interconvertirse el uno en el otro mediante métodos bien conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, reducción, sustitución, acilación, reacción de Mitsunobu o aminación reductora. Como un ejemplo, se muestran en el esquema 1 más adelante varias de tales reacciones para un compuesto intermedio

según la fórmula (IVa). Es obvio que las reacciones mostradas también pueden llevarse a cabo en compuestos según la fórmula (IVb) o la fórmula (IVc). Para facilidad de lectura, sólo se muestra la parte de fenilo del compuesto según la fórmula (IVa) en el esquema 1.

5 Por ejemplo, puede llevarse a cabo una reducción de un compuesto de aldehído (reacción (c)) en presencia de un agente reductor adecuado, por ejemplo borohidruro en un disolvente inerte para la reacción adecuado, tal como agua, un alcohol, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos, generalmente a temperatura ambiente.

10 Puede prepararse un compuesto de éter (reacción (d)) mediante una reacción de O-alkilación en el compuesto de alcohol, usando por ejemplo un haluro de alquilo. Puede llevarse a cabo la reacción en un disolvente inerte para la reacción, tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base adecuada, tal como hidruro de sodio, opcionalmente en presencia de yoduro de potasio. Las temperaturas de reacción convenientes oscilan entre 0°C y temperatura ambiente. Alternativamente, en lugar de haluro de alquilo, también puede usarse haluro de alquiloxialquilo o haluro de alquiloxialquiloxialquilo para introducir un radical alquiloxialquilo o un radical alquiloxialquiloxialquilo.

20 Alternativamente, puede hacerse reaccionar un compuesto de alcohol con un agente acilante tal como un anhídrido de ácido o un haluro de acilo (reacción (e)). Puede llevarse a cabo dicha reacción en un disolvente inerte para la reacción tal como diclorometano, cloroformo o tetrahidrofurano y en presencia de una base adecuada tal como piridina, trietilamina o diisopropiletilamina, o incluso sin disolvente, usando en su lugar un exceso de base como disolvente, a temperaturas que oscilan entre 0°C y temperatura ambiente.

25 Alternativamente, puede hacerse reaccionar un compuesto de alcohol con un alcohol aromático o heteroaromático (reacción de Mitsunobu, reacción (f)). Puede llevarse a cabo esta reacción en presencia de una fosfina, tal como trifenilfosfina y un derivado de azodicarboxilato tal como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de dimetilo, en una atmósfera inerte y un disolvente inerte para la reacción tal como tetrahidrofurano a temperaturas que oscilan desde temperatura ambiente hasta 80°C.

30 También puede hacerse reaccionar un compuesto de aldehído con una amina secundaria usando una reacción de aminación reductora (reacción (g)) para llegar a un compuesto sustituido aminoalquílico secundario. Puede llevarse a cabo esta reacción en presencia de un agente reductor adecuado, por ejemplo, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o triacetoborohidruro de sodio, opcionalmente en presencia de un ácido inorgánico tal como ácido acético o un ácido de Lewis, por ejemplo bromuro de zinc o cloruro de zinc, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, agua, un alcohol, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos, y generalmente a temperatura ambiente.

40 También puede convertirse un compuesto de aldehído en un compuesto de oxima (reacción (h)) usando técnicas conocidas en la técnica, tales como usando hidroxilaminas en presencia de una base tal como trietilamina, NaHCO<sub>3</sub> o piridina en un disolvente inerte para la reacción, por ejemplo etanol o incluso sin disolvente, usando en este caso un exceso de base como disolvente, a temperaturas que oscilan desde 0°C hasta temperatura ambiente.

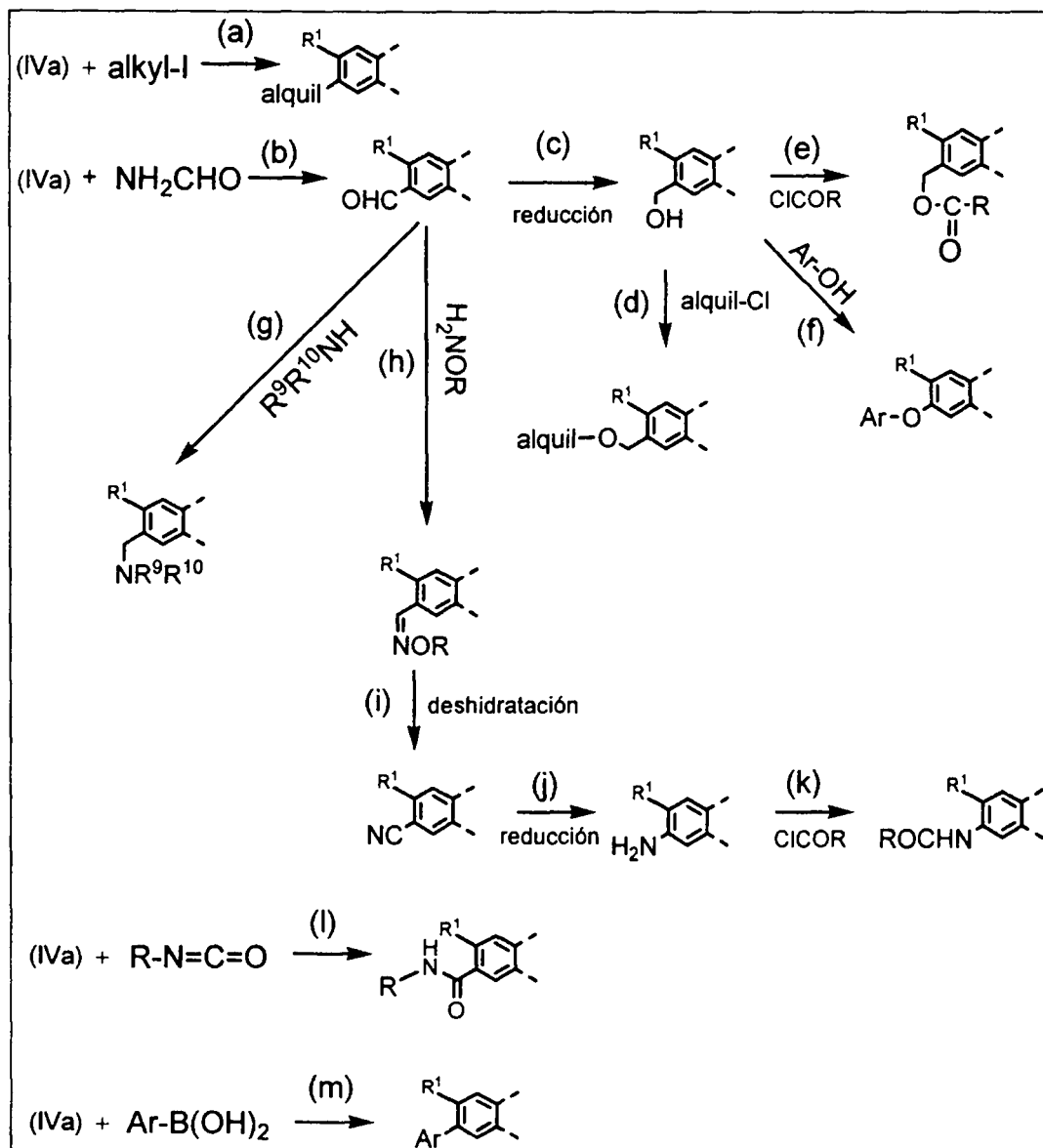
Puede convertirse adicionalmente un compuesto de oxima en un nitrilo (reacción (i)) en presencia de un catalizador de rutenio, tal como [RuCl<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub> y un agente deshidratante, por ejemplo tamices moleculares de 4 Å, en un disolvente inerte, tal como acetonitrilo, a temperaturas que oscilan entre 50°C y 80°C. Pueden prepararse compuestos sustituidos aminoalquílicos usando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante reducción de un compuesto de nitrilo (reacción (j)) en presencia de un agente reductor adecuado, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutil-aluminio, en una atmósfera inerte y en un disolvente seco, tal como tetrahidrofurano a bajas temperaturas que oscilan entre -78°C y 0°C. Además, pueden hacerse reaccionar dichos compuestos sustituidos aminoalquílicos con un agente de acilación (reacción (k)), por ejemplo cloruro de acilo o un anhídrido de ácido en un disolvente inerte para la reacción, tal como diclorometano, cloroformo o tetrahidrofurano, en presencia de una base adecuada tal como piridina, trietilamina o diisopropiletilamina, o incluso sin disolvente, usando en este caso exceso de base como disolvente a temperaturas que oscilan desde 0°C hasta temperatura ambiente.

55

60

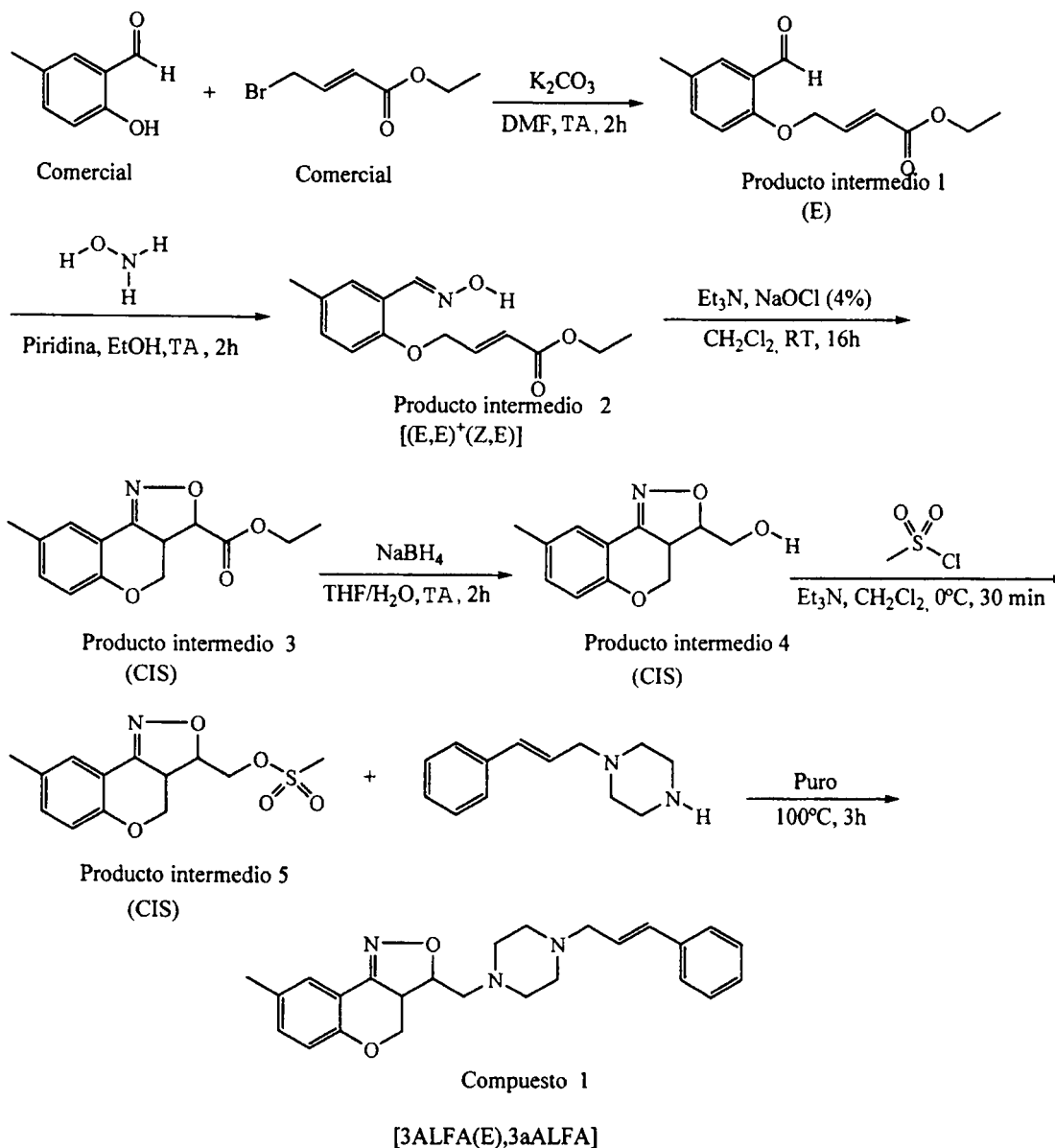
65

Esquema 1



También pueden obtenerse compuestos con radicales alquilo o átomos de hidrógeno en las posiciones  $R^1$  y/o  $R^2$  directamente con los compuestos intermedios que ya contienen dichos radicales alquilo o átomos de hidrógeno. Como un ejemplo, se da un esquema de síntesis (esquema 2) para un compuesto según la fórmula (I), siendo  $R^1$  un metilo y siendo  $R^2$  un hidrógeno. Es obvio que pueden obtenerse equivalentes químicos según una ruta de síntesis equivalente.

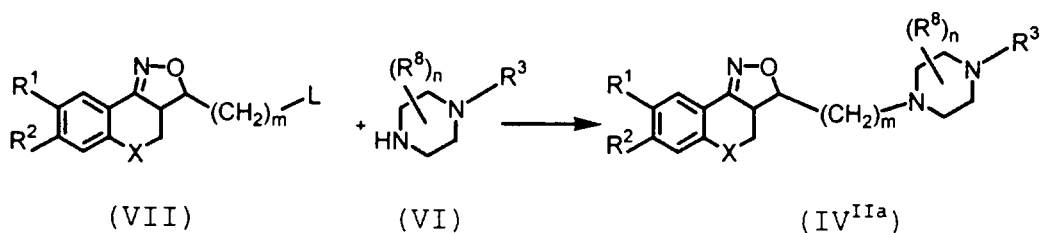
Esquema 2



Los materiales de partida y algunos de los compuestos intermedios son compuestos que o bien están disponibles comercialmente o bien pueden prepararse según procedimientos de reacción conocidos de manera general en la técnica.

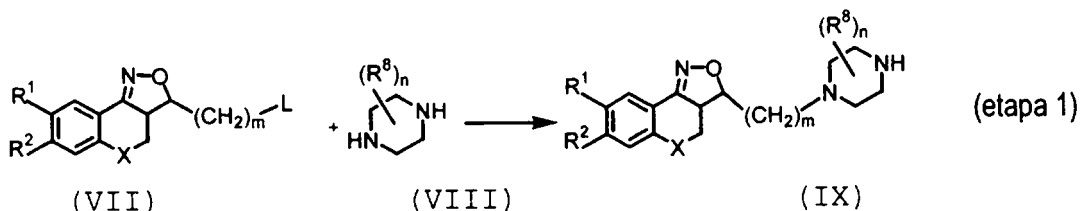
Los compuestos intermedios, en particular los compuestos intermedios según la fórmula (IV), más en particular según la fórmula (IVa), (IVb) y (IVc) pueden prepararse según diversas maneras.

En particular, los compuestos intermedios según la fórmula (IV<sup>IIa</sup>), es decir compuestos intermedios según la fórmula (IV) con un radical Pir según la fórmula (IIa) pueden prepararse mediante una reacción de sustitución nucleófila con una piperazina sustituida según la fórmula (VI) en un compuesto intermedio según la fórmula (VII). Pueden llevarse a cabo estas reacciones en un disolvente inerte para la reacción tal como dioxano, metilisobutilcetona o N,N'-dimetilformamida, en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio o trietilamina, o incluso sin base, usando en este último caso un exceso de reactivo de fórmula (VI). Las temperaturas de reacción convenientes oscilan entre 100°C y 150°C.



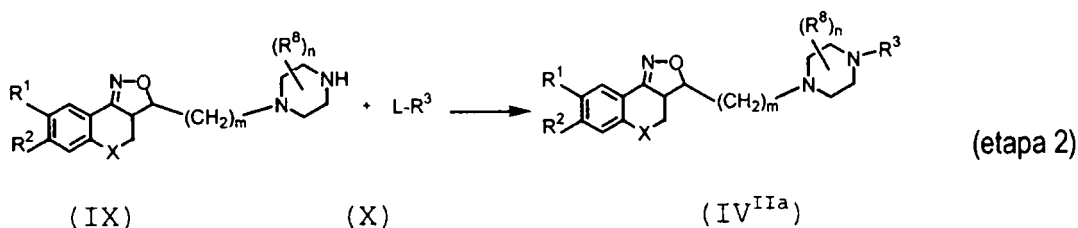
En el compuesto intermedio según la fórmula (VII), L representa cualquier grupo saliente reactivo adecuado, en particular halógeno, tal como cloro, bromo o yodo o sulfoniloxilo, tal como metilsulfoniloxilo o 4-metilbencenosulfoniloxilo.

También pueden prepararse los compuestos según la fórmula (IV<sup>IIa</sup>) mediante un procedimiento de reacción de 2 etapas en el que en primer lugar se hace reaccionar un compuesto intermedio según la fórmula (VII) (etapa 1) con una piperazina sustituida según la fórmula (VIII) tras lo cual se introduce el radical R<sup>3</sup> en el compuesto intermedio resultante según la fórmula (IX) (etapa 2). Las condiciones de reacción son similares a las descritas anteriormente para compuestos intermedios según la fórmula (IV<sup>IIa</sup>).



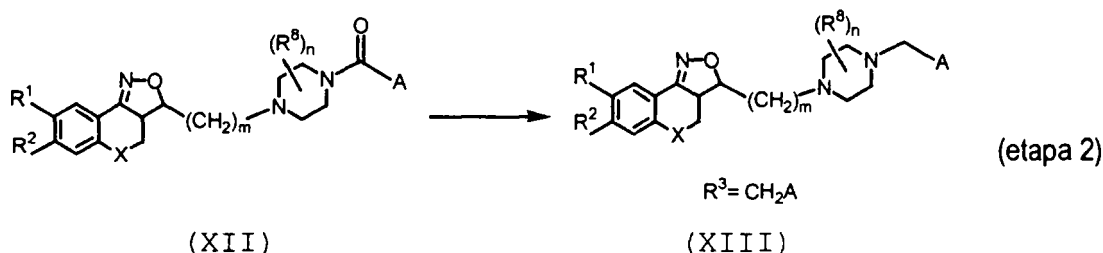
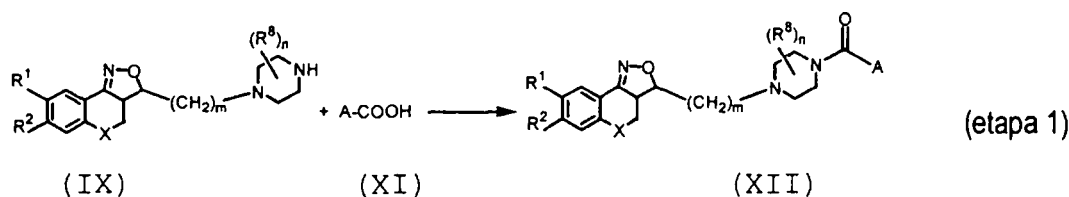
En el compuesto intermedio según la fórmula (VII), L representa cualquier grupo saliente reactivo adecuado, en particular halógeno, tal como cloro, bromo o yodo o sulfoniloxilo, tal como metilsulfoniloxilo o 4-metilbencenosulfoniloxilo.

También puede protegerse una de las funciones del nitrógeno de la piperazina sustituida de fórmula (VIII), por ejemplo mediante un grupo terc-butiloxicarbonilo.



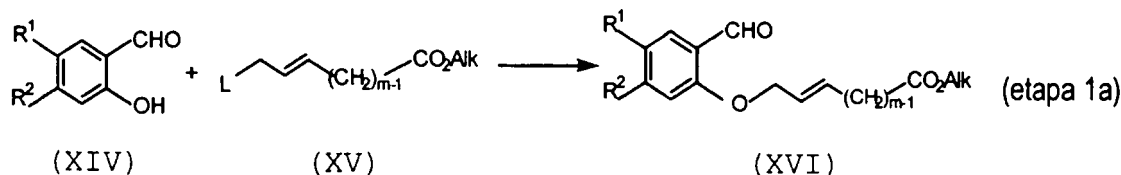
En el compuesto según la fórmula (X), L representa cualquier grupo saliente reactivo adecuado, en particular halógeno, tal como cloro, bromo o yodo o sulfoniloxilo, tal como metilsulfoniloxilo o 4-metilbencenosulfoniloxilo. También puede usarse R<sup>3</sup>-CHO en lugar de un compuesto según la fórmula (X) en la que R<sup>3</sup> tiene el mismo significado que en la fórmula (I).

También pueden prepararse los compuestos según la fórmula (IV<sup>IIa</sup>) mediante un procedimiento de reacción de 2 etapas en el que se hace reaccionar un compuesto intermedio según la fórmula (IX) con un ácido según la fórmula (XI) (etapa 1), seguido por una reducción posterior de la función carbonilo del compuesto intermedio según la fórmula (XII) (etapa 2). Pueden llevarse a cabo las reacciones de la etapa 1 en un disolvente inerte para la reacción, tal como cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o una mezcla de los mismos, usando cualquiera de los métodos conocidos por un experto en la técnica usando reactivos de condensación tales como 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-diciclohexilcarbodiimida o mediante conversión previa del ácido carboxílico de la fórmula (XI) en su cloruro de ácido correspondiente. Pueden llevarse a cabo las reacciones mostradas en la etapa 2 usando un agente reductor adecuado, tal como hidruro de litio y aluminio o hidruro de aluminio, en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano. Generalmente, estas reacciones se realizan a una temperatura que oscila entre -20°C y temperatura ambiente.



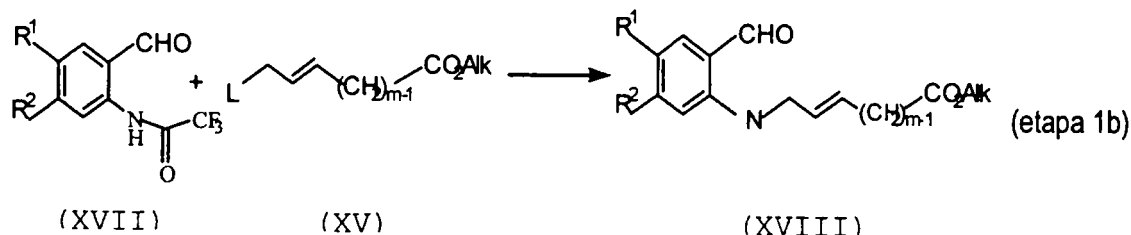
En los compuestos intermedios según la fórmula (XI), (XII) y (XIII), el grupo A representa un sistema de anillos aromático homocíclico o heterocíclico sustituido opcionalmente que incluye una cadena hidrocarbonada parcial o completamente hidrogenada de una longitud máxima de 5 átomos de la cual uno o más átomos de carbono pueden sustituirse por uno o más átomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, con el que el sistema de anillos está unido al radical Pir que se ha definido anteriormente.

Pueden prepararse compuestos intermedios según la fórmula (VII) en la que  $X=O$  según la siguiente reacción:



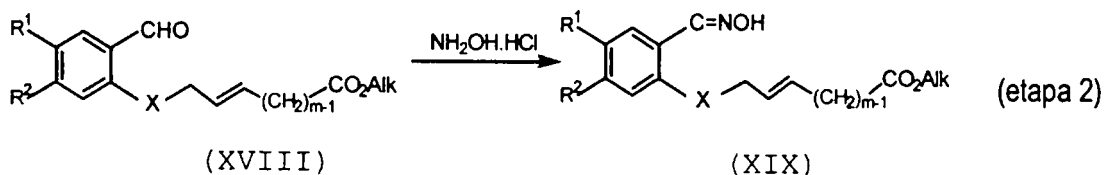
En el compuesto intermedio según la fórmula (XV), L representa cualquier grupo saliente reactivo adecuado, en particular halógeno, tal como cloro, bromo o yodo o sulfoniloxilo, tal como metilsulfoniloxilo o 4-metilbencenosulfoniloxilo. Además, Alk en el compuesto intermedio según la fórmula (XV) representa cualquier grupo alquilo  $C_{1-6}$ , en particular un grupo etilo y m se define como en la fórmula (I).

También pueden prepararse de una manera equivalente compuestos intermedios según la fórmula (VII) en la que  $X=NH$  según la etapa 1a anterior, siempre que el compuesto intermedio según la fórmula (XIV) se sustituya por su análogo de amina de fórmula (XVII), preferiblemente con el grupo amino protegido con, por ejemplo un grupo  $COCF_3$ . Puede llevarse a cabo la etapa de alquilación en un disolvente inerte para la reacción, por ejemplo, tetrahidrofurano o dimetilformamida, en presencia de una base fuerte, tal como hidruro de sodio o de potasio, y la adición de un éter corona, tal como 18-corona-6 o 15-corona-5. Las temperaturas de reacción convenientes oscilan entre temperatura ambiente y  $60^\circ C$ .



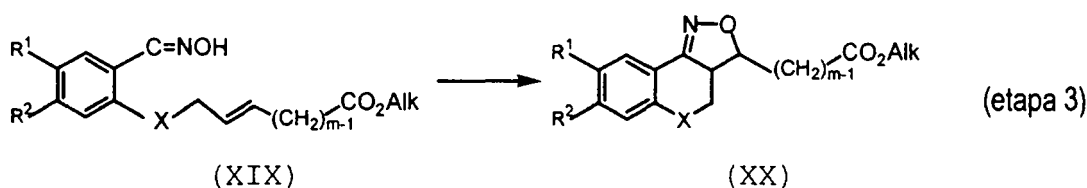
Los compuestos intermedios según la fórmula (XVIII) se convierten en oximas de fórmula (XIX) usando técnicas conocidas en la técnica, tales como usando clorhidrato de hidroxilamina en presencia de  $NaHCO_3$  o piridina en un disolvente inerte para la reacción, por ejemplo etanol (etapa 2).





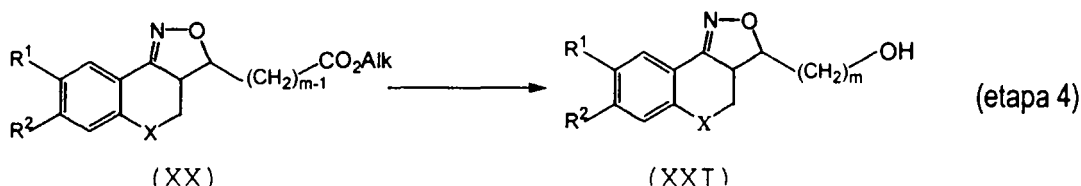
10 Los compuestos intermedios según la fórmula (XIX) se oxidan a sus óxidos de nitrilo y experimentan una cicloadición molecular *in situ*, proporcionando compuestos intermedios según la fórmula (XX). Puede llevarse a cabo esta oxidación usando una disolución de hipoclorito de sodio en presencia de trietilamina en un disolvente inerte tal como diclorometano a temperatura ambiente. También puede llevarse a cabo la oxidación usando cloramina-T (N-cloro-4-

15 metil-bencenosulfonamida, sal de sodio), agitando y calentando en un disolvente tal como etanol a reflujo. En esta fase se forman los dos estereocentros a y b de fórmula (IV).



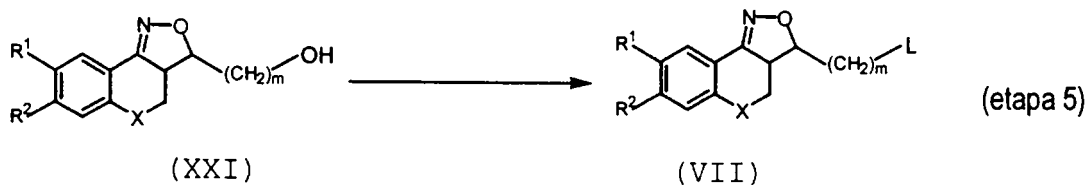
25 La preparación de un compuesto intermedio según la fórmula (XXI) puede lograrse usando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante reducción del compuesto de carbonilo según la fórmula (XX) en presencia de un agente reductor adecuado, por ejemplo, borohidruro de sodio en un disolvente adecuado, tal como agua, un alcohol, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos, generalmente a temperatura ambiente.

30



40 Puede prepararse el compuesto intermedio según la fórmula (VII) a partir del compuesto intermedio según la fórmula (XXI) usando técnicas convencionales. Por tanto, la reacción con cloruro de metanosulfonilo o cloruro de 4-metilbencenosulfonilo en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente inerte para la reacción, por ejemplo diclorometano, a temperaturas de reacción que oscilan entre 0°C y temperatura ambiente, proporciona el compuesto intermedio según la fórmula (VII) derivado de sulfonyloxilo correspondiente. También puede prepararse el derivado de halógeno correspondiente, por ejemplo tratando el compuesto intermedio según la fórmula (XXI) con trifenilfosfina, en presencia de tetraclorometano, en un disolvente inerte para la reacción, tal como tetrahidrofurano, agitando y sometiendo a reflujo la mezcla.

45



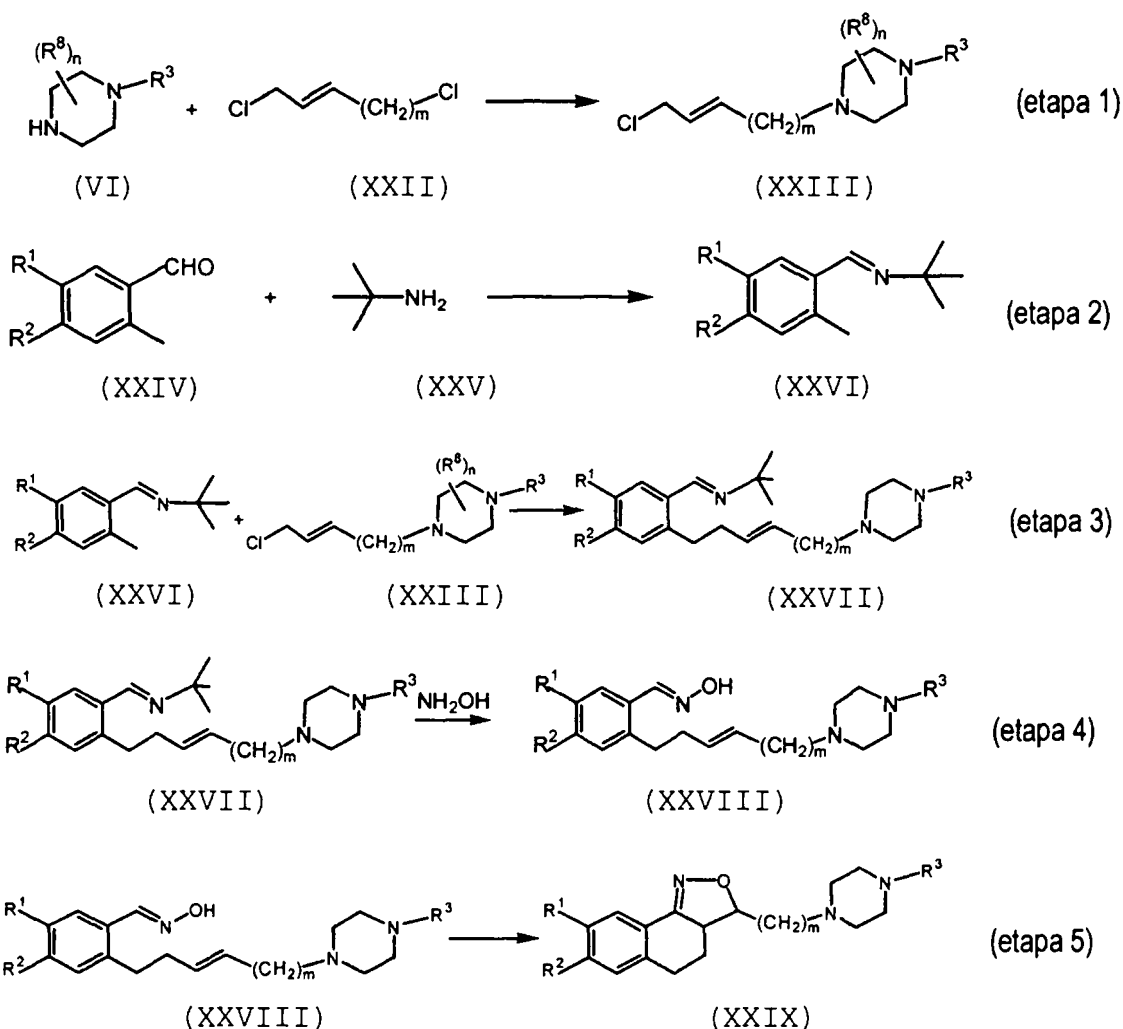
55 Resulta evidente que en las reacciones anteriores y en las posteriores, los productos de reacción pueden aislarse del medio de reacción y, si es necesario, purificarse adicionalmente según metodologías conocidas de manera general en la técnica tales como extracción, cristalización y cromatografía. Además resulta evidente que los productos de reacción que existen en más de una forma enantiomérica pueden aislarse de su mezcla mediante técnicas conocidas, en particular cromatografía preparativa, tal como HPLC preparativa. Normalmente, pueden separarse los compuestos intermedios (VII) y (IV) los compuestos finales según la fórmula (I) en sus formas enantioméricas.

60

65 Pueden prepararse compuestos según la invención en los que X=CH<sub>2</sub> según el siguiente esquema de reacción (esquema 3) en el que en primer lugar se N-alkila un compuesto intermedio según la fórmula (VI) con un dihalo-

derivado de fórmula (XXII) usando técnicas convencionales, en presencia o ausencia de una base y en un disolvente inerte para la reacción, tal como cloroformo, diclorometano o 1,2-dicloroetano, y a temperaturas de reacción que oscilan entre temperatura ambiente y 80°C, proporcionando un compuesto intermedio según la fórmula (XXIII). Se hace reaccionar un aldehído de fórmula (XXIV) con terc-butilamina (XXV) en un disolvente aprótico tal como tolueno, agitando y calentando a temperatura de reflujo con eliminación de agua usando un dispositivo convencional, tal como un separador de agua Dean-Stark, proporcionando una imina de fórmula (XXVI). Puede lograrse la C-alkilación del compuesto intermedio según la fórmula (XXVI) con el compuesto intermedio según la fórmula (XXIII) en presencia de un derivado de alquil-litio, tal como n-butil-litio, en una atmósfera inerte y en un disolvente inerte seco, tal como tetrahidrofurano, a bajas temperaturas que oscilan entre -78°C y 0°C, proporcionando un compuesto intermedio según la fórmula (XXVII). Puede prepararse el compuesto intermedio según la fórmula (XXVIII) mediante reacción del compuesto intermedio según la fórmula (XXVII) con hidroxilamina, en presencia de una base tal como bicarbonato de sodio, en un disolvente tal como un alcohol de alquilo inferior como etanol, generalmente a temperatura ambiente. Finalmente, puede lograrse la oxidación del derivado de oxima de fórmula (XXVIII) para dar su óxido de nitrilo y posterior cicloadición *in situ* para dar un compuesto intermedio según la fórmula (XXIX), mediante técnicas convencionales similares tales como las descritas anteriormente para el compuesto intermedio según la fórmula (XIX) para dar compuestos intermedios según la fórmula (XX).

Esquema 3

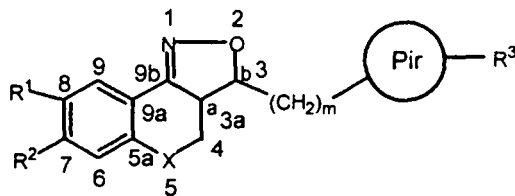


Resulta evidente que las etapas de reacción dadas a conocer anteriormente pueden adaptarse a los productos de reacción específicos. Pueden llevarse a cabo las etapas de reacción en cualquier manera conocida por el experto en la técnica, incluyendo reacciones en disolución o en fase sólida, estando durante la última los productos de reacción unidos a un material de resina y -en una etapa de escisión final- liberándose del material de resina. Los ejemplos de tales realizaciones y adaptaciones se han dado a conocer a modo de los ejemplos a continuación en esta solicitud.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin estar limitada a los mismos.

## Parte experimental

El sistema de numeración del anillo de carbono para los compuestos según la fórmula (I) usada en esta solicitud es tal como sigue:



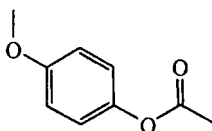
No se determinó experimentalmente la configuración estereoquímica absoluta del/de los átomo(s) de carbono estereogénico(s) de algunos compuestos. En esos casos, la forma estereoquímicamente isomérica que se aisló en primer lugar se designa como “A” y la segunda como “B”, sin referencia adicional a la configuración estereoquímica real. Sin embargo, dichas formas isoméricas “A” y “B” pueden caracterizarse de manera inequívoca por un experto en la técnica, usando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos-X. Los centros estereogénicos a y b en los compuestos según la fórmula (I) tienen respectivamente los números de anillo 3a y 3.

A continuación en el presente documento, se define “DMF” como *N,N*-dimetilformamida, se define “DIPE” como diisopropil éter, se define “THF” como tetrahidrofurano.

### A. Preparación de los compuestos intermedios

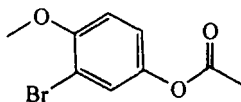
#### Ejemplo A.1

##### Preparación del compuesto intermedio 1



A una disolución de 4-metoxifenol (0,24 mol) y Et<sub>3</sub>N en CHCl<sub>3</sub> (1000 ml) se añadió gota a gota cloruro de acetilo (0,29 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas y entonces se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento 49,6 g de compuesto intermedio 1 usado en la siguiente etapa sin purificación adicional (cuantitativo).

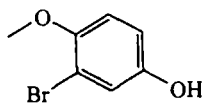
##### Preparación del compuesto intermedio 2



Se añadió *N*-bromosuccinimida (0,24 mol) a una disolución de compuesto intermedio 1 (0,24 mol) en CH<sub>3</sub>CN (1000 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas y entonces se añadió más *N*-bromosuccinimida (0,24 mol). Tras 24 horas de agitación se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre H<sub>2</sub>O y dietiléter. Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento 72 g de compuesto intermedio 2 usado en la siguiente etapa sin purificación adicional (cuantitativo).

*Preparación del compuesto intermedio 3*

5



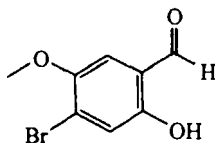
10

Se añadió una disolución de KOH (0,26 mol) en H<sub>2</sub>O (130 ml) a una disolución de compuesto intermedio 2 (0,24 mol) en MeOH (920 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos y entonces se añadió más H<sub>2</sub>O (250 ml). Se acidificó la mezcla mediante adición de disolución acuosa de HCl 2 M y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento 44 g de compuesto intermedio 3 usado en la siguiente etapa sin purificación adicional (90%).

15

*Preparación del compuesto intermedio 4*

20



25

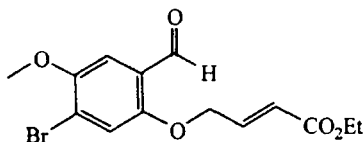
30

Se calentó a reflujo una mezcla en MeOH (88 ml) de magnesio (0,13 mol) y una disolución de Mg(OMe)<sub>2</sub> en MeOH al 8% (2,64 ml) hasta la total disolución de magnesio y cesó el desprendimiento de hidrógeno. Entonces se añadieron el compuesto intermedio 3 (0,22 mol) y tolueno (400 ml) y se evaporó la mezcla azeotrópica de MeOH y tolueno a 507 mbar de presión hasta que la temperatura de la mezcla de reacción se elevó hasta 75°C. En este momento se añadió paraformaldehído (0,65 mol) a la mezcla durante 1 hora a 75°C, con eliminación concurrente de materiales volátiles mediante evaporación a 507 mbar de presión, se añadió tolueno adicional (100 ml) para mantener la fluidez de la suspensión resultante. Se continuó la agitación a 75°C y 374 mbar de presión durante 3 horas tras lo cual se añadió ácido sulfúrico al 10% a la mezcla. Se agitó la mezcla durante 30 minutos y entonces se separó la fase orgánica y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Rendimiento 20,86 g (42%).

35

*Preparación del compuesto intermedio 5*

40



45

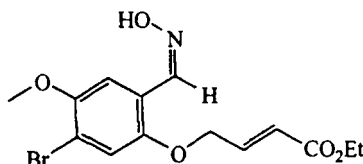
50

A una disolución de compuesto intermedio 4 (0,09 mol) en DMF (110 ml), a 0°C, se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,18 mol) y 4-bromocrotonato de etilo (0,14 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas y entonces se repartió entre H<sub>2</sub>O y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente heptano/AcOEt 80/20). Rendimiento 9,30 g (30%).

55

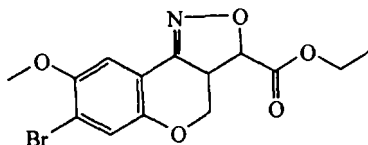
*Preparación del compuesto intermedio 6*

60

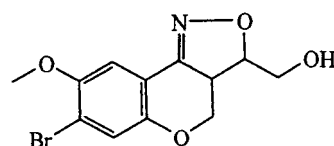


65

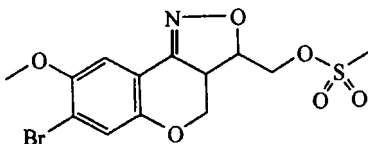
A una mezcla de compuesto intermedio 5 (0,032 mol) y AcONa (0,048 mol) en EtOH (100 ml), a 0°C, se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,039 mol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 3 horas y entonces se repartió entre H<sub>2</sub>O y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento 11,3 g de compuesto intermedio 6 usado en la siguiente etapa sin purificación adicional (98%).

*Preparación de compuesto intermedio 7*

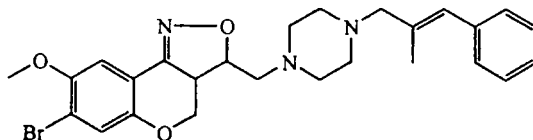
Se añadió gota a gota una disolución acuosa de NaClO (88 ml) al 4%, a 0°C, a una disolución de compuesto intermedio 6 (0,026 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y entonces, tras enfriar hasta 0°C, se añadió gota a gota Et<sub>3</sub>N (0,039 mol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 horas adicionales y entonces se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente heptano/AcOEt 80/20, 70/30 y 60/40). Rendimiento 8,43 g (91%).

*Preparación del compuesto intermedio 8*

Se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,059 mol) en porciones a una disolución de compuesto intermedio 7 (0,024 mol) en una mezcla de THF (180 ml) y H<sub>2</sub>O (18 ml), enfriada previamente a 0°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas y entonces se añadió una disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl al 10%. Se extrajo la mezcla resultante con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento 7,85 g de compuesto intermedio 8 usado en la siguiente etapa sin purificación adicional (cuantitativo).

*Preparación del compuesto intermedio 9*

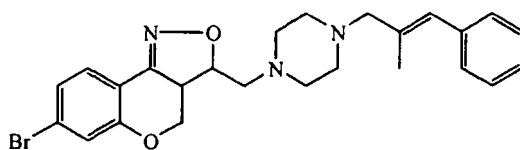
A una disolución de compuesto intermedio 8 (0,024 mol) y Et<sub>3</sub>N (0,036 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (105 ml), a 0°C, se añadió cloruro de mesilo (0,026 mol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 horas y entonces se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento 9,6 g de compuesto intermedio 9 usado en la siguiente etapa sin purificación adicional (cuantitativo).

*Preparación del compuesto intermedio 10*

Una mezcla de compuesto intermedio 9 (0,0076 mol), 4-phenyl-1-piperidine (0,012 mol), KI (0,0076 mol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,0076 mol) en metil isobutil cetona (35 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 24 horas. Entonces, se repartió la mezcla entre H<sub>2</sub>O y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 99/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron y precipitó el residuo en DIPE. Rendimiento 2,2 g (56%).

## Ejemplo A.2

## Preparación del compuesto intermedio 11

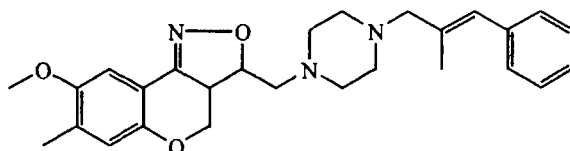


Se preparó el compuesto intermedio 11 de una forma equivalente al compuesto intermedio 10 (según A.1.).

## B. Preparación de los compuestos finales

## Ejemplo B.1

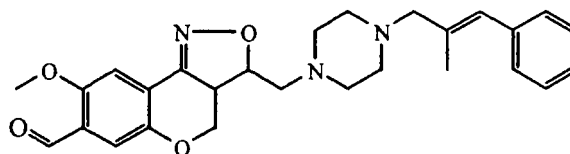
## Preparación del compuesto final 2



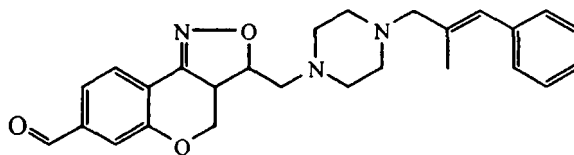
A una disolución de compuesto intermedio 10 (0,00039 mol) en THF (5 ml), a -78°C bajo N<sub>2</sub>, se añadió gota a gota una disolución de n-butil-litio en hexano 2,5 M (0,00043 mol). Se agitó la mezcla a -78°C durante 1 hora y entonces se añadió yoduro de metilo (0,0019 mol). Se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 1 hora adicional y entonces se añadió una disolución acuosa de HCl al 5%. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) los extractos orgánicos combinados, se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2). Se recogieron las fracciones que contenían producto y se evaporaron y se purificó de nuevo el residuo mediante HPLC de fase inversa (eluyente CH<sub>3</sub>CN/disolución acuosa de AcONH<sub>4</sub> al 0,05% 75/25). Se recogieron las fracciones deseadas, se evaporó el CH<sub>3</sub>CN y se extrajo la suspensión acuosa resultante con AcOEt. Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,047 g de compuesto 2 (27%).

## Ejemplo B.2

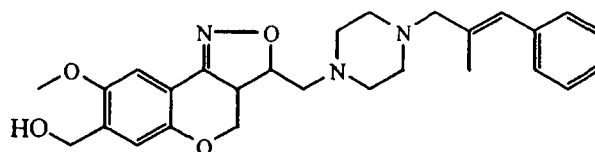
## Preparación del compuesto final 3



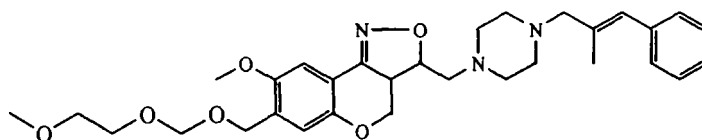
A una disolución de compuesto intermedio 10 (0,00039 mol) en THF (5 ml), a -78°C bajo N<sub>2</sub>, se añadió gota a gota una disolución de n-butil-litio en hexano 2,5 M (0,00043 mol). Se agitó la mezcla a -78°C durante 15 minutos y entonces se añadió DMF anhidro (0,0078 mol). Se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 45 minutos adicionales y entonces se añadió una disolución acuosa de HCl al 10%. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) los extractos orgánicos combinados, se filtraron y se evaporó el disolvente. Se usó el residuo en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 0,0172 g de compuesto 3 (95%).

*Preparación del compuesto final 19*

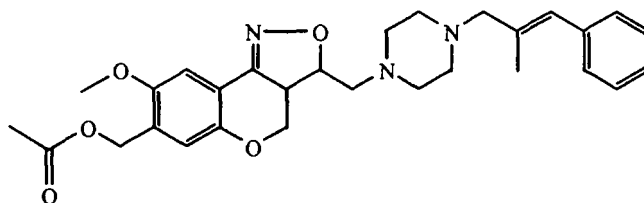
Se preparó el compuesto 19 de la misma manera que el compuesto 3, partiendo del compuesto intermedio 11.

*Preparación del compuesto final 4*

Se añadió  $\text{NaBH}_4$  (0,00053 mol) en porciones a una disolución de compuesto final 3 (0,00021 mol) en THF (10 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (1 ml), a  $0^\circ\text{C}$ . Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas y entonces se añadió una disolución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  al 10%. Se extrajo la mezcla resultante con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) la fase orgánica, se filtró y evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía Sep-Pak Silica Cartridge (eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  99/1 y 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se convirtió el residuo en su sal de ácido clorhídrico en IPA. Se filtró la sal, se trituroó en DIPE, entonces se secó. Rendimiento: 0,031 g.

*Preparación del compuesto final 6*

Se añadió gota a gota una disolución de compuesto final 4 (0,00026 mol) en THF (5 ml) a una suspensión de  $\text{NaH}$  (0,00052 mol) en THF (10 ml) enfriada hasta  $0^\circ\text{C}$ . Se agitó la mezcla resultante a  $0^\circ\text{C}$  durante 20 minutos y entonces se añadieron IK (0,00040 mol) y cloruro de 2-metoxietoximetilo (0,00040 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y entonces se añadió una disolución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  al 10% y se extrajo esta mezcla con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica separada se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  99/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Se convirtió el residuo en su sal de ácido etanodioico en EtOH. Se filtró la sal, se trituroó en DIPE, entonces se secó. Rendimiento: 0,033 g (19%).

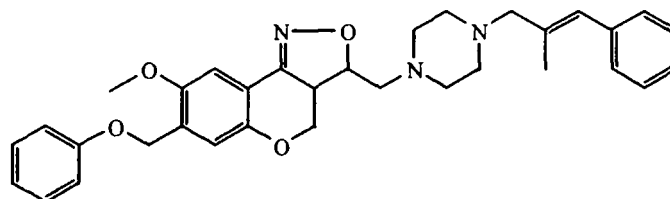
*Ejemplo B.3**Preparación del compuesto final 7*

## ES 2 290 537 T3

Se agitó durante la noche una mezcla de compuesto final 4 (0,00025 mol), anhídrido acético (7 ml) y piridina (5 ml), a temperatura ambiente. Se evaporaron las sustancias volátiles a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía Sep-Pak Silica Cartridge (eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  99/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Se convirtió el residuo en su sal de ácido etanodioico en EtOH. Se filtró la sal, se trituró en DIPE, entonces se secó. Rendimiento: 0,054 g (24%).

### Ejemplo B.4

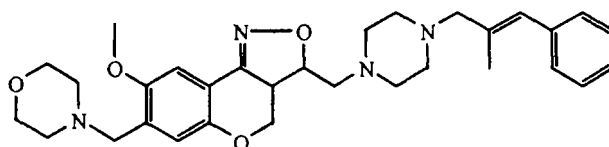
#### Preparación del compuesto final 8



A una mezcla de compuesto final 4 (0,00036 mol) y fenol (0,00040 mol) en THF (5 ml), en un tubo sellado a temperatura ambiente bajo  $\text{N}_2$ , se añadieron trifetilfosfina soportada en polímero (0,00072 mol) y azodicarboxilato de dietilo (0,00045 mol). Se agitó la mezcla resultante a  $50^\circ\text{C}$  durante la noche y entonces se filtró la mezcla a través de una almohadilla de celite. Se extrajo el filtrado con  $\text{H}_2\text{O}$  y se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía Sep-Pak Silica Cartridge (eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  99/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,041 g (33%).

### Ejemplo B.5

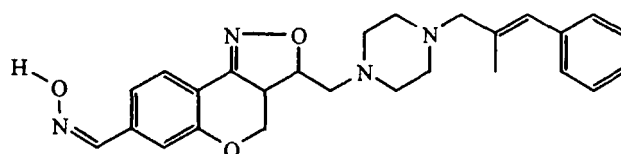
#### Preparación del compuesto final 10



Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,00058 mol) en porciones a una mezcla de compuesto final 3 (0,00039 mol) y morfolina (0,00043 mol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) a  $-10^\circ\text{C}$ . Se dejó templar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y entonces se agitó durante la noche. Entonces, se añadió una disolución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  al 10% y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía Sep-Pak cartridge sobre gel de sílice (eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  98/2). Se recogieron las fracciones que contenían producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,074 g (19%).

### Ejemplo B.6

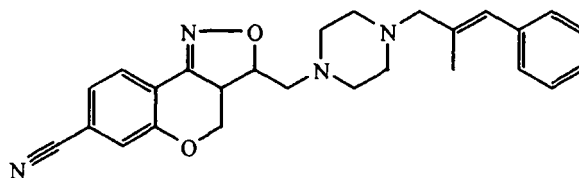
#### Preparación del compuesto final 11



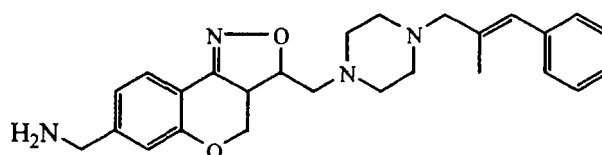
Se añadió clorhidrato de hidroxilamina a una disolución de compuesto final 19 (0,00042 mol) en piridina (5 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y entonces se repartió entre  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se separó la fase orgánica, se extrajo con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Rendimiento: 0,099 g (53%).



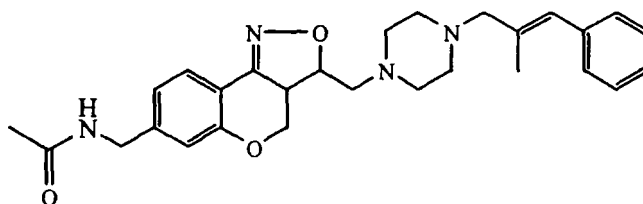
## Ejemplo B.7

*Preparación del compuesto final 13*

A una disolución de compuesto final 11 (0,00061 mol) y  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$  en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 ml), a temperatura ambiente, se añadieron tamices moleculares de 4 Å. Se agitó la mezcla a reflujo durante 15 minutos y entonces se filtró a través de una almohadilla de celite. Se concentró el filtrado hasta sequedad y se trituro el residuo en  $\text{CH}_3\text{CN}$  y se filtró el sólido y se secó. Rendimiento: 0,259 g (99%).

*Preparación del compuesto final 14*

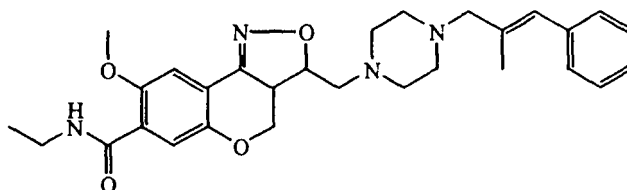
Se añadió gota a gota una disolución 1 M de  $\text{LiAlH}_4$  en THF (0,00043 mol) a una disolución de compuesto final 13 (0,00029 mol) en THF anhidro (5 ml) a  $-20^\circ\text{C}$ , bajo  $\text{N}_2$ . Se agitó la mezcla a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 horas y entonces se añadió una disolución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  al 10% y se extrajo la mezcla resultante con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica separada se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía Sep-Pak Silica Cartridge (eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  98/2 y 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,025 g (20%).

*Preparación del compuesto final 15*

Se añadió anhídrido acético (2 ml) a una disolución de compuesto final 14 (0,00053 mol) en piridina (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas y entonces se evaporaron las sustancias volátiles hasta sequedad. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía Sep-Pak Silica Cartridge (eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  99/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Se convirtió el residuo en su sal de ácido etanodioico en EtOH. Se filtró la sal, se trituro en DIPE, entonces se secó. Rendimiento: 0,014 g (48%).

## Ejemplo B.8

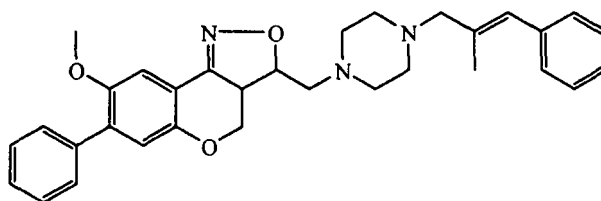
## Preparación del compuesto final 16



A una disolución de compuesto intermedio 10 (0,00029 mol) en 5 ml de THF, a  $-78^{\circ}\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$ , se añadió gota a gota una disolución 2,5 M de n-butil litio (0,00032 mol). Se agitó la mezcla a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora y entonces se añadió isocianato de etilo (0,0012 mol). Se dejó calentar la mezcla resultante hasta  $0^{\circ}\text{C}$  y entonces se agitó durante 2 horas. Entonces se añadió una disolución acuosa de HCl al 10%. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía Sep-Pak Silica Cartridge (eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{MeOH}/\text{NH}_3)$  99/1, 98/2 y 97/3). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron. Se precipitó el residuo en  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DIPE}$  y entonces se filtró y se secó. Rendimiento: 0,015 g (10%).

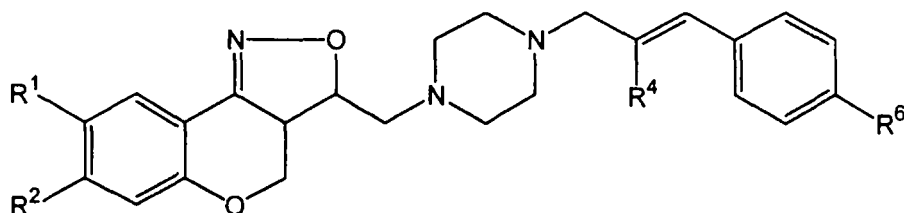
## Ejemplo B.9

## Preparación del compuesto 17 de la técnica anterior

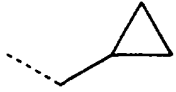
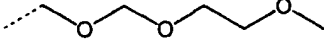
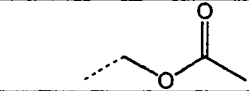
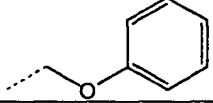
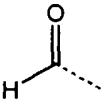
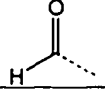
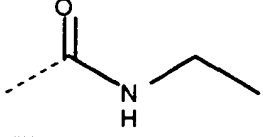
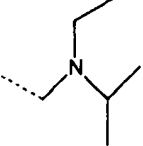
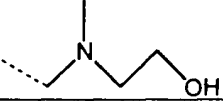
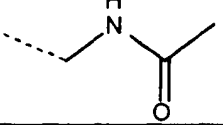
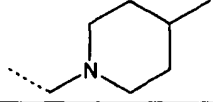
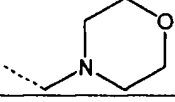
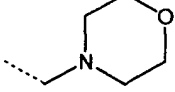


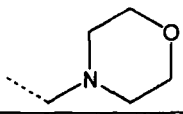
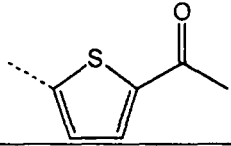
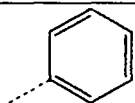
Se agitó a reflujo bajo  $\text{N}_2$  durante 16 horas una mezcla de compuesto intermedio 10 (0,00029 mol), ácido fenilbórico (0,00032 mol) y  $\text{PPh}_3$  (cat) en una mezcla de tolueno (5 ml), EtOH (1 ml) y disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  1 M (1 ml). Entonces se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con AcOEt. Se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) los extractos orgánicos combinados y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía Sep-Pak Silica Cartridge (eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99/1 y 98/2). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron y se cristalizó el residuo en  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DIPE}$ , se filtró y se secó. Rendimiento: 0,048 g (32%).

TABLA 1



| Nº Co. | Nº Exp.   | -R <sup>1</sup>   | --R <sup>2</sup> | --R <sup>4</sup> | --R <sup>6</sup> | Datos físicos             |
|--------|-----------|-------------------|------------------|------------------|------------------|---------------------------|
| 1      | Esquema 1 | -CH <sub>3</sub>  | -H               | -H               | -H               | [3α(E),3αα]<br>p.f. 123,3 |
| 2      | B1        | -OCH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub> | -H               | [3α(E),3αα]               |

|    |    |                   |                                                                                     |                  |    |                                                                   |
|----|----|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----|-------------------------------------------------------------------|
| 23 | B5 | -OCH <sub>3</sub> |    | -CH <sub>3</sub> | -F | [3α(E),3αα]                                                       |
| 4  | B2 | -OCH <sub>3</sub> | -CH <sub>2</sub> OH                                                                 | -CH <sub>3</sub> | -H | [3α(E),3αα]<br>HCl (1:2)                                          |
| 5  | B2 | -H                | -CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                                   | -CH <sub>3</sub> | -H | [3α(E),3αα]<br>HCl (1:2)                                          |
| 6  | B2 | -OCH <sub>3</sub> |    | -CH <sub>3</sub> | -H | [3α(E),3αα]<br>C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (1:1) |
| 7  | B3 | -OCH <sub>3</sub> |    | -CH <sub>3</sub> | -H | [3α(E),3αα]                                                       |
| 8  | B4 | -OCH <sub>3</sub> |    | -CH <sub>3</sub> | -H | [3α(E),3αα]<br>C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (1:1) |
| 14 | B7 | -H                | -CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                                    | -CH <sub>3</sub> | -H | [3α(E),3αα]                                                       |
| 19 | B2 | -H                |    | -CH <sub>3</sub> | -H | [3α(E),3αα]                                                       |
| 3  | B2 | -OCH <sub>3</sub> |   | -CH <sub>3</sub> | -H | [3α(E),3αα]                                                       |
| 16 | B8 | -OCH <sub>3</sub> |  | -CH <sub>3</sub> | -H | [3α(E),3αα]                                                       |
| 24 | B5 | -OCH <sub>3</sub> |  | -CH <sub>3</sub> | -F | [3α(E),3αα]                                                       |
| 9  | B5 | -H                |  | -CH <sub>3</sub> | -H | [3α(E),3αα]<br>HCl (1:2)                                          |
| 15 | B7 | -H                |  | -CH <sub>3</sub> | -H | [3α(E),3αα]<br>C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (1:1) |
| 25 | B5 | -OCH <sub>3</sub> |  | -CH <sub>3</sub> | -F | [3α(E),3αα]                                                       |
| 10 | B5 | -OCH <sub>3</sub> |  | -CH <sub>3</sub> | -H | [3α(E),3αα]                                                       |
| 20 | B5 | -OCH <sub>3</sub> |  | -CH <sub>3</sub> | -H | A-[3α(E),3αα]                                                     |

|                                  |    |                   |                                                                                   |                  |    |              |
|----------------------------------|----|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------|----|--------------|
| 21                               | B5 | -OCH <sub>3</sub> |  | -CH <sub>3</sub> | -H | B-[3α(E),3α] |
| 11                               | B6 | -H                | -CN-OH                                                                            | -CH <sub>3</sub> | -H | [3α(E),3α]   |
| 12                               | B6 | -H                | -CN-OCH <sub>3</sub>                                                              | -CH <sub>3</sub> | -H | [3α(E),3α]   |
| 13                               | B7 | -H                | -CN                                                                               | -CH <sub>3</sub> | -H | [3α(E),3α]   |
| 18                               | B9 | -OCH <sub>3</sub> |  | -CH <sub>3</sub> | -H | [3α(E),3α]   |
| Compuesto de la técnica anterior |    |                   |                                                                                   |                  |    |              |
| 17                               | B9 | -OCH <sub>3</sub> |  | -CH <sub>3</sub> | -H | [3α(E),3α]   |

Para varios compuestos, se obtuvieron los puntos de fusión con un aparato para determinar el punto de fusión Büchi B-545. El medio de calefacción es un bloque de metal. Se observa visualmente la fusión de la muestra mediante una lente de aumento y un gran contraste de luz. Se miden los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de o bien 3 o bien 10 grados Celsius/minuto. Se resumen los resultados en la tabla 1b.

TABLA 1b  
Puntos de fusión

| Nº Co. | Punto de fusión (°C) | Observación visual                                                        |
|--------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 7      | no determinable      | espuma                                                                    |
| 9      | 228,6-252,1          | Se contrae a 228,6°C, cristales negros a 239,1°C, líquido negro a 252,1°C |
| 13     | 132,2-146,7          | Se contrae a 132,2°C, líquido pegajoso marrón claro a 146,7°C             |
| 18     | 150,1-171,8          | Se contrae a 150,1°C, líquido negro a 171,8°C                             |
| 20     | 66,5-89,8            | Se contrae a 66,5°C, líquido pegajoso marrón claro a 89,8°C               |
| 21     | 56,1-68,0            | Se contrae a 56,1°C, líquido pegajoso incoloro a 68,0°C                   |
| 24     | no determinable      | espuma                                                                    |
| 25     | no determinable      | espuma                                                                    |

### C. Ejemplos farmacológicos

#### Ejemplo C1

Experimento de unión para subtipos de receptor  $\alpha_2$ -adrenérgico y para transportador de 5-HT

#### General

Se evaluó la interacción de los compuestos según la fórmula (I) con receptores  $h\alpha_2$  y transportadores h5-HT en experimentos de unión de radioligandos *in vitro*. En general, se incubó una baja concentración de un radioligando con una alta afinidad de unión por un receptor o transportador particular con una muestra de una preparación de

tejido enriquecida en un transportador o receptor particular o con una preparación de células que expresan receptores humanos clonados en un medio tamponado. Durante la incubación, el radioligando se une al receptor o transportador. Cuando se alcanza el equilibrio de unión, se separa la radioactividad unida al receptor de la radioactividad no unida, y se cuenta la actividad unida al receptor o transportador. Se evalúa la interacción de los compuestos de prueba con el receptor en experimentos de unión por competición. Se añaden diversas concentraciones del compuesto de prueba a la mezcla de incubación que contiene la preparación de receptor o transportador y el radioligando. El compuesto de prueba en proporción a su afinidad de unión y su concentración inhibe la unión del radioligando. El radioligando usado para la unión de receptor  $h\alpha_{2A}$ ,  $h\alpha_{2B}$  y  $h\alpha_{2C}$  fue [ $^3H$ ]-rauwolscina y par el transportador de 5-HT fue [ $^3H$ ]paroxetina.

#### *Cultivo celular y preparación de membrana.*

Se cultivaron células CHO, transfectadas de manera estable con ADNc de receptor  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  o  $\alpha_{2C}$ -adrenérgico humano en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM)/mezcla de nutrientes de Ham F12 (razón 1:1) (Gibco, Gante, Bélgica) complementado con un 10% de suero de ternero fetal inactivado por calor (Life Technologies, Merelbeke, Bélgica) y antibióticos (penicilina G 100 U.I./ml, sulfato de estreptomicina 100  $\mu$ g/ml, ácido pirúvico 110  $\mu$ g/ml y L-glutamina 100  $\mu$ g/ml). Un día antes de la recogida, se indujeron las células con butirato de sodio 5 mM. Al 80-90% de confluencia, se rascaron las células en solución salina tamponada con fosfato sin  $Ca^{2+}$  ni  $Mg^{2+}$  y se recogieron mediante centrifugación a 1500 x g durante 10 min. Se homogeneizaron las células en Tris-HCl 50 mM usando un homogeneizador Ultraturax y se centrifugaron durante 10 min. a 23.500 x g. Se lavó el sedimento una vez mediante resuspensión y nueva homogeneización y el sedimento final se resuspendió en Tris-HCl, se dividió en alícuotas de 1 ml y se almacenó a -70°C.

#### *Experimento de unión para subtipos de receptor $\alpha_2$ -adrenérgico*

Se congelaron las membranas y se volvieron a homogeneizar en tampón de incubación (glicilglicina 25 mM, pH 8,0). En un volumen total de 500  $\mu$ l, se incubaron 2-10  $\mu$ g de proteína con [ $^3H$ ]rauwolscina (NET-722) (New England Nuclear, EE.UU.) (concentración final de 1 nM) con o sin competidor durante 60 min. a 25°C seguido por filtración rápida sobre un filtro GF/B usando un colector Filtermate 196 (Packard, Meriden, CT). Se aclararon los filtros extensamente con tampón de aclarado enfriado en hielo (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4). Se determinó la radioactividad unida al filtro mediante recuento de centelleo en un contador Topcount (Packard, Meriden, CT) y se expresaron los resultados como cuentas por minuto (cpm). Se determinó la unión no específica en presencia de oximatazolina 1  $\mu$ M para los receptores  $h\alpha_{2A}$  y  $h\alpha_{2B}$  y espiroxitrina 1  $\mu$ M para receptores  $h\alpha_{2C}$ .

#### *Experimento de unión para el transportador de 5-HT*

Se congelaron membranas de plaquetas humanas (Oceanix Biosciences Corporation, Hanover, MD, EE.UU.), se diluyeron en tampón (Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM y KCl 5 mM) y se homogeneizaron rápidamente (máx. 3 s) con un homogeneizador Ultraturax. En un volumen total de 250  $\mu$ l, se incubaron 50-100  $\mu$ g de proteína con [ $^3H$ ]paroxetina (NET-869) (New England Nuclear, EE.UU.) (concentración final de 0,5 nM) con o sin competidor durante 60 min. a 25°C. Se detuvo la incubación mediante filtración rápida de la mezcla de incubación sobre filtros GF/B, humectados previamente con polietilenamina al 0,1%, usando un colector Filtermate196 (Packard, Meriden, CT). Se aclararon los filtros extensamente con tampón enfriado en hielo y se determinó la radioactividad en los filtros en un contador de centelleo líquido Topcount (Packard, Meriden, CT). Se expresaron los datos como cpm. Se usó imipramina (a concentración final de 1  $\mu$ M) para determinar la unión no específica.

#### *Análisis de datos y resultados*

Se calcularon los datos de los ensayos en presencia de compuesto como un porcentaje de la unión total medida en ausencia del compuesto de prueba. Se generaron automáticamente curvas de inhibición, representando gráficamente el porcentaje de la unión total frente al valor logarítmico de la concentración del compuesto de prueba, y se ajustaron las curvas de inhibición sigmoidales usando regresión no lineal. Se derivaron los valores de  $pCI_{50}$  de los compuestos de prueba a partir de las curvas individuales.

Todos los compuestos según la fórmula (I) produjeron una inhibición al menos en el sitio de  $h\alpha_{2A}$  (pero a menudo también en los sitios de  $h\alpha_{2B}$  y  $h\alpha_{2C}$ ) y simultáneamente en el sitio del transportador de 5-HT superior al 50% ( $pCI_{50}$ ) a una concentración de prueba que oscila entre  $10^{-6}$  M y  $10^{-9}$  M de manera dependiente de la concentración. Se muestran los resultados en la tabla 2.

# ES 2 290 537 T3

TABLA 2

Valores de  $pCI_{50}$  para el sitio del receptor del transportador de  $h\alpha_{2A}$ ,  $h\alpha_{2B}$ ,  $h\alpha_{2C}$  y 5-HT.

| N° de com. | $pCI_{50}$     |                |                |       |
|------------|----------------|----------------|----------------|-------|
|            | $h\alpha_{2A}$ | $h\alpha_{2B}$ | $h\alpha_{2C}$ | h5HTT |
| 2          | 8,7            | -              | 8,8            | 7,7   |
| 5          | 8,5            | 8,6            | 9,1            | 6,8   |
| 1          | 8,4            | 8,0            | 7,8            | 7,4   |
| 4          | 8,4            | -              | 8,8            | 7,0   |
| 7          | 8,4            | -              | 8,9            | 7,9   |
| 6          | 8,1            | 8,6            | 9,1            | 7,5   |
| 8          | 7,6            | -              | 7,7            | 6,7   |
| 9          | 8,9            | 9,3            | 9,7            | 7,6   |
| 13         | 8,8            | -              | 9,3            | 6,9   |
| 16         | 8,5            | -              | 8,8            | 6,9   |
| 11         | 8,3            | -              | 8,8            | 8,3   |
| 15         | 8,3            | -              | 9,1            | 6,6   |
| 10         | 8,2            | 8,4            | 9,5            | 7,6   |
| 12         | 8,2            | -              | 8,4            | 7,0   |
| 18         | 7,8            | -              | 8,0            | 6,6   |
| 19         | 8,3            | -              | 9,1            | 6,6   |
| 20         | 6,4            | 7,7            | 7,3            | 7,7   |
| 21         | 7,8            | 8,2            | 8,5            | 8,0   |
| 23         | 7,8            | 8,1            | 8,2            | 7,9   |
| 24         | 7,4            | 7,9            | 8,3            | 8,4   |
| 25         | 8,2            | 8,6            | 9,1            | 7,5   |

## 5



20

R<sup>7</sup> se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo, Ar, Ar-alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo y mono y di (alquil)aminocarbonilo;

25

35

40

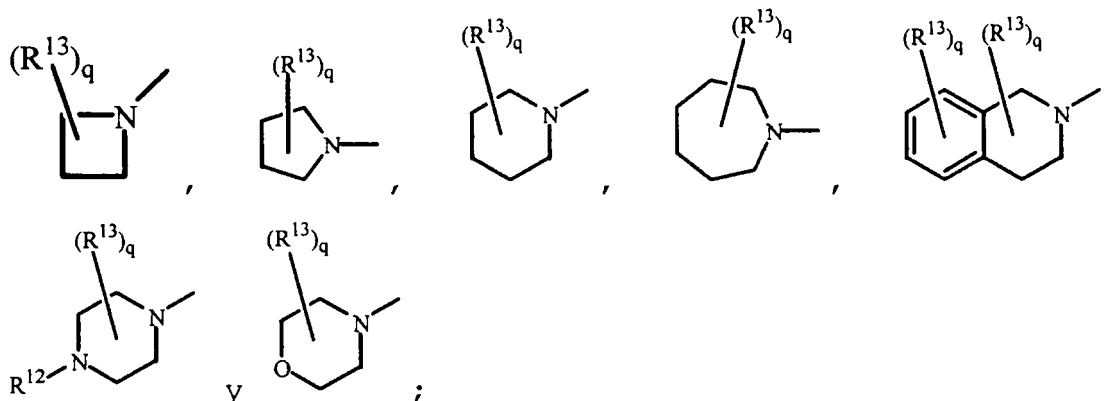
45 Het<sup>1</sup> es un radical heterocíclico monocíclico alifático seleccionado del grupo de pirrolidinilo, dioxolilo, imidazolidinilo, pirrazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, ditanilo, tiomorfolinilo, piperazinilo y tetrahidrofurilo;

50 Het<sup>3</sup> es un radical heterocíclico monocíclico aromático seleccionado del grupo de pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y triazinilo; o un radical heterocíclico bicíclico aromático seleccionado del grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo y benzotienilo;

55

60

$R^{10}$  y  $R^{11}$  pueden tomarse juntos y con el N pueden formar un radical monovalente seleccionado del grupo de



en el que:

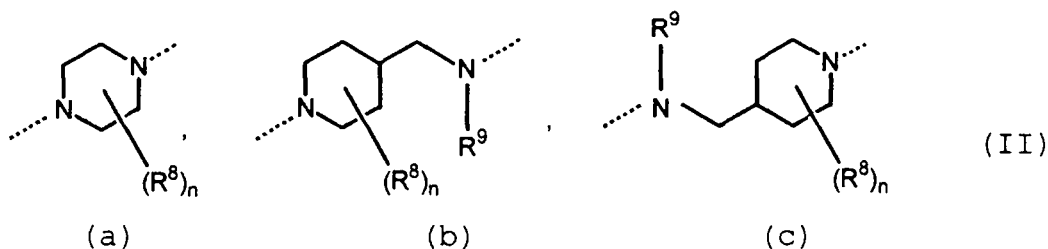
$R^{12}$  se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo, Ar, Ar-alquilo, Ar-alqueno, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquilcarbonilo y mono o di(alquil)aminocarbonilo; estando cada anillo sustituido opcionalmente con q radicales  $R^{13}$ , cada radical seleccionado independientemente entre sí del grupo de alquilo, oxo, Ar, Ar-alquilo, Ar-alqueno y alquiloxicarbonilo y siendo q un número entero que oscila desde 0 hasta 6; o

$R^1$  y  $R^2$  pueden tomarse juntos para formar un radical bivalente  $-R^1-R^2-$  seleccionado del grupo de  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH=CH-CH_2-$  y  $-CH=CH-CH=CH-$ ;

a y b son centros asimétricos;

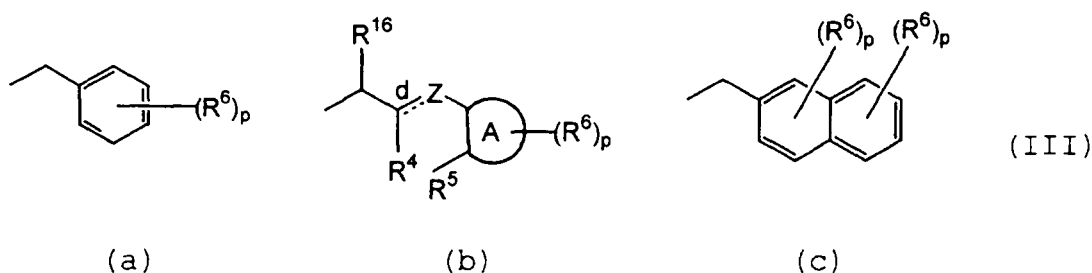
$(CH_2)_m$  es una cadena hidrocarbonada lineal de m átomos de carbono, siendo m un número entero que oscila desde 1 hasta 4;

Pir es un radical según una cualquiera de las fórmulas (IIa), (IIb) o (IIc)



sustituido opcionalmente con n radicales  $R^8$ , en los que: cada  $R^8$  independientemente entre sí, se selecciona del grupo de hidroxilo, amino, nitro, ciano, halógeno y alquilo; n es un número entero que oscila desde 0 hasta 5;  $R^9$  se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo y formilo;

$R^3$  es un radical según una cualquiera de las fórmulas (IIIa), (IIIb) o (IIIc)





en las que:

d es un enlace sencillo mientras que Z es un radical bivalente seleccionado del grupo de  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-$ ,  $-\text{C}(=\text{NOH})-$ ,  $-\text{CH}(\text{alquilo})-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})-$ ,  $-\text{NH}-$  y  $-\text{SH}-$ ; o d es un doble enlace mientras que Z es un radical trivalente de fórmula  $=\text{CH}-$  o  $=\text{C}(\text{alquilo})-$ ;

A es un anillo homocíclico o heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros, seleccionado del grupo de fenilo, piranilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, oxadiazolilo e isoxazolilo;

p es un número entero que oscila desde 0 hasta 6;

$\text{R}^4$  es alquilo;

$\text{R}^5$  se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo, Ar, bifenilo, halógeno y ciano; o

$\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  pueden tomarse juntos para formar un radical bivalente  $-\text{R}^4-\text{R}^5-$  seleccionado del grupo de  $-\text{CH}_2-$ ,  $=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $=\text{N}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{alquil})-$ ,  $-\text{N}(\text{alquil})\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{NHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{N}-$ ,  $-\text{N}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$  y  $-\text{OCH}_2-$ ;

cada  $\text{R}^6$  independientemente entre sí, se selecciona del grupo de hidroxilo, amino, nitro, ciano, halógeno, carboxilo, alquilo, Ar, alquiloxilo, Ar-oxilo, alquilcarboniloxilo, alquiloxycarbonilo, alquiltio, mono y di(alquil)amino, alquilcarbonilamino, mono y di(alquil)aminocarbonilo, mono y di(alquil)aminocarboniloxilo, mono y di(alquil)aminoalquiloxilo; o

dos radicales  $\text{R}^6$  vecinos pueden tomarse juntos para formar un radical bivalente  $-\text{R}^6-\text{R}^6-$  seleccionado del grupo de  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ;

$\text{R}^{16}$  se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo, Ar y Ar-alquilo;

alquilo representa un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono, sustituido opcionalmente con uno o más radicales halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, formilo o amino;

alquenilo representa un radical hidrocarbonado insaturado lineal o ramificado que tiene uno o más dobles enlaces, sustituido opcionalmente con uno o más radicales halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, formilo o amino; y

halógeno es flúor, cloro, bromo y yodo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque  $\text{X} = \text{O}$ ;  $m = 1$ ; Pir es un radical según la fórmula (IIa) en la que  $n = 0$ ;  $\text{R}^3$  es un radical según la fórmula (IIIb) en la que d es un doble enlace mientras que Z es un radical trivalente de fórmula  $=\text{CH}-$ , A es un anillo de fenilo,  $\text{R}^1$  es alquilo,  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^{16}$  son cada uno hidrógeno,  $\text{R}^6$  es hidrógeno o halógeno y  $p = 1$ .

3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado** porque al menos uno de  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  se selecciona del grupo de ciano sustituido opcionalmente con hidroxilo o alquiloxilo; alquilo; hidroxialquilo; aminoalquilo; alquiloxialquilo; alquiloxialquiloxialquiloxialquilo; alquilcarboniloxialquilo; Ar-oxialquilo; mono o di(alquil)aminoalquilo, los radicales alquilo sustituidos opcionalmente con hidroxilo; mono o di(alquilcarbonil)aminoalquilo; mono o di(alquil)aminocarbonilo; piperidinilalquilo; morfolinilalquilo; y tienilo sustituido opcionalmente con alquilcarbonilo.

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, con el siguiente nombre:

• 8-metoxi-7-metil-3-[4-(2-metil-3-fenil-alil)-piperazin-1-ilmetil]-3a,4-dihidro-3H-cromeno[4,3-c]isoxazol (compuesto 2);

• {8-metoxi-3-[4-(2-metil-3-fenil-alil)-piperazin-1-ilmetil]-3a,4-dihidro-3H-cromeno[4,3-c]isoxazol-7-il}-metanol (compuesto 4);

• 7-metoximetil-3-[4-(2-metil-3-fenil-alil)-piperazin-1-ilmetil]-3a,4-dihidro-3H-cromeno[4,3-c]isoxazol (compuesto 5);

• 8-metoxi-7-(2-metoxi-etoximetoximetil)-3-[4-(2-metil-3-fenil-alil)-piperazin-1-ilmetil]-3a,4-dihidro-3H-cromeno[4,3-c]isoxazol (compuesto 6);

## ES 2 290 537 T3

- éster 8-metoxi-3-[4-(2-metil-3-fenil-alil)-piperazin-1-ilmetil]-3a,4-dihidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*]isoxazol-7-il-metílico del ácido acético (compuesto 7);
  - 8-metoxi-3-[4-(2-metil-3-fenil-alil)-piperazin-1-ilmetil]-7-fenoximetil-3a,4-dihidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*]isoxazol (compuesto 8);
  - 2-(metil-{3-[4-(2-metil-3-fenil-alil)-piperazin-1-ilmetil]-3a,4-dihidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*]isoxazol-7-ilmetil}-amino)-etanol (compuesto 9);
  - 8-metoxi-3-[4-(2-metil-3-fenil-alil)-piperazin-1-ilmetil]-7-morfolin-4-ilmetil-3a,4-dihidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*]isoxazol (compuesto 10);
  - oxima de 3-[4-(2-metil-3-fenil-alil)-piperazin-1-ilmetil]-3a,4-dihidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*]isoxazol-7-carbaldehído (compuesto 11);
  - O-metil-oxima de 3-[4-(2-metil-3-fenil-alil)-piperazin-1-ilmetil]-3a,4-dihidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*]isoxazol-7-carbaldehído (compuesto 12);
  - 3-[4-(2-metil-3-fenil-alil)-piperazin-1-ilmetil]-3a,4-dihidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*]isoxazol-7-carbonitrilo (compuesto 13);
  - N-{3-[4-(2-metil-3-fenil-alil)-piperazin-1-ilmetil]-3a,4-dihidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*]isoxazol-7-ilmetil}-acetamida (compuesto 15);
  - etilamida del ácido 8-metoxi-3-[4-(2-metil-3-fenil-alil)-piperazin-1-ilmetil]-3a,4-dihidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*]isoxazol-7-carboxílico (compuesto 16);
  - 1-(5-{8-metoxi-3-[4-(2-metil-3-fenil-alil)-piperazin-1-ilmetil]-3a,4-dihidro-3*H*-cromeno[4,3-*c*]isoxazol-7-il}-tiofen-2-il)-etanona (compuesto 18).
5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso como una medicina.
6. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la depresión, ansiedad, trastornos del movimiento, psicosis, enfermedad de Parkinson y trastornos del peso corporal.
7. Composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
8. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 7, que comprende mezclar un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
9. Composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y uno o más de otros compuestos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos y fármacos contra la enfermedad de Parkinson.
10. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 9, para la fabricación de un medicamento para mejorar la eficacia y/o el inicio de acción en el tratamiento y/o la profilaxis de la depresión, ansiedad, trastornos del movimiento, psicosis, enfermedad de Parkinson y trastornos del peso corporal.
11. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la depresión, ansiedad, trastornos del movimiento, psicosis, enfermedad de Parkinson y trastornos del peso corporal, comprendiendo dicho tratamiento la administración simultánea o secuencial de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y uno o más de otros compuestos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos y fármacos contra la enfermedad de Parkinson.
12. Uso de uno o más compuestos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la depresión, ansiedad y trastornos del peso corporal, comprendiendo dicho tratamiento la administración simultánea o secuencial de uno o más compuestos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos y fármacos contra la enfermedad de Parkinson y un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
13. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 9, que comprende mezclar un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un compuesto seleccionado del grupo de antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos y fármacos contra la enfermedad de Parkinson y un vehículo farmacéuticamente aceptable.