



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 331 144**

51 Int. Cl.:  
**C07D 498/04** (2006.01)  
**A61K 31/424** (2006.01)  
**A61P 25/18** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05816247 .0**  
96 Fecha de presentación : **25.11.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1819713**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.08.2007**

54 Título: **Derivados de isoxazolina-indol con actividad antipsicótica y ansiolítica mejorada.**

30 Prioridad: **26.11.2004 EP 04106123**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**22.12.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**22.12.2009**

73 Titular/es: **Janssen Pharmaceutica N.V.**  
**Turnhoutseweg 30**  
**2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es: **Andrés-Gil, José I.;**  
**Bartolomé-Nebreda, José M.;**  
**Alcázar-Vaca, Manuel J.;**  
**García-Martín, M. y**  
**Megens, Antonius, A., H., P.**

74 Agente: **Justo Bailey, Mario de**

ES 2 331 144 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de isoxazolina-indol con actividad antipsicótica y ansiolítica mejorada.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de isoxazolina-indol con afinidad de fijación hacia los receptores de dopamina, en particular hacia los receptores D<sub>2</sub> y/o D<sub>3</sub>, con propiedades selectivas de inhibición de la reabsorción de serotonina (SSRI) y que exhiben afinidad para el receptor 5-HT<sub>1A</sub>, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de acuerdo con la invención, el uso de los mismos para la prevención y/o el tratamiento de una gama de trastornos psiquiátricos y neurológicos, en particular ciertos trastornos psicóticos, de modo más particular esquizofrenia y procesos para su producción.

**Antecedentes de la invención**

15 Dado que todos los antipsicóticos disponibles actualmente tienen en común antagonismo central para D<sub>2</sub>, el bloqueo de los receptores centrales de D<sub>2</sub> (o actividad neuroléptica) está considerado generalmente como requisito farmacológico previo para la actividad antipsicótica.

20 Los antipsicóticos disponibles actualmente son de hecho muy eficaces contra los síntomas positivos de la esquizofrenia (alucinaciones, agresión, excitación) pero no o en menor grado contra los síntomas afectivos, depresivos y negativos de la enfermedad (aunque en este aspecto se ha conseguido algún progreso con la introducción de los antagonistas de serotonina-dopamina tales como clozapina, risperidona, olanzapina, etc.). En la práctica común, los antidepressivos (predominantemente SSRIs) se co-administran a menudo como terapia de adición al tratamiento neuroléptico, v.g. la mayoría de los pacientes esquizofrénicos se tratan a la vez con antipsicóticos (antagonistas centrales de D<sub>2</sub>) y al mismo tiempo con antidepressivos, predominantemente inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (5-HT) (SSRIs) (véase, v.g. EP 830864 A1 por Eli Lilly). Los SSRIs son una clase bien conocida de antidepressivos y son útiles para el tratamiento de trastornos de pánico y fobia social.

30 Adicionalmente, estudios clínicos y farmacológicos han demostrado que los compuestos que exhiben antagonismo adicional para 5-HT<sub>1A</sub> exhiben también un comienzo de acción mejorado y son útiles en el tratamiento de una gama de trastornos afectivos tales como trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, depresión y agresión.

35 De acuerdo con ello, los agentes que actúan simultáneamente como antagonistas D<sub>2</sub> y/o D<sub>3</sub> de la dopamina, como SSRIs y como antagonistas de 5-HT<sub>1A</sub> pueden ser particularmente útiles para el tratamiento de diversos trastornos psiquiátricos y neurológicos, en particular ciertos trastornos psicóticos, de modo más particular esquizofrenia con actividad antipsicótica mejorada y con un efecto antidepressivo y/o ansiolítico mejorado.

40 **Antecedentes de la técnica anterior**

WO 99/55672 (American Home Products Corporation) describe derivados antipsicóticos de indol que tienen afinidad para el receptor D<sub>2</sub> y el receptor 5-HT<sub>1A</sub>. Los compuestos descritos en dicho documento difieren estructuralmente de los compuestos de acuerdo con la presente invención en la sustitución del resto piperazinilo.

45 WO 03/002552 (Lundbeck A/S) y WO 03/002556 (Lundbeck A/S) describen derivados antipsicóticos de indol que tienen afinidad para los receptores D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub> de dopamina y para el receptor 5-HT<sub>1A</sub>. Los compuestos descritos en dicho lugar difieren estructuralmente de los compuestos de acuerdo con la presente invención en el patrón de sustitución del resto piperazinilo, así como farmacológicamente en su selectividad para dopamina.

50 Compuestos que tienen únicamente potencia consignada de SSRI y 5-HT<sub>1A</sub> y que tienen un resto indolilo o semejante a indolilo (tal como un resto 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo) acoplado a un resto cíclico de amina tal como un resto piperazinilo o a un resto amino lineal, tal como un resto etilamina, han sido consignados en WO 99/55672 (American Home Products Corporation), WO 00/40580 (American Home Products Corporation), WO 00/40581 (American Home Products Corporation), WO 00/64898 (American Home Products Corporation), EP 1078928 A1 (Adir et Compagnie), EE.UU. 6.313.126 (American Home Products Corporation), WO 02/085911 (Wyeth), WO 02/40465 (Wyeth), WO 02/48105 (Wyeth) y WO 03/010169 (Wyeth). Ninguno de estos compuestos tiene actividad consignada para D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> de dopamina.

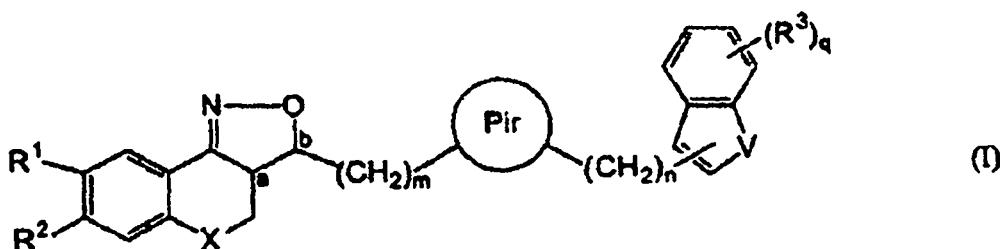
60 Compuestos que tienen actividad SSRI consignada y que exhiben también una actividad antagonista adicional de los adrenoceptores α<sub>2</sub>, comprendiendo también al mismo tiempo el resto isoxazolina son conocidos por WO 02/066484, WO 03/082878, WO 04/016621, WO 04/01848 y WO 04/018483, todos ellos de Janssen Pharmaceutica NV, y por J. Ignacio Andrés *et al.*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 2719-2725: Ninguno de estos compuestos tiene actividad consignada D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> y 5-HT<sub>1A</sub> de dopamina. Los compuestos descritos en dicho lugar difieren estructuralmente de los compuestos de acuerdo con la presente invención en el patrón de sustitución del resto isoxazolina.

**Descripción de la invención**

Es el objeto de la presente invención proporcionar la combinación citada particular de actividades terapéuticas en una sola molécula. Ello podría presentar importantes ventajas frente a la polifarmacia por reducción de las interacciones fármaco-fármaco, la carga metabólica, y la suma de efectos secundarios, por simplificación de los protocolos de tratamiento (reducción del número de píldoras), y, por ende, mejora de la aceptación por los pacientes. Adicionalmente, podría tener un alto potencial en el Trastorno Bipolar y/o el Trastorno de la Personalidad, dado que el antagonismo D<sub>2</sub> podría ser beneficioso en la fase maníaca y la actividad 5-HTT podría ser beneficiosa en la fase depresiva.

Es el objeto adicional de la presente invención proporcionar compuestos con afinidad de fijación frente a los receptores de dopamina, en particular frente a los receptores de dopamina D<sub>2</sub> y/o D<sub>3</sub>, que exhiben propiedades selectivas de inhibición de la reabsorción de serotonina, y que podrían exhibir también afinidad para el receptor 5-HT<sub>1A</sub>, en particular como antagonista.

Esta meta ha sido alcanzada por un nuevo derivado de isoxazolina-indol de acuerdo con la fórmula general (I)



una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, en donde:

X es CH<sub>2</sub>; NR<sup>4</sup>; S u O; en donde R<sup>4</sup> se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo, Ar, Ar-alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxycarbonilo y mono- y di(alquil)-aminocarbonilo;

V es S; O o NR<sup>5</sup>; en donde R<sup>5</sup> se selecciona del grupo de hidrógeno y alquilo; o R<sup>5</sup> es un enlace covalente entre el nitrógeno y el resto (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno, independientemente uno de otro, del grupo de hidrógeno; halo; hidroxilo; amino; alquilo; Ar; heteroarilo; ciano; nitro; mono- y di(alquil)amino; mono- y di(Ar)amino; mono- y di(heteroaril)amino; mono- y di(alquilcarbonil)-amino; mono- y di(Ar-carbonil)amino; mono- y di(heteroarilcarbonil)amino; mono- y di(heteroaril-alquil)amino; alquiloxi; alquilcarboniloxi; Ar-carboniloxi; heteroarilcarboniloxi; alquiloxialquiloxi; alquiloxialquiloxialquiloxi; alquilcarboniloxialquiloxi; alquiloxialquilcarboniloxialquiloxi y mono- y di(alquil)aminocarboniloxialquiloxi; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden formar juntos un radical bivalente de fórmula -OCH<sub>2</sub>O-; -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- y -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-;

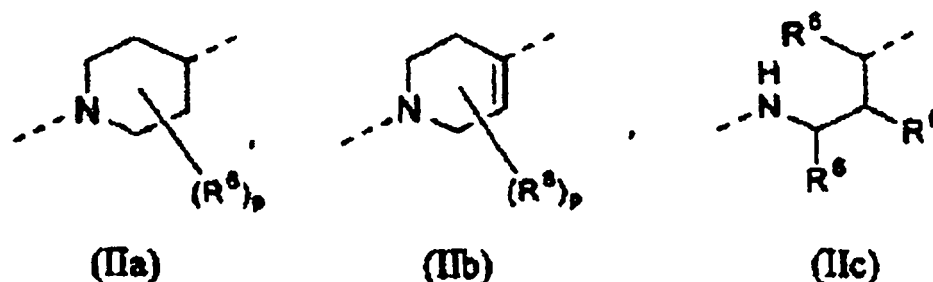
R<sup>3</sup> se selecciona del grupo de hidrógeno; hidroxilo; amino; nitro; ciano; halo; alquilo; alquiloxi; alquiloxialquiloxi; alquiloxialquiloxialquiloxi; Ar; mono- y di(alquil)aminocarbonilamino; mono- y di(Ar)amino-carbonilamino; mono- y di(alquiloxycarbonil-carbonil)amino; mono- y di(di(alquilcarbonil)amino); mono- y di(alquiloxoalquilcarbonil)amino y mono- y di(alquilsulfonil)amino;

q es un número entero igual a cero; 1 ó 2;

(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada lineal de m átomos de carbono, siendo m un número entero igual a 1, 2 ó 3;

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada lineal de n átomos de carbono, siendo n un número entero igual a 1, 2, 3 ó 4;

Pir es un radical bivalente de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas (IIa), (IIb) o (IIc), estando cada radical sustituido opcionalmente con p radicales R<sup>6</sup>, en donde:



cada R<sup>6</sup> se selecciona, independientemente unos de otros, del grupo de hidrógeno; hidroxilo; amino; nitro; ciano; halo y alquilo;

p es un número entero igual a cero; 1 ó 2;

Ar es fenilo o naftilo; estando cada radical sustituido opcionalmente con uno o más radicales halo, ciano, oxo, hidroxilo, alquilo, formilo, alquiloxi o amino;

heteroarilo representa un radical heterocíclico monocíclico seleccionado del grupo de azetidinio; pirrolidinilo; dióxolilo; imidazolidinilo; pirazolidinilo; piperidinilo; homopiperidinilo; dióxolilo; morfolinilo; ditianilo; tiomorfolinilo; piperazinilo; imidazolidinilo; tetrahidrofurano; 2H-pirrolilo; pirrolinilo, imidazolinilo; pirazolinilo; pirrolilo; imidazolilo; pirazolilo; triazolilo; furanilo; tienilo; oxazolilo; isoxazolilo; tiazolilo; tiadiazolilo; isotiazolilo; piridinilo; pirimidinilo; pirazinilo; piridazinilo y triazinilo; cada radical heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o más radicales seleccionados del grupo de alquilo, fenilo, fenilo sustituido con alquilo, bencilo, halo, ciano, oxo, hidroxilo, formilo, alquiloxi, alquilcarbonilo, tetrahidrofurilcarbonilo y amino; y

alquilo representa un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, estando sustituido opcionalmente cada radical hidrocarbonado con uno o más radicales halo, ciano, oxo, hidroxilo, formilo o amino.

La invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, en particular un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo.

La invención se refiere también al uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad sensible a la inhibición de los receptores D<sub>2</sub> y/o D<sub>3</sub> de dopamina.

La invención se refiere también al uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad sensible a la inhibición de la reabsorción de serotonina.

La invención se refiere también al uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad sensible a la inhibición de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>.

La invención se refiere también al uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad (sensible al efecto combinado de un antagonista D<sub>2</sub> de la dopamina, un SSRI y un antagonista 5-HT<sub>1A</sub>).

En particular, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de trastornos afectivos tales como trastorno de ansiedad general, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, depresión, fobia social y trastornos de la comida; y otros trastornos psiquiátricos tales como, pero sin carácter limitante, psicosis y trastornos neurológicos.

De modo más particular, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la esquizofrenia.

## ES 2 331 144 T3

De modo más particular, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento del Trastorno Bipolar y/o el Trastorno de la Personalidad.

5

### Descripción detallada de la invención

En una realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma de *N*-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, en donde X es O.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), un sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma de *N*-óxido del mismo, o una sal de amonio cuaternario del mismo, en donde uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metoxi, y preferiblemente R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos metoxi.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma de *N*-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, en donde el resto enlazador -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- es -CH<sub>2</sub>- y el resto enlazador -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- es un enlace covalente o -CH<sub>2</sub>-.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma de *N*-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, en donde Pir es un radical bivalente insustituido de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas (IIa) y (IIb), en donde R<sup>6</sup> es hidrógeno y p es 1, es decir que los radicales Pir preferidos están insustituidos.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma de *N*-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, en donde V es NR<sup>5</sup>, en donde R<sup>5</sup> se define como en la fórmula (I), R<sup>3</sup> se selecciona del grupo de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, amino, hidroxilo, metoxi y nitro y q es 1, es decir que la realización preferida se refiere a un resto indol sustituido con dichos radicales R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup>.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma de *N*-óxido del mismo, o una sal de amonio cuaternario del mismo, en donde heteroarilo se selecciona del grupo de pirrolidinilo y morfolinilo.

40

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), una sal farmacéuticamente aceptable de adición de ácido o base del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma de *N*-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, en donde:

45 X es O;

V es S; O o NR<sup>5</sup>; en donde R<sup>5</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo; o R<sup>5</sup> es un enlace covalente entre el nitrógeno y el resto (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>;

50 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno, independientemente uno de otro, del grupo de hidrógeno; mono- y di(alquilcarbonil)amino; mono- y di(pirrolidinil-alquil)amino; alquiloxi; alquiloxi-alquiloxi-alquiloxi; alquilcarboniloxialquiloxi; alquiloxi-alquil-carboniloxialquiloxi; mono- y di(alquil)amino-carboniloxialquiloxi y morfolinilo; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden formar juntos un radical bivalente de fórmula -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-;

55 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo de hidrógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, halo, alquilo; alquiloxi; alquiloxi-alquiloxi-alquiloxi; Ar; mono- y di(alquil)amino-carbonilamino; mono- y di(Ar)aminocarbonilamino; mono- y di(alquiloxiocarbonilcarbonil)amino; mono- y di(alquilcarbonil)amino; mono- y di(alquiloxi-alquil-carbonil)amino y mono- y di(alquilsulfonilamino);

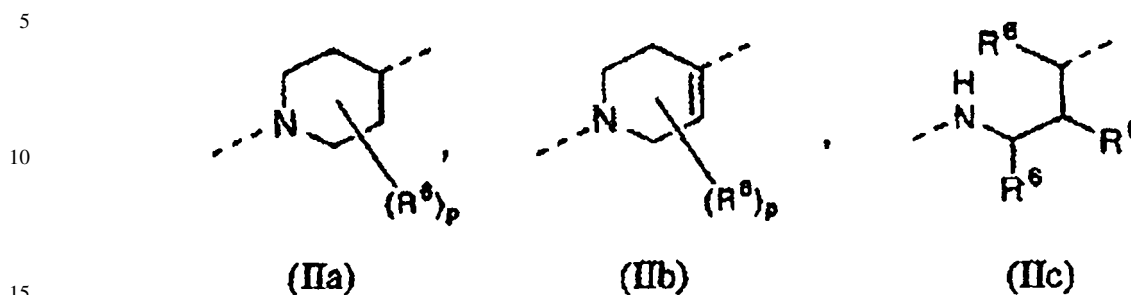
60 q es un número entero igual a cero o 1;

(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> es una cadena hidrocarbonada lineal de m átomos de carbono, siendo m un número entero igual a 1;

65 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada lineal de n átomos de carbono, siendo n un número entero igual a 1;

## ES 2 331 144 T3

Pir es un radical bivalente de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas (IIa), (IIb) o (IIc), estando cada radical sustituido opcionalmente con p radicales R<sup>6</sup>, en donde:



20 cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente uno de otro, del grupo de hidrógeno; hidroxilo; amino; nitro; ciano; halo y alquilo;

25 p es un número entero igual a cero; 1 ó 2;

Ar es fenilo; y

30 alquilo representa un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 2 átomos de carbono; estando cada radical sustituido opcionalmente con un radical hidroxilo.

35 En el marco de esta solicitud, alquilo se define como un radical hidrocarbonado saturado monovalente, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, hexilo; alquilo define adicionalmente un radical hidrocarbonado saturado monovalente cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. La definición de alquilo comprende también un radical alquilo que está sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales fenilo, halo, ciano, oxo, hidroxilo, formilo y amino, por ejemplo hidroxialquilo, en particular hidroximetilo e hidroxietilo y polihaloalquilo, en particular difluorometilo y trifluorometilo.

En el marco de esta solicitud, halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo.

40 En el marco de esta solicitud, con "compuestos de acuerdo con la invención" se entiende un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo.

45 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se definen de modo que comprenden las formas de sal de adición de ácido terapéuticamente activas y no tóxicas que son capaces de formar los compuestos de acuerdo con la fórmula (I). Dichas sales pueden obtenerse por tratamiento de la forma de base de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) con ácidos apropiados, por ejemplo ácidos inorgánicos, por ejemplo hidrácidos halogenados, 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 succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico y ácido pamoico.

50 Inversamente, dichas formas de sales de adición de ácido pueden convertirse en la forma de base libre por tratamiento con una base apropiada.

55 Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) que contienen protones ácidos pueden convertirse también en sus formas de sal de adición de metales o aminas terapéuticamente activas y no tóxicas (sales de adición de base) por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas apropiadas de sales de bases comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metal alcalino y alcalinotérreo, en particular sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, sales con bases orgánicas, v.g. las sales de benzatrina, N-metil-D-glucamina, hibramina, y sales con aminoácidos, por ejemplo arginina y lisina.

60 Inversamente, dichas formas de sal pueden convertirse en las formas libres por tratamiento con un ácido apropiado.

65 Las sales de amonio cuaternario de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) definen compuestos de este tipo que pueden formarse por una reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de acuerdo con la fórmula

(I) y un agente cuaternizante apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituido, en particular yoduro de metilo y yoduro de bencilo. Pueden utilizarse también otras sustancias reaccionantes con grupos lábiles satisfactorios, tales como, por ejemplo, trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo y p-toluenosulfonatos de alquilo. Una sal de amonio cuaternario tiene un nitrógeno cargado positivamente. Contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen los iones cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato.

El término sal de adición, como se utiliza en el marco de esta solicitud, comprende también los solvatos que son capaces de formar los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) así como las sales de los mismos. Solvatos de este tipo son, por ejemplo hidratos y alcoholatos.

Debe entenderse que las formas de *N*-óxido de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) entienda que comprenden aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados para formar el denominado *N*-óxido, particularmente aquellos *N*-óxidos en los cuales uno o más nitrógenos terciarios (v.g. del radical piperazinilo o piperidinilo) están oxidados en *N*. Tales *N*-óxidos pueden ser obtenidos fácilmente por una persona experta sin habilidad de inventiva alguna y son alternativas obvias para los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), dado que estos compuestos son metabolitos, que se forman por oxidación en el cuerpo humano después de su ingestión. Como es de general conocimiento, la oxidación es normalmente el primer paso implicado en el metabolismo de los fármacos (Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 1977, páginas 70-75). Como es sabido también generalmente, la forma de metabolito de un compuesto puede administrarse también a un humano en lugar del compuesto *per se*, con efectos muy similares.

Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en las formas de *N*-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de oxidación en *N* puede llevarse a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, v.g. peróxido de sodio, peróxido de potasio; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxílico o ácido bencenocarboxílico sustituido con halógeno, v.g. ácido 3-clorobencenocarboxílico, y ácidos peroxoalcanoicos, v.g. ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, v.g. hidroperóxido de *tert*-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcanoles inferiores, v.g. etanol y análogos, hidrocarburos, v.g. tolueno, cetonas, v.g. 2-butanona, hidrocarburos halogenados, v.g. diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

El término "formas estereoquímicamente isómeras", tal como se utiliza anteriormente en esta memoria, define todas las formas isómeras posibles que pueden poseer los compuestos de fórmula (I). A no ser que se mencione o indique otra cosa, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas isómeras estereoquímicamente posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereoisómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. De modo más particular, los centros estereo-génicos pueden tener la configuración *R* o *S*; los sustituyentes en los radicales cíclicos bivalentes (parcialmente) saturados pueden tener la configuración *cis* o *trans*. Los compuestos que contienen enlaces dobles pueden tener una estereoquímica *E* o *Z* en dicho enlace doble. Obviamente, las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (I) deben considerarse abarcadas dentro del alcance de esta invención.

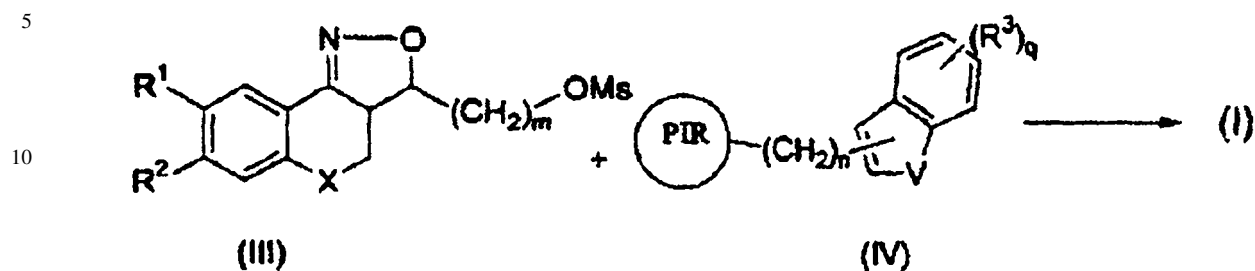
Siguiendo las convenciones de nomenclatura CAS, cuando dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida están presentes en una molécula, se asigna un descriptor *R* o *S* (basado en la regla de secuencias de Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral de número más bajo, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica utilizando descriptores relativos [*R*\*,*R*\*] o [*R*\*,*S*\*], donde *R*\* se especifica siempre como el centro de referencia y [*R*\*,*R*\*] indica centros con la misma quiralidad y [*R*\*,*S*\*] indica centros de quiralidad diferente. Por ejemplo, si el centro quiral con número más bajo en la molécula tiene una configuración *S* y el segundo centro es *R*, el estereodescriptor se especificaría como *S*-[*R*\*,*S*\*]. Si se utilizan " $\alpha$ " y " $\beta$ ": la posición del sustituyente de prioridad máxima en el átomo de carbono asimétrico del sistema de anillos que tiene el número de anillo más bajo, se encuentra siempre arbitrariamente en la posición " $\alpha$ " del plano medio determinado por el sistema de anillos. La posición del sustituyente de prioridad máxima en el otro átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos (átomo de hidrógeno en los compuestos de acuerdo con la fórmula (I)) con relación a la posición del sustituyente de prioridad máxima en el átomo de referencia se denomina " $\alpha$ ", si se encuentra en el mismo lado del plano medio determinado por el sistema de anillos, o " $\beta$ ", si la misma se encuentra en el otro lado del plano medio determinado por el sistema de anillos.

#### Preparación

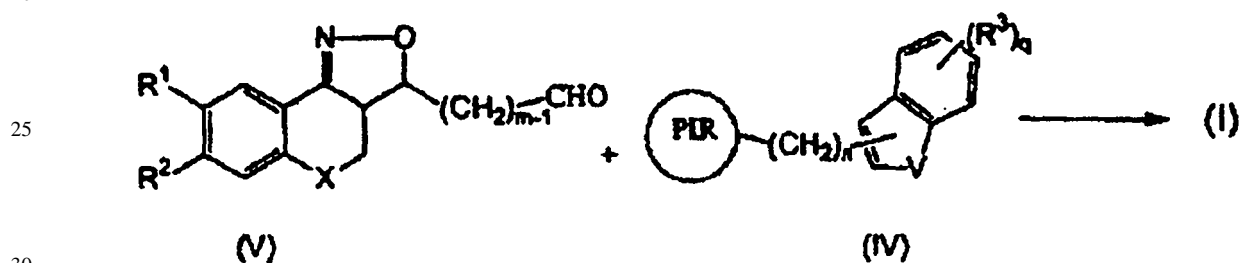
Los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse generalmente por una sucesión de pasos, cada uno de los cuales es conocido por las personas expertas.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse generalmente por alquilación de un mesilato intermedio de fórmula (III) con un compuesto intermedio de fórmula (IV). La reacción puede efectuarse en un disolvente inerte en la reacción tal como, por ejemplo, metil-isobutilcetona (MIK), en presencia de un catalizador, tal como por ejemplo yoduro de potasio, y opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de sodio o carbonato de potasio. La agitación puede aumentar la velocidad de la reacción. La reacción puede llevarse a

cabo convenientemente a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción y, si se desea, la reacción puede llevarse a cabo en un autoclave a una presión incrementada.



Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse también por aminación reductora de un aldehído intermedio de fórmula (V) siguiendo procedimientos de aminación reductora conocidos en la técnica con un compuesto intermedio de fórmula (IV):



Dicha aminación reductora puede efectuarse en un disolvente inerte en la reacción tal como, por ejemplo, una mezcla de THF y ácido acético, y en presencia de un agente reductor tal como, por ejemplo, un borohidruro, v.g. borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o triacetoxi-borohidruro. Puede ser también conveniente utilizar hidrógeno como agente reductor en combinación con un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal, rodio sobre carbono o platino sobre carbón vegetal. En el caso de que se utilice hidrógeno como agente reductor, puede ser ventajoso añadir un agente deshidratante a la mezcla de reacción tal como, por ejemplo, *tert*-butóxido de aluminio. Con objeto de prevenir la hidrogenación ulterior indeseable de ciertos grupos funcionales en las sustancias reaccionantes y los productos de reacción, puede ser también ventajoso añadir un veneno apropiado en el catalizador a la mezcla de reacción, v.g., tiofeno o quinolina-azufre. Para aumentar la velocidad de la reacción, la temperatura puede elevarse dentro de un intervalo comprendido entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, y opcionalmente puede aumentarse la presión del hidrógeno gaseoso.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse adicionalmente por conversión de los compuestos de fórmula (I) unos en otros de acuerdo con reacciones de transformación de grupos conocidas en la técnica, y adicionalmente, si se desea, por conversión de los compuestos de fórmula (I) en una sal de adición de ácido no tóxica y terapéuticamente activa por tratamiento con un ácido, o en una sal de adición de base no tóxica y terapéuticamente activa por tratamiento con una base, o inversamente, por conversión de la forma de sal de adición de ácido en la base libre por tratamiento con álcali, o conversión de la sal de adición de base en el ácido libre por tratamiento con un ácido; y, si se desea, por preparación de formas estereoquímicamente isómeras, *N*-óxidos de las mismas, y sales de amonio cuaternario de las mismas. Ejemplos de dicha conversión se han dado en la sección experimental.

Los materiales de partida y algunos de los compuestos intermedios son compuestos conocidos y están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos de reacción convencionales conocidos generalmente en la técnica. En particular, la preparación de los restos isoxazolina se describe entre otros lugares en WO 02/066484, WO 03/082878, WO 04/016621, WO 04/018482 y WO 04/018483, todos ellos de Janssen Pharmaceutica NV. En particular, los derivados tetrahidropiridil- y piperidinil-indol se prepararon como se ha descrito previamente en EP 705600.

Los compuestos de fórmula (I) y algunos de los compuestos intermedios pueden tener al menos dos centros estereogénicos en su estructura (los átomos de carbono designados a y b en la fórmula (I)), presentes en una configuración R o S.

Los compuestos de fórmula (I) tal como se preparan en los procesos descritos más adelante pueden sintetizarse en la forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) pueden convertirse en las formas diastereoméricas de sal correspondientes por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diastereoméricas

se separan subsiguientemente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros se liberan de las mismas por medio de álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quirál. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras pueden derivarse también de las formas estereoquímicamente isómeras puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con tal que la reacción transcurra estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto podría sintetizarse por métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

#### Farmacología

Sorprendentemente, se ha demostrado que los compuestos de acuerdo con la invención, en particular los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, una forma estereoquímicamente isómera de los mismos, una forma de *N*-óxido de los mismos o una sal de amonio cuaternario de los mismos, tienen afinidad de fijación a los receptores de dopamina, en particular para los receptores D<sub>2</sub> y/o D<sub>3</sub> de dopamina, con propiedades selectivas de inhibición de la reabsorción de serotonina (SSRI) y exhiben afinidad para el receptor 5-HT<sub>1A</sub>, en particular como antagonista, y exhiben una actividad antidepresiva y/o ansiolítica y/o actividad antipsicótica fuerte.

Pueden utilizarse estudios *in vitro* de fijación de receptores y transportadores de neurotransmisores y estudios de transducción de señales para evaluar la actividad de antagonismo de la dopamina y de inhibición de la reabsorción de serotonina (5-HT) de los presentes compuestos. Como índices para la penetración central y potencia para bloquear los transportadores de dopamina y serotonina, respectivamente, puede utilizarse la ocupación de los transportadores de dopamina y serotonina *ex vivo*. Como índices de la actividad de inhibición de la reabsorción de serotonina (5-HT), puede utilizarse la inhibición de los sacudidas de cabeza y la excitación en las ratas, observada después de inyección subcutánea o dosificación oral del compuesto antes de la administración subcutánea de *p*-cloroamfetamina en las ratas (test pCA).

Teniendo en cuenta su potencia arriba mencionada, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en las cuales una de las actividades aisladamente considerada o la combinación de dichas actividades puede ser de utilidad terapéutica. En particular, los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser adecuados para tratamiento y/o profilaxis en las enfermedades siguientes:

- trastornos del sistema nervioso central, que incluyen:
- trastornos del estado de ánimo, que incluyen particularmente trastorno depresivo mayor, depresión con o sin características psicóticas, características catatónicas, características melancólicas, características atípicas de comienzo post-parto y, en el caso de episodios recurrentes, con o sin patrón estacional, trastorno distímico, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno depresivo recurrente breve, trastorno afectivo mixto, trastorno bipolar no especificado de otro modo, trastorno del estado de ánimo debido a una condición médica general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo no especificado de otro modo, trastorno afectivo estacional y trastornos disfóricos premenstruales.
- Trastornos de ansiedad, con inclusión de ataques de pánico, agorafobia, trastorno de pánico sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de ansiedad debido a una condición médica general, trastorno de ansiedad inducido por sustancias y trastorno de ansiedad no especificado de otro modo.
- Trastornos relacionados con el estrés, asociados con depresión y/o ansiedad, que incluyen reacción de estrés agudo, trastornos de ajuste (reacción depresiva breve, reacción depresiva prolongada, reacción mixta de ansiedad y depresión, trastorno de ajuste con alteración predominante de otras emociones, trastorno de ajuste con alteración predominante de la conducta, trastorno de ajuste con perturbación mixta de emociones y conducta, trastornos de ajuste con otros síntomas predominantes especificados) y otras reacciones al estrés grave.
- Demencia, trastornos amnésicos y trastornos cognitivos no especificados de otro modo, especialmente demencia causada por trastornos degenerativos, lesiones, traumatismos, infecciones, trastornos vasculares, toxinas, anoxia, deficiencia vitamínica o trastornos endocrinos, o trastornos amnésicos causados por alcohol u otras causas de deficiencia de tiamina, deterioro bilateral del lóbulo temporal debido a encefalitis por Herpes simplex y otras encefalitis límbicas, pérdida neuronal secundaria a anoxia/hipoglucemia/convulsiones severas y cirugía, trastornos degenerativos, trastornos vasculares o patología relacionada con el ventrículo III.
- Trastornos cognitivos debidos a deterioro cognitivo resultante de otras condiciones médicas.
- Trastornos de personalidad, con inclusión de trastorno de personalidad paranoide, trastorno de personalidad esquizoide, trastorno de personalidad esquizotípico, trastorno de personalidad antisocial, trastorno de personalidad límite, trastorno de personalidad histriónico, trastorno de personalidad narcisista, trastorno

## ES 2 331 144 T3

de personalidad de evitación, trastorno de personalidad dependiente, trastorno de personalidad obsesivo-compulsivo y trastorno de personalidad no especificado es otro modo.

- 5 • Trastornos esquizoafectivos resultantes de diversas causas, con inclusión de trastornos esquizoafectivos de tipo maníaco, de tipo depresivo, de tipo mixto, esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica, no diferenciada y residual, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico inducido por sustancias y trastorno psicótico no especificado de otro modo.
- 10 • Acinesia, síndromes acinético-rígidos, discinesia y parkinsonismo inducido por medicación, síndrome de Gilles de la Tourette y sus síntomas, temblor, corea, mioclonos, tics y distonía.
- Déficit de atención/trastorno de hiperactividad (ADHD).
- 15 • Enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo post-encefalicó, parálisis supranuclear progresiva, atrofia de sistemas múltiples, degeneración corticobasal, complejo parkinsonismo-demencia ALS y calcificación de ganglios basales.
- Demencia de tipo Alzheimer, con aparición precoz o tardía, con estado de ánimo deprimido.
- 20 • Alteraciones del comportamiento y trastornos de la conducta en la demencia y el retardo mental, con inclusión de inquietud y agitación.
- Trastornos del movimiento extra-piramidales.
- 25 • Síndrome de Down.
- Acatisia
- 30 • Trastornos de la Comida, con inclusión de anorexia nerviosa, anorexia nerviosa atípica, bulimia nerviosa, bulimia nerviosa atípica, excesos en la comida asociados con otras alteraciones psicológicas, vómitos asociados con otras alteraciones psicológicas y trastornos de la comida no especificados.
- Demencia asociada al SIDA.
- 35 • Condiciones de dolor crónico, con inclusión de dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor de cáncer y dolor post-operatorio subsiguiente a cirugía, con inclusión de cirugía dental. Estas indicaciones podrían incluir también dolor agudo, dolor de la musculatura esquelética, dolor de la parte inferior de la espalda, dolor de las extremidades superiores, fibromialgia y síndromes de dolor miofasciales, dolor orofascial,
- 40 dolor abdominal, dolor de miembro fantasma, tic doloroso y dolor atípico del rostro, dolor de las raíces nerviosas y aracnoiditis, dolor geriátrico, dolor central y dolor inflamatorio.
- Trastornos neurodegenerativos, con inclusión de enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, enfermedad de Pick, trastornos desmielinantes, tales como esclerosis múltiple y ALS, otras neuropatías y neuralgias, esclerosis múltiple, esclerosis amiotrófica lateral, derrame cerebral y traumatismo craneal.
- 45 • Trastornos de adicción, que incluyen:
- 50 • Dependencia o abuso de sustancias con o sin dependencia fisiológica, particularmente en los casos en que la sustancia es alcohol, anfetaminas, sustancias semejantes a anfetaminas, cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opioides, fenciclidina, compuestos semejantes a fenciclidina, hipnóticos sedantes, benzodiazepinas y/u otras sustancias, particularmente útiles para el tratamiento del abandono de las sustancias anteriores y delirio por abandono del alcohol.
- 55 • Trastornos del estado de ánimo inducidos particularmente por alcohol, anfetaminas, cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y otras sustancias.
- 60 • Trastornos de ansiedad inducidos particularmente por alcohol, anfetaminas, cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y otras sustancias y trastornos de ajuste con ansiedad.
- Cesación del hábito de fumar.
- 65 • Control del peso corporal, con inclusión de la obesidad.
- Trastornos y alteraciones del sueño, que incluyen:

## ES 2 331 144 T3

- Disomnias y/o parasomnias como trastornos primarios del sueño, trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental, trastorno del sueño debido a una condición médica general y trastorno del sueño inducido por sustancias.
- 5
- Trastornos de los ritmos circadianos.
  - Mejora de la calidad del sueño.
- 10
- Disfunción sexual, con inclusión de trastornos de deseo sexual, trastornos de despertamiento sexual, trastornos orgásmicos, trastornos de dolor sexual, disfunción sexual debida a una condición médica general, disfunción sexual inducida por sustancias y disfunción sexual no especificada de otro modo.

La invención se refiere por tanto a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma de *N*-óxido del mismo, o una sal de amonio cuaternario del mismo, para uso como medicamento.

15

La invención se refiere también al uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad sensible a la inhibición de los receptores  $D_2$  y/o  $D_3$  de la dopamina.

20

La invención se refiere también al uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad sensible a la inhibición de los receptores de 5-HT<sub>1A</sub>.

La invención se refiere también al uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad sensible al efecto combinado de un antagonista  $D_2$  de la dopamina, un SSRI y un antagonista de 5-HT<sub>1A</sub>.

25

La presente invención se refiere también a un método para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades mediadas por dopamina, en particular para la prevención y/o tratamiento de trastornos afectivos tales como trastorno general de ansiedad, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, depresión, fobia social y trastornos de la comida; y otros trastornos psiquiátricos tales como, pero sin carácter limitante, psicosis y trastornos neurológicos, que comprende administrar a un humano que se encuentra en necesidad de dicha administración una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, en particular de acuerdo con la fórmula (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma de *N*-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo.

30

35

De modo más particular, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la esquizofrenia.

40

De modo más particular, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento del Trastorno Bipolar y/o del Trastorno de la Personalidad.

### 45 *Composiciones farmacéuticas*

La invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, en particular un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una forma de *N*-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo.

50

Los compuestos de acuerdo con la invención, en particular los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, una forma estereoquímicamente isómera de los mismos, una forma de *N*-óxido de los mismos o una sal de amonio cuaternario de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para propósitos de administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas las composiciones empleadas usualmente para administrar fármacos por vía sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular opcionalmente en forma de sal de adición, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en forma de dosis unitaria adecuada, en particular, para administración por vía oral, rectal, percutánea, por inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos en el caso de preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglomerantes, agentes desintegradores y análogos en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas. Debido a su facilidad de administración, tabletas y cápsulas representan la forma de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean

55

60

65

obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá usualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para favorecer la solubilidad. Pueden prepararse, por ejemplo, soluciones inyectables en las cuales el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. Pueden prepararse también suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y análogos. Se incluyen también preparaciones en forma sólida que tienen por objeto convertirse en preparaciones en forma líquida inmediatamente antes de su administración. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en menores proporciones, aditivos que no introducen un efecto deletéreo 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 diversas maneras, v.g., como un parche transdérmico, como un toque, o como un unguento.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas arriba mencionadas en forma de dosis unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosis unitaria, tal como se utiliza en esta memoria, hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son tabletas (con inclusión de tabletas ranuradas o recubiertas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, pastillas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y análogas, así como múltiples segregados de las mismas.

Dado que los compuestos de acuerdo con la invención son antagonistas potentes de la dopamina administrables por vía oral, son especialmente ventajosas las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para administración oral.

Los ejemplos que siguen tienen por objeto ilustrar pero no limitar el alcance de la presente invención.

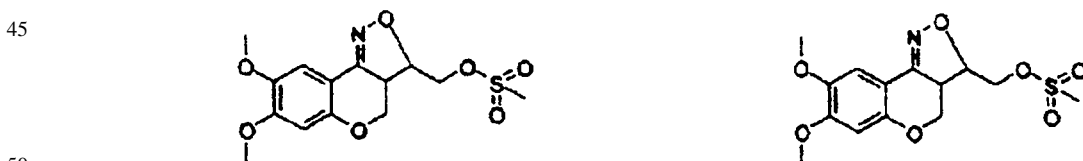
## Parte experimental

### A. Preparación de los compuestos intermedios

En lo sucesivo "TA" significa temperatura ambiente, "CDI" significa 1,1'-carbonildiimidazol, "DIPE" significa diisopropiléter, "MIK" significa metilisobutilcetona, "BINAP" significa [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis-[difenilfosfina], "NMP" significa 1-metil-2-pirrolidinona, "Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>" significa tris(dibencidilidenoacetona)dipaladio y "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida.

#### Ejemplo A1

##### Preparación de los Compuestos Intermedios 1 y 2



**Compuesto Intermedio 1**

**A-cis**

**Compuesto Intermedio 2**

**3S-cis**

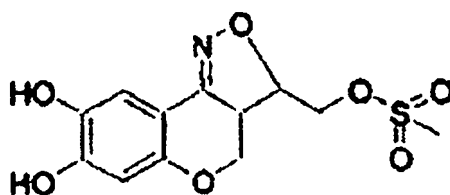
Éster metanosulfonato de 3a,4-dihidro-7,8-dimetoxi-3*H*-[1]benzopirano[4,3-*c*]-isoxazol-3-metanol (preparado de acuerdo con la doctrina de WO 2004/018482 cuyo contenido se incluye en esta memoria) (200 g, 0,58 mol) se separó en sus enantiómeros por cromatografía en columna quiral en una columna LC110-2 con fase estacionaria CHIRALPAK-AD (2000 g, presión de empaquetamiento: 45 bar, campo del detector: 2,56; longitud de onda: 240 nm, temperatura: 30°C; solución de inyección: 200 g en 8,41 CH<sub>3</sub>CN; se añadió luego 19,61 (sic) metanol (+2% etanol) y se filtró a continuación; volumen de inyección: 700 ml; eluyente: CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>3</sub>CN 70/30 v/v). Se recogieron dos grupos de fracciones de producto y se evaporó su disolvente. Rendimiento: 105 g del compuesto intermedio 1 y 95 g del compuesto intermedio 2.

## Ejemplo A2

## A. Preparación del Compuesto Intermedio 3

5

10



15

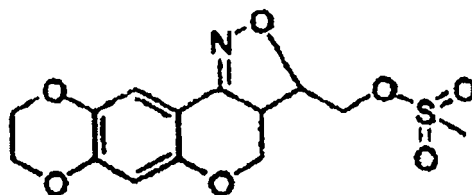
20

Se añadió gota a gota  $\text{BBr}_3$  (99,9%) (0,5096 mol) a una mezcla del compuesto intermedio 2 (preparado de acuerdo con A1) (0,1019 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1225 ml) en atmósfera de  $\text{N}_2$  y a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a  $-40^\circ\text{C}$  durante 3 horas, se añadió luego  $\text{BBr}_3$  adicional (99,9%) (0,063 mol) y la mezcla se agitó a  $-40^\circ\text{C}$  durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se filtró sobre Celita. El residuo sólido se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ , dando un precipitado (I). El filtrado se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo se purificó por varias operaciones de HPLC (eluyente 1:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  99/1; eluyente 2:  $\text{EtOAc}/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  99/1, 98/2). Se recogieron dos fracciones de producto y se evaporó cada uno de los disolventes (rendimiento de Fracción 1: 9,12 g (27%) y Fracción 2: 6,18 g (18%). El precipitado (I) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  (20%) y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  (4%), se filtró y se secó. Rendimiento: 0,89 g del compuesto intermedio 3 (B-(3 $\alpha$ ,3 $\alpha\alpha$ )) (2,6%).

25

## B. Preparación del compuesto intermedio 4

30



35

40

Se añadieron  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,00336 mol) y 1,2-dibromoetano (0,0018 mol, 99%) a una mezcla del compuesto intermedio 3 (0,00168 mol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) en un tubo herméticamente cerrado, después de lo cual la mezcla de reacción se agitó durante una noche a la temperatura ambiente, se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna abierta (eluyente 1:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; eluyente 2:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  99/1). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,24 g del compuesto intermedio 4 (B-(3 $\alpha$ ,3 $\alpha\alpha$ )) (41%).

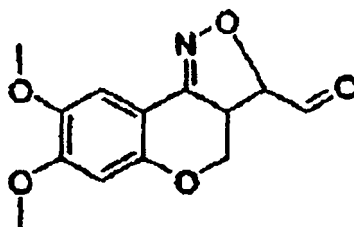
45

## Ejemplo A3

## Preparación del compuesto intermedio 5

50

55



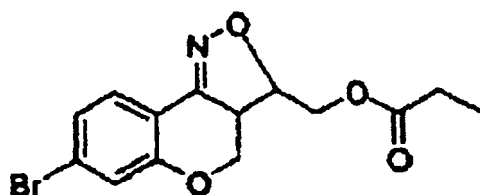
60

65

Se añadió peryodinano Dess-Martin (0,0021 mol) a una solución de 3 $\alpha$ ,4-dihidro-7,8-dimetoxi-3*H*-[1]benzopirano-[4,3-*c*]isoxazol-3-metanol (preparado de acuerdo con la doctrina de WO 2004/018482 cuyo contenido se incluye en esta memoria) (0,0019 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a la temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La mezcla se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica separada se lavó con salmuera y agua, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en  $\text{Et}_2\text{O}$  frío. El precipitado se separó por filtración, se lavó y se secó. Rendimiento: 320 mg del compuesto intermedio 5 (mezcla racémica (3 $\alpha$ ,3 $\alpha\alpha$ )).

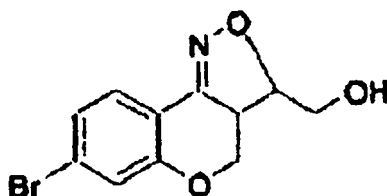
## Ejemplo A4

## A. Preparación del compuesto intermedio 6



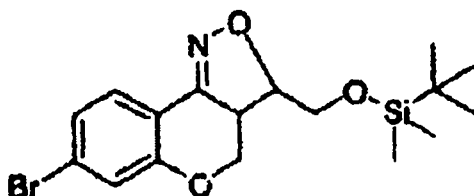
Una mezcla de 5-bromo-salicilaldehído (3 g, 14,9 mmol),  $K_2CO_3$  (4,12 g, 29,8 mmol) y (*E*)-4-bromocrotonato de etilo (3 ml, 22,3 mmol) en dimetilformamida anhidra (17 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h. Cuando el análisis TLC demostró la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción bruta se filtró a través de un taco de Celita y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se diluyó con agua (17 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 17 ml). La fase orgánica se secó y se concentró a vacío. El residuo se precipitó con DIPE, proporcionando 3,11 g (rendimiento 61%) de éster etílico del ácido 4-(2-formil-5-bromofenoxi)but-2(*E*)-enoico. A una solución del éster preparado previamente (3,11 g, 9,9 mmol) en etanol absoluto (25 ml), se añadieron hidrócloruro de hidroxilamina (0,83 g, 11,9 mmol) y acetato de sodio (1,22 g, 14,8 mmol). Después de 2 horas a la temperatura ambiente, el análisis por TLC demostró la ausencia de material de partida. Se evaporó el disolvente a vacío y el residuo se disolvió en agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). La capa orgánica se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se concentró a presión reducida para dar 3,95 g (rendimiento cuantitativo) de éster etílico del ácido 4-[2-(hidroxiiminometil)-5-bromofenoxi]-but-2(*E*)enoico utilizado en el paso de reacción siguiente sin purificación ulterior. A una solución de la oxima sintetizada previamente (3,8 g, 11,6 mmol) en diclorometano (47 ml), se añadió poco a poco solución acuosa al 4% de hipoclorito de sodio (40 ml, 23,1 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Después de ello, se añadió gota a gota trietilamina (2,4 ml, 17,4 mmol) a 0°C. La reacción se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Se separó luego la capa orgánica, se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano). Rendimiento: 1,71 g del compuesto intermedio 6 ((éster etílico del ácido 7-bromo-3a,4-dihidro-3*H*-[1]benzopirano[4,3-*c*]isoxazol-3-carboxílico) 45% (mezcla racémica (3*α*,3*α*)).

## b. Preparación del compuesto intermedio 7



A una solución del compuesto intermedio 6 (3,3 g, 0,0101 mol) en 84 ml de mezcla THF/ $H_2O$  (10/1) a 0°C, se añadió poco a poco  $NaBH_4$  (0,96 g, 0,0253 mol) y la mezcla se agitó luego a la temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió después solución acuosa saturada de  $NH_4Cl$  y la capa orgánica se separó, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se evaporó, obteniéndose 3,01 g del compuesto intermedio 7 (mezcla racémica (3*α*,3*α*)).

## c. Preparación del compuesto intermedio 8



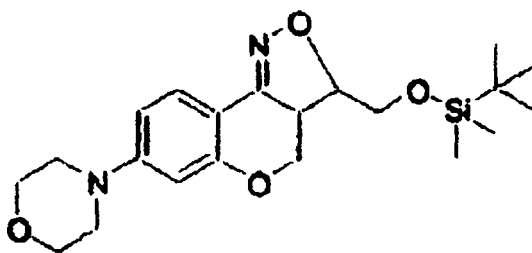
Una mezcla del compuesto intermedio 7 (0,031 mol), cloro(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (0,031 mol) y 1*H*-imidazol (0,031 mol) en  $CH_2Cl_2$  (100 ml) se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente y se añadió agua. Se separó la capa orgánica, se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (gradiente de eluyente: heptano/EtOAc 80/20, 66/33, 50/50). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 10 g del compuesto intermedio 8 (83%) (mezcla racémica (3*α*,3*α*)).

## ES 2 331 144 T3

### d. Preparación del compuesto intermedio 9

5

10



15

20

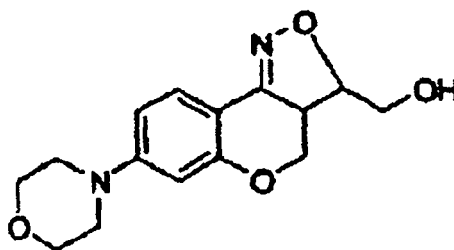
Una mezcla del compuesto intermedio 8 (0,0038 mol), morfolina (0,0092 mol), ácido acético (sal de paladio (2+) (0,052 g, 47,5%), BINAP (0,00034 mol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,01064 mol) en tolueno (seco y desgasificado) (25 ml) se agitó durante 16 horas en un tubo herméticamente cerrado a  $100^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$ , después de lo cual se filtró la mezcla sobre Celita y se lavó el camino con EtOAc. Se evaporó el filtrado y el residuo se purificó por cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (gradiente de eluyente: heptano/EtOAc 66/33, 50/50). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,769 g del compuesto intermedio 9 (50%) (mezcla racémica (3 $\alpha$ ,3 $\alpha\alpha$ )).

25

### e. Preparación del compuesto intermedio 10

30

35



40

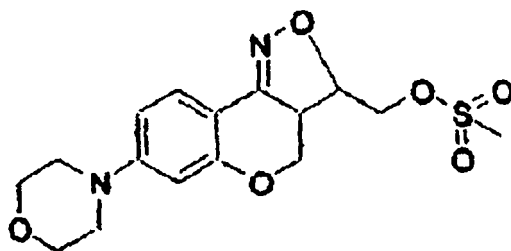
Una mezcla del compuesto intermedio 9 (0,0019 mol) y fluoruro de *N,N,N*-tributilbutanaminio (0,00288 mol; 1 M en THF) en THF seco (10 ml) se dejó reaccionar durante 16 horas a la temperatura ambiente bajo  $\text{N}_2$  y se recogió luego la mezcla de reacción en  $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOAc}$ . Se separó la capa orgánica, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,550 g del compuesto intermedio 10 (100%) (mezcla racémica (3 $\alpha$ ,3 $\alpha\alpha$ )).

45

### f. Preparación del compuesto intermedio 11

50

55



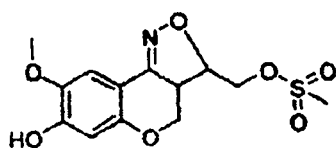
60

65

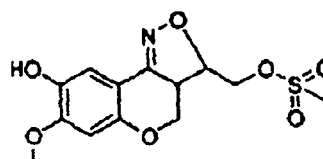
Una mezcla del compuesto intermedio 10 (0,0019 mol), cloruro de metanosulfonilo (0,00285 mol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,0038 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente y se añadió luego agua. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc 100%). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,300 g del compuesto intermedio 11 (43%) (mezcla racémica (3 $\alpha$ ,3 $\alpha\alpha$ )).

## Ejemplo A5

## a. Preparación de los compuestos intermedios 12 y 13



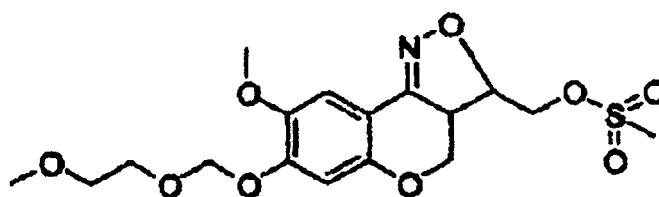
Compuesto intermedio 12



Compuesto intermedio 13

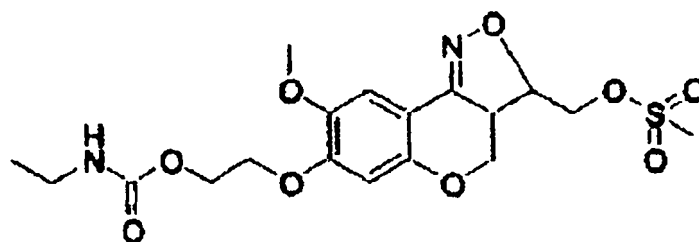
La reacción se llevó a cabo en corriente de  $N_2$ . A una solución del compuesto intermedio 2 (preparado de acuerdo con A1) (0,017 mol) en  $CH_2Cl_2$  (200 ml) llevada a  $-78^\circ C$ , se añadió gota a gota  $BBr_3$  (0,087 mol). La mezcla de reacción se dejó calentar a  $-40^\circ C$  y se agitó durante 2 horas. Se vertió la mezcla en agua con hielo y se extrajo con una solución de  $CH_2Cl_2/CH_3OH$  95/5 y AcOEt. Las capas orgánicas independientes reunidas se secaron ( $MgSO_4$ ) y se evaporó el disolvente. El residuo se separó y se purificó por cromatografía líquida de alta resolución sobre gel de sílice (eluyente:  $CH_2Cl_2/(MeOH/NH_3)$  98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2,43 g del compuesto intermedio 12 (43%; B-(3 $\alpha$ ,3 $\alpha\alpha$ )) y 1,75 g del compuesto intermedio 13 (31%; B-(3 $\alpha$ ,3 $\alpha\alpha$ )).

## b. Preparación del compuesto intermedio 14



Se añadió  $Cs_2CO_3$  (0,0022774 mol) a una solución del compuesto intermedio 12 (0,0015183 mol) en 2-propanona (15 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo, después de lo cual se añadió gota a gota una solución de 1-(clorometoxi)-2-metoxietano (0,0022774 mol) en 2-propanona (cant. suf.) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche en una vasija de reactor de Parr a  $50^\circ C$ . Se enfrió la mezcla y se evaporó el disolvente. El residuo se repartió entre  $CH_2Cl_2/H_2O$  y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo dos veces con  $CH_2Cl_2$ . Se reunieron las capas orgánicas, se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtraron y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en  $CH_3CN/DIPE$  y se recogió el precipitado resultante. Rendimiento: 0,560 g del compuesto intermedio 14 (88%; B-(3 $\alpha$ ,3 $\alpha\alpha$ )).

## c. Preparación del compuesto intermedio 18



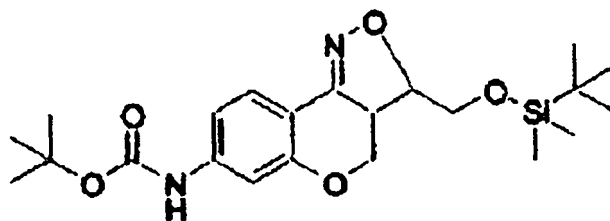
A una mezcla del compuesto intermedio 12 (preparado de acuerdo con A5.a) (1,0 g, 3 mmol) y  $K_2CO_3$  (1,26 g, 9,1 mmol) en una vasija de reactor a presión de Parr se añadió una solución de éster del ácido 2-bromoetil-etilcarbámico (1,61 g, 7 mmol) en DMF (30 ml). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas y se añadieron luego nuevas cantidades de éster del ácido 2-bromoetil-etilcarbámico (0,8 g, 3,5 mmol) y  $K_2CO_3$  (0,63 g, 4,5 mmol), después de lo cual la mezcla se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción bruta se lavó con agua y se extrajo luego con AcOEt. Se separó la capa orgánica, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (gradiente de eluyente  $CH_2Cl_2$ /acetona 90/10 y 85/15). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron. Rendimiento: 1,19 g del compuesto intermedio 18 (89%, B-(3 $\alpha$ ,3 $\alpha\alpha$ )).

## Ejemplo A6

## A. Preparación del compuesto intermedio 15

5

10



15

20

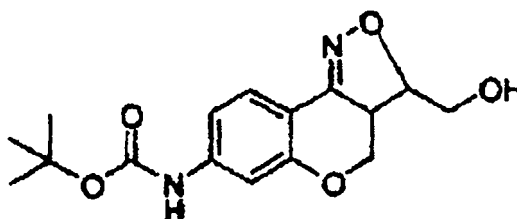
Una mezcla del compuesto intermedio 8 (preparado de acuerdo con A4.c) (1,6 g, 4,06 mmol), carbamato de terc-butilo (0,56 g, 4,82 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (72 mg, 0,32 mmol), Xantphos (256 mg, 0,442 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,4 g, 10,44 mmol) en 20 ml de dioxano (seco y desgasificado) se agitó a 110°C en un tubo herméticamente cerrado durante 16 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla se separó por filtración sobre un taco de Celita y se evaporó el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(solución saturada MeOH/NH<sub>3</sub>) (95/5). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron. Rendimiento: 1,70 g del compuesto intermedio 15 (100%, mezcla racémica (3α,3α)).

25

## b. Preparación del compuesto intermedio 16

30

35



40

45

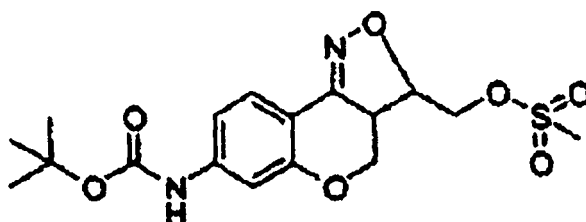
A una solución del compuesto intermedio 15 (1,73 g, 4,02 mmol) en 50 ml de THF se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,8 ml, 6,02 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas y a continuación se añadió solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, y la mezcla se agitó durante 10 minutos más. Se separó luego la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(MeOH/NH<sub>3</sub>, solución saturada) 95/5). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron. Rendimiento: 1,16 g del compuesto intermedio 16 (90%); (mezcla racémica (3α,3α)).

50

## c. Preparación del compuesto intermedio 17

55

60

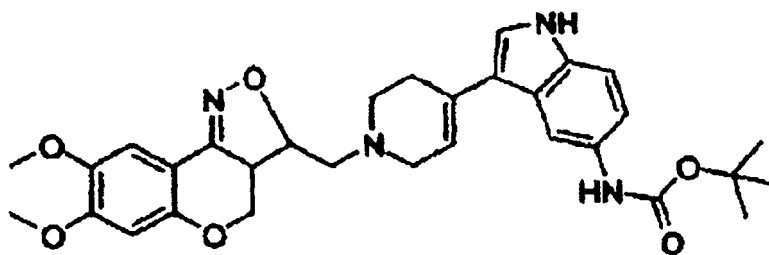


65

Una solución del compuesto intermedio 16 (1,16 g, 3,62 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) se enfrió a 0°C y se añadió luego gota a gota trietilamina (1 ml, 7,24 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se añadió luego gota a gota cloruro de mesilo. La mezcla se agitó a 0°C durante una hora y se añadió luego H<sub>2</sub>O. Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo se precipitó en CH<sub>3</sub>CN. Se separó el sólido por filtración y se secó. Rendimiento: 626 mg del compuesto intermedio 17 (45%; mezcla racémica (3α,3α)).

## Ejemplo A7

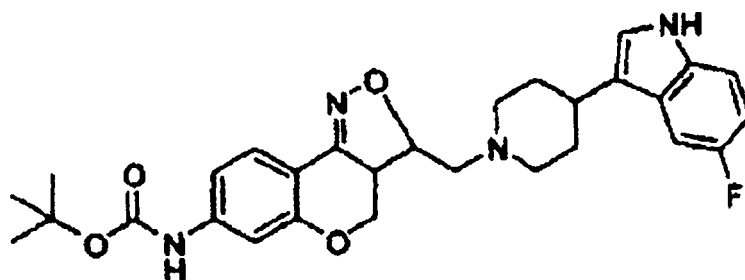
## Preparación del compuesto intermedio 19



Una mezcla de éster metanosulfonato de 3a,4-dihidro-7,8-dimetoxi-3H-[1]benzopyrano[4,3-c]isoxazol-3-metanol (preparado de acuerdo con la doctrina de WO 2004/018482, cuyo contenido se incluye en esta memoria) (0,0146 mol), 5-(terc-butoxicarbonil)amino-3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (0,016 mol), KI (cantidad catalítica) y  $K_2CO_3$  (0,016 mol) en MIK (cant. suf.) se agitó y se calentó a reflujo durante una noche, después de lo cual se enfrió y la mezcla de reacción bruta se lavó con agua, y se extrajo luego con EtOAc. La capa orgánica separada se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía súbita en columna sobre gel de sílice (gradiente de eluyente:  $CH_2Cl_2/CH_3OH$  99/1 y 98/2). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 5,8 g del compuesto intermedio 19 (69%; mezcla racémica (3 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )).

## Ejemplo A8

## Preparación del compuesto intermedio 20

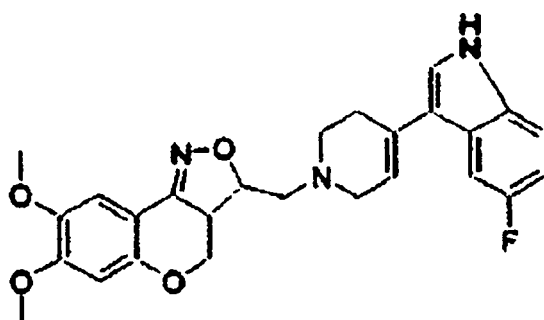


Una mezcla de éster 7-terc-butoxicarbonilamino-3a,4-dihidro-3H-cromeno[4,3-c]isoxazol-3-ilmetílico del ácido metanosulfónico (0,31 g, 0,81 mmol), B (0,21 g, 0,98 mmol),  $K_2CO_3$  (0,22 g, 1,63 mmol) y KI (0,13 g, 0,81 mmol) en metilisobutilcetona (10 ml) se agitó a 120°C durante 16 horas. Se evaporó luego el disolvente hasta sequedad y el residuo se repartió entre  $CH_2Cl_2$  y  $H_2O$ . Se separó la capa orgánica, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente  $CH_2Cl_2/(MeOH/NH_3$  sat.) 98/2 y 95/5). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron, obteniéndose 0,30 g de compuesto 20. Y: 71%.

## B. Preparación de los compuestos finales

## Ejemplo B1

## Preparación del compuesto final 1



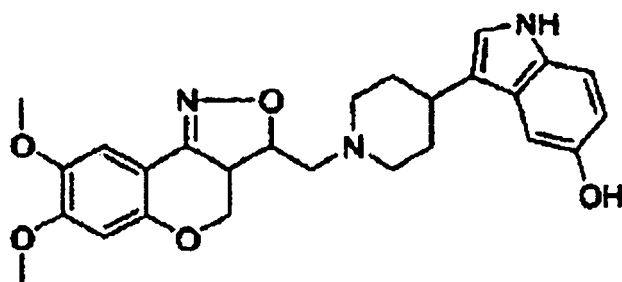
## ES 2 331 144 T3

Una mezcla de éster metanosulfonato de 3a,4-dihidro-7,8-dimetoxi-3H-[1]benzopirano[4,3-c]isoxazol-3-metanol (preparado de acuerdo con la doctrina de WO 2004/018482, cuyo contenido se incluye en esta memoria) (0,0014 mol), 5-fluoro-3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (0,0021 mol), KI (0,0014 mol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,0014 mol) en MIK (20 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante una noche, después de lo cual se enfrió y la mezcla de reacción bruta se lavó con agua, y se extrajo luego con EtOAc. La capa orgánica separada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía súbita en columna sobre gel de sílice (gradiente de eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 99/1 y 98/2). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,18 g del compuesto final 1 (26%; mezcla racémica (3 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )).

Nota: Los compuestos finales 28 y 29 se prepararon de acuerdo con B1 con el uso del compuesto intermedio 3 (preparado de acuerdo con A2.b) en lugar del éster metanosulfonato de 3a,4-dihidro-7,8-dimetoxi-3H-[1]benzopirano [4,3-c]isoxazol-3-metanol, como se ha descrito arriba.

### Ejemplo B2

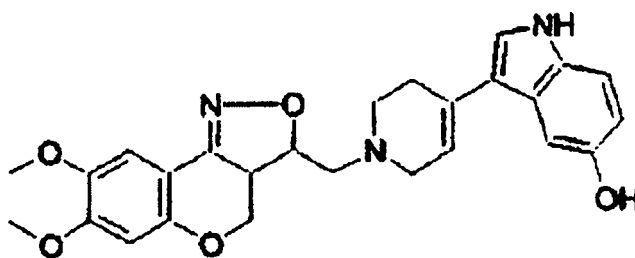
#### Preparación del compuesto final 54



Una mezcla del compuesto intermedio 5 (preparado de acuerdo con A3) (0,00095 mol), 3-(4-piperidinil)-1H-indol (0,00085 mol) y cianoborohidruro de sodio (0,00142 mol) en THF/AcOH (8/2) (10 ml) se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente, se diluyó luego la mezcla de reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se extrajo con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa acuosa se alcalinizó con una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se separó por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por CC-LC sobre Chromatotron (gradiente de eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 98/2, 97/3, 96/4). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DIPE, después de lo cual el precipitado resultante se filtró y se secó. Rendimiento: 0,035 g del compuesto final 54 (mezcla racémica (3 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )).

### Ejemplo B3

#### Preparación del compuesto final 21



Se añadió lentamente triacetoxiborohidruro de sodio (0,010 mol) a una solución del compuesto intermedio 5 (preparada de acuerdo con A3) (0,0091 mol), 3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol-5-ol (0,010 mol) y ácido acético (cantidad catalítica en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual se añadió una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y la mezcla se filtró sobre Celita. Se añadió agua al filtrado y la capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se filtró. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (gradiente de eluyente: EtOAc/(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/NH<sub>3</sub> saturado) 97,5/2,5, 95/5, 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo se precipitó en CH<sub>3</sub>CN, después de lo cual se separaron los sólidos resultantes por filtración y se secaron. Rendimiento: 0,197 g del compuesto final 21 (5%; mezcla racémica (3 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )).

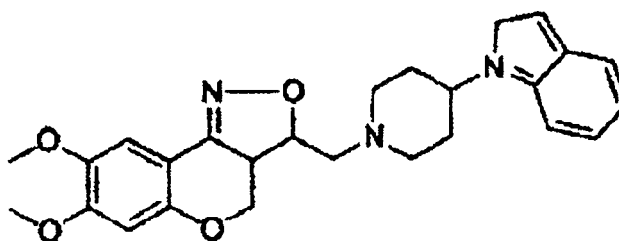
## ES 2 331 144 T3

### Ejemplo B4

#### Preparación del compuesto final 58

5

10



15

20

25

Una mezcla de un compuesto intermedio 5 (preparado de acuerdo con A3) (0,00057 mol), 1-piperidin-4-il-2*H*-indol (0,00029 mol) y PS-NaB(OAc)<sub>2</sub>H (0,001137 mol) en THF/HOAc al 5% (3 ml) y *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas y se filtró luego la mezcla de reacción. Se añadió PS-ácido p-toluenosulfónico (0,001137 mol) al filtrado y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se evaporó el disolvente y la resina se lavó con DMF, con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, con CH<sub>3</sub>OH, con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y con dimetiléter. Se añadió a la resina una solución saturada de CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas, se separó luego por filtración y se evaporó el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc 100%). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo se precipitó en CH<sub>3</sub>CN/DIPE, y el precipitado resultante se recogió y se secó. Rendimiento: 0,0076 g del compuesto final 58 (6%; mezcla racémica (3*α*,3*α*)).

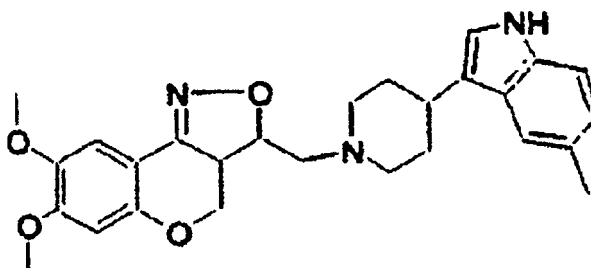
### Ejemplo B5

#### Preparación del compuesto final 31

30

35

40



45

Se añadió PS-NaBH<sub>3</sub>CN (0,0014 mol) a una solución del compuesto intermedio 5 (preparado de acuerdo con A3) (0,00057 mol) y 5-metil-3-(4-piperidinil)-1*H*-indol\* (cant. suf.) en THF/AcOH (cant. suf.) se agitó a la temperatura ambiente durante 20 horas. La solución se filtró y el filtrado se incubó con PS-isocianato (0,0013 mol) y PS-CH<sub>2</sub>N<sup>(+)</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>OH<sup>(-)</sup> (0,0013 mol) durante una noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna abierta corta; se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo se trituró bajo EtOAc/DIPE (10/1), se filtró y se secó. Rendimiento: 0,023 g del compuesto final 31 (9%; mezcla racémica (3*α*,3*α*)).

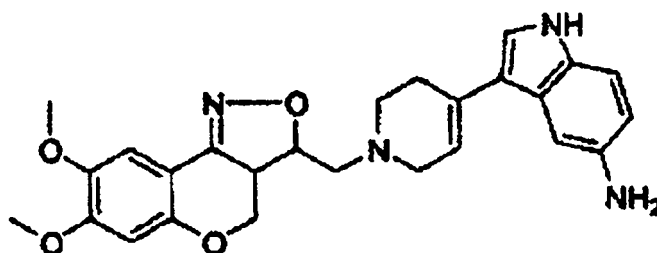
50

### Ejemplo B6

#### a) Preparación del compuesto final 33

55

60



65

Una mezcla del compuesto intermedio 19 (preparado de acuerdo con A7) (0,010 mol) y ácido trifluoroacético (10 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas y la mezcla de reacción se alcalinizó luego con una solución acuosa de NaOH al 10%. Se separó la capa orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc

## ES 2 331 144 T3

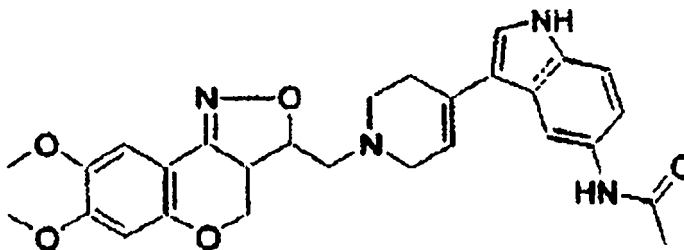
100%). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo se precipitó en CH<sub>3</sub>CN/DIPE, y el precipitado resultante se filtró y se secó. Rendimiento: 2,6 g del compuesto final 33 (45%; mezcla racémica (3 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )).

5

### b) Preparación del compuesto final 40

10

15



20

25

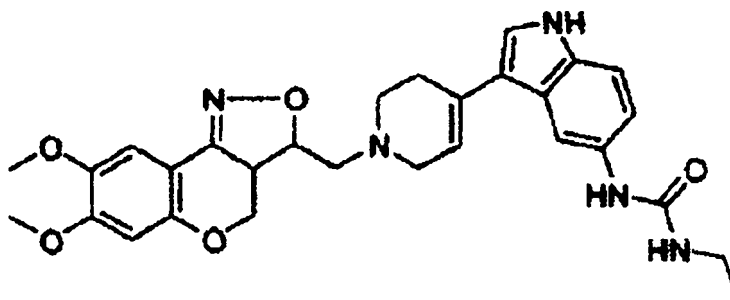
Una mezcla del compuesto final 33 (preparada de acuerdo con B6.a) (0,00013 mol), cloruro de acetilo (0,000326 mol) y Et<sub>3</sub>N (0,000326 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas, se añadió PS-trisamina (0,000815 mol) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó en un distribuidor múltiple (vacío) utilizando un cartucho de gel de sílice Sep-Pak (5 g) (gradiente de eluyente: EtOAc/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 100/0, 97,5/2,5). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. El residuo se precipitó en CH<sub>3</sub>CN/DIPE, después de lo cual los sólidos resultantes se separaron por filtración y se secaron. Rendimiento: 0,0173 g del compuesto final 40 (27%; mezcla racémica (3 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )).

30

### c) Preparación del compuesto final 37

35

40



45

50

Una mezcla del compuesto final 33 (preparado de acuerdo con B6.a) (0,00013 mol) e isocianato de etilo (0,000162 mol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas, se añadió luego PS-trisamina (0,000488 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla se filtró y se evaporó el filtrado. El residuo se purificó en un distribuidor múltiple (a vacío) utilizando un cartucho de sílice Sep-Pak (5 g) (eluyente: EtOAc 100%). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo se precipitó; el precipitado resultante se recogió y se secó. Rendimiento: 0,0042 g del compuesto final 37 (6%; mezcla racémica (3 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )).

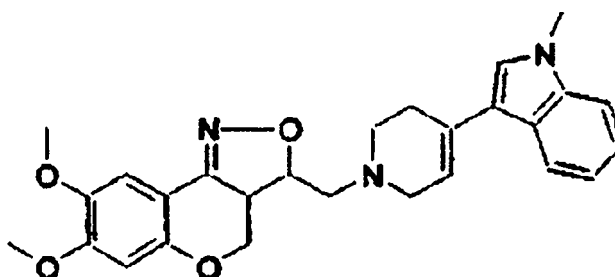
## Ejemplo B7

55

### Preparación del compuesto final 34

60

65

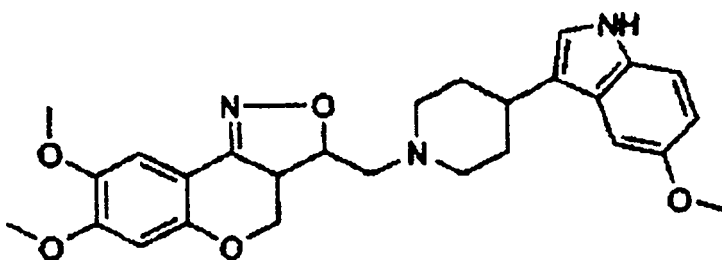


## ES 2 331 144 T3

Una mezcla del compuesto final 14 (preparado de acuerdo con B1) (0,00032 mol), dimetiléster de ácido carbónico (0,00095 mol) y  $K_2CO_3$  (0,00057 mol) en *N,N*-dimetilformamida (14 ml) se irradió con microondas a 190°C durante 15 minutos, se lavó luego la mezcla de reacción con agua y se extrajo con  $CH_2Cl_2$ . Se separó la capa orgánica, se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó en un distribuidor múltiple (vacío) utilizando un cartucho de gel de sílice Sep-Pak (10 g) (eluyente:  $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$  98/2). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. El residuo (0,071 g) se purificó ulteriormente por cromatografía en columna sobre Chromatotron (gradiente de eluyente:  $CH_2Cl_2/CH_3OH$  100/0, 99,5/0,5, 99/1). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. El residuo se precipitó en DIPE y se recogieron los sólidos resultantes. Rendimiento: 0,0181 g del compuesto final 34 (B-(3 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )).

### Ejemplo B8

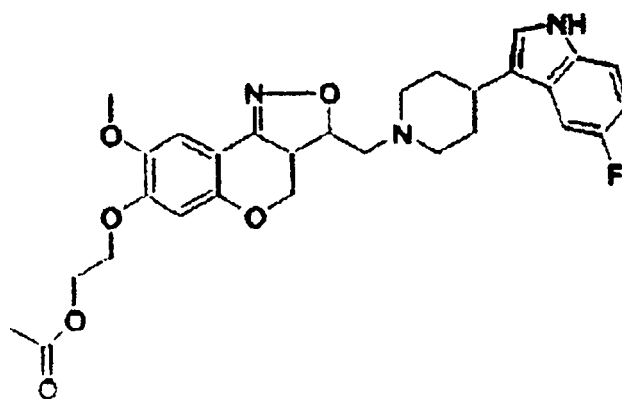
#### Preparación del compuesto final 8



El compuesto final 7 (preparado de acuerdo con B1) (0,21 mmol) en EtOAc/EtOH 1:1 (20 ml) se hidrogenó durante 3 horas a 70 psi (4,92 kg/cm<sup>2</sup>) y 50°C con Pd/C al 10% (cantidad catalítica) como catalizador. Después de la absorción de  $H_2$  (1 eq.), se filtró el catalizador y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente:  $CH_2Cl_2/(MeOH/NH_3)$  98:2). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,047 g del compuesto final 8 (47%, mezcla racémica (3 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )).

### Ejemplo B9

#### a) Preparación del compuesto final 48



Se añadieron  $K_2CO_3$  (0,0018 mol) y acetato de 2-bromoetilo (0,0013 mol) a una mezcla del compuesto final 65 (preparado de acuerdo con B1) (0,00089 mol) en DMF (cant. suf.) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas, después de lo cual se repartió la mezcla entre agua y  $CH_2Cl_2$ . Se secó la capa orgánica ( $Na_2SO_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (tipo corto) sobre gel de sílice (eluyente:  $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$  98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,340 g del compuesto final 48 (63%; mezcla racémica (3 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )).

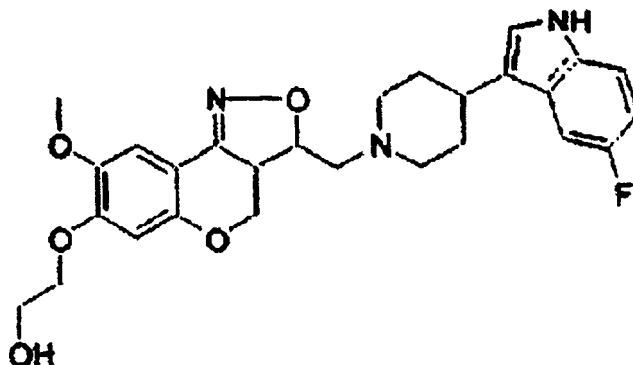
## ES 2 331 144 T3

### b) Preparación del compuesto final 47

5

10

15



20

25

Una mezcla de LiOH (0,00072 mol) en H<sub>2</sub>O (1 ml) se añadió en porciones a la temperatura ambiente a una solución del compuesto final 48 (preparado de acuerdo con B9.a) (0,00060 mol) en dioxano (6 ml) y luego se mantuvo en agitación la mezcla de reacción durante 2 horas a 80°C. La mezcla se trató con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna abierta corta (gradiente de eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 99-/1, 98/2). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo se trituró bajo CH<sub>3</sub>CN y el residuo resultante se recogió, y se purificó luego por cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,0186 g del compuesto final 47 (6%; mezcla racémica (3 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )).

30

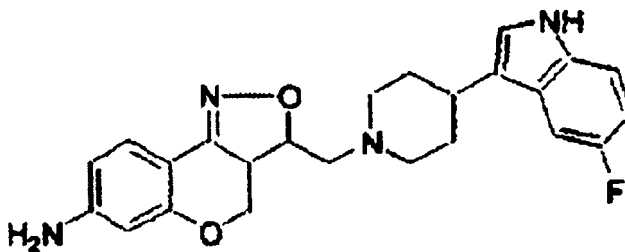
### Ejemplo B10

#### a. Preparación del compuesto final 66

35

40

45



50

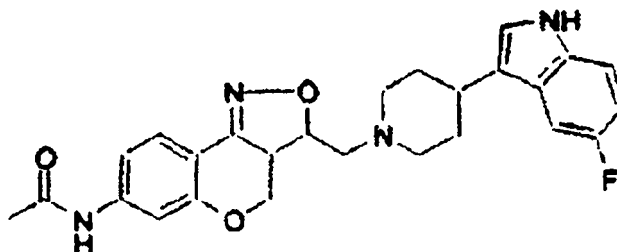
A una solución del compuesto intermedio 20 (preparado de acuerdo con A8) (0,21 g, 0,58 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 ml) se añadió TFA (10 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas y se añadió luego Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (solución acuosa saturada) hasta pH = 8. Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (gradiente de eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(MeOH/NH<sub>3</sub> sat) 98/2 y 97/3). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron, y el residuo se precipitó en CH<sub>3</sub>CN/DIPE. Rendimiento: 0,059 g del compuesto final 66 (34%; mezcla racémica (3 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )).

55

#### b. Preparación del compuesto final 46

60

65



## ES 2 331 144 T3

A una solución del compuesto final 66 (54 mg, 0,13 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,5 ml), se añadieron piridina (20 ml, 0,26 mmol), anhídrido acético (60 ml, 0,64 mmol) y DMAP (cat). El residuo se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas y la mezcla se co-evaporó con tolueno. El residuo se purificó por cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{MeOH}/\text{NH}_3 \text{ sat})$  98/2). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron, y el residuo se precipitó en tolueno/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Rendimiento: 22 mg del compuesto final 46 (37%; mezcla racémica (3 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )).

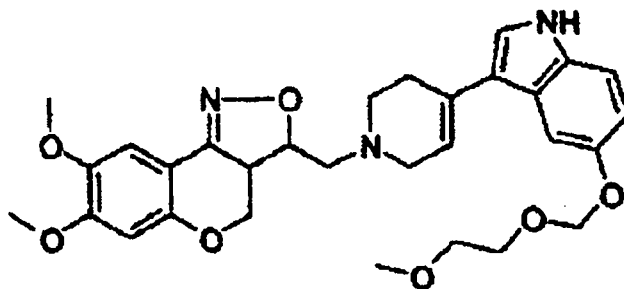
### Ejemplo B11

10 *Preparación del compuesto final 62*

15

20

25



30

Una mezcla del compuesto final 21 (preparado de acuerdo con B2) (0,00010 mol), 1-(clorometoxi)-2-metoxietano (0,00015 mol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,00015 mol) en 2-propanona (5 ml) se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente y se filtró después la mezcla de reacción. El residuo del filtro se purificó en un distribuidor múltiple (vac.) utilizando un cartucho de sílice Sep-Pak (eluyente 1: EtOAc 100%; eluyente 2:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  98/2, 96/4). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por TLC prep. sobre Chromatotron (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  95/5). Finalmente, el producto deseado se extrajo del gel de sílice con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3 \text{ sat.})$  (90/10). Rendimiento: 0,001 g del compuesto final 62.

35

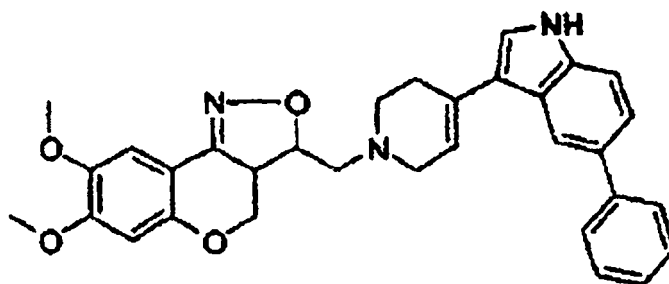
### Ejemplo B12

40 *Preparación del compuesto final 22*

40

45

50



55



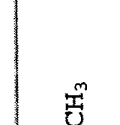
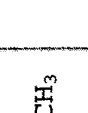


Una mezcla del compuesto final 10 (preparado de acuerdo con B5) (0,00029 mol), ácido fenilborónico (0,00031 mol) y una cantidad catalítica de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio en una mezcla de tolueno (10 ml), etanol (1 ml) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (solución acuosa 1 molar) (1 ml) se agitó a 100°C en un tubo herméticamente cerrado durante 16 horas. Se filtró luego la mezcla a través de CELITE® y se evaporó el filtrado. El residuo se precipitó en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ , y los sólidos resultantes se filtraron y se secaron. Rendimiento: 0,0024 g del compuesto final 22 (16%; mezcla racémica (3 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )).

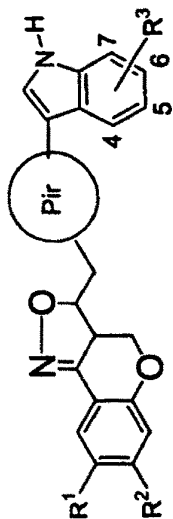
60

Las Tablas 1 y 2 enumeran los compuestos de fórmula (I) que se prepararon de acuerdo con uno de los ejemplos arriba descritos.

65

Tabla 1

Co. No.	Ej.No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Pir	R <sup>3</sup>	Datos Fís.
4	B1	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>		5-F	Espuma A- (3α, 3α)
5	B1	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>		5-F	Espuma B- (3α, 3α)
45	B8	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>		-	A- (3α, 3α) Oxalato 190, 8°C
17	B5	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>		4-F	(3α, 3α) 229, 9°C
2	B1	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>		5-F	(3α, 3α) 223, 8°C Descomp.
15	B1	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>		5-F	A- (3α, 3α) Descomp.



5

10

15

20

25

30

35

40

45




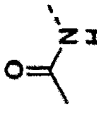
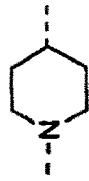


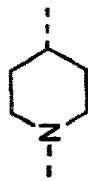


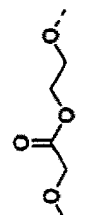
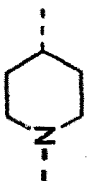
50

55


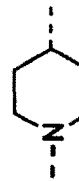
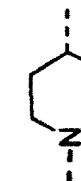

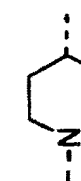

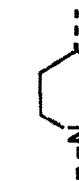
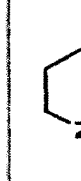
60

65

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



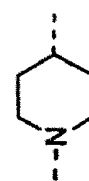
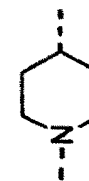
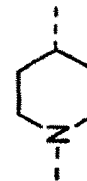
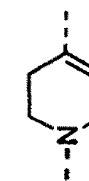
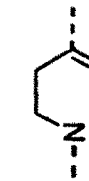
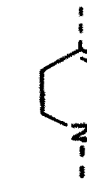
11	B1	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>		5-F	B- (3α, 3α) 162, 7°C
29	B1	-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-			5-F	B (3α, 3α) Espuma
46	B10	H			5-F	(3α, 3α) 247, 0°C Descomp.
66	B10a	H	-NH <sub>2</sub>		5-F	(3α, 3α)
47	B9b	-OCH <sub>3</sub>			5-F	(3α, 3α) 170, 0°C
48	B9a	-OCH <sub>3</sub>			5-F	(3α, 3α) 180, 8°C
49	B1	-OCH <sub>3</sub>			5-F	(3α, 3α) 163, 3°C Descomp.
50	B1	-OCH <sub>3</sub>			5-F	(3α, 3α) 145, 8°C

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

26	B5	-OCH <sub>3</sub>		6-F	Espuma (3α, 3α)
35	B1	-OCH <sub>3</sub>		6-F	A- (3α, 3α) Descomp.
36	B1	-OCH <sub>3</sub>		6-F	B- (3α, 3α) 177, 1°C
51	B1	H		6-F	(3α, 3α) 194, 9°C
52	B1	H		6-F	Espuma (3α, 3α)
30	B5	-OCH <sub>3</sub>		7-F	(3α, 3α) 248, 3°C Descomp.
32	B5	-OCH <sub>3</sub>		5-Cl	Espuma (3α, 3α)
53	B5	-OCH <sub>3</sub>		5-Br	(3α, 3α) 203, 6°C Descomp.

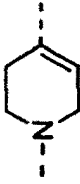
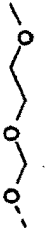
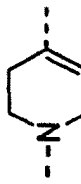
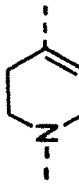
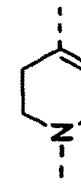
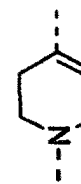
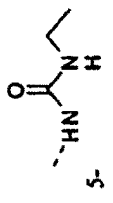
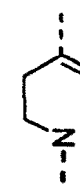
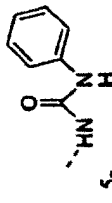
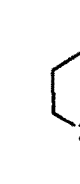
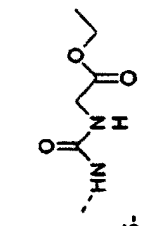

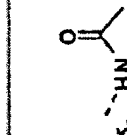
ES 2 331 144 T3

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

54	B2	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>		5-OH	(3α, 3α) >300°C
8	B1	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>		5-OCH <sub>3</sub>	(3α, 3α) 202,6°C Descomp.
20	B6	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>		5-NH <sub>2</sub>	(3α, 3α) 209,6°C
24	B5	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>		5-CN	(3α, 3α) Descomp.
31	B5	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>		5-CH <sub>3</sub>	Espuma (3α, 3α)
6	B1	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>		-	A- (3α, 3α) 160,2°C
14	B1	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>		-	B- (3α, 3α) Descomp.
9	B1	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>		4-F	(3α, 3α) Descomp.
13	B1	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>		4-F	B- (3α, 3α) 205,4°C





62	B11	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>			Espuma (3α, 3α)
22	B12	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>		5-phenyl	(3α, 3α) 154, 8°C
23	B5	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>		5-CN	(3α, 3α) 229, 8°C Descomp.
33	B6a	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>		5-NH <sub>2</sub>	(3α, 3α) Trifluoroacetato 209, 1°C Descomp.
37	B6C	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>			Espuma (3α, 3α)
38	B6C	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>			(3α, 3α) 224, 2°C Descomp.
39	B6C	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>			Espuma (3α, 3α)
40	B6b	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>			(3α, 3α) 223, 6°C Descomp.

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

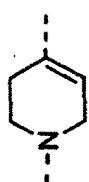
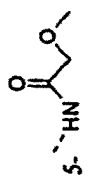
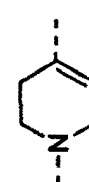
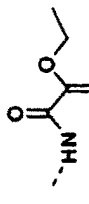
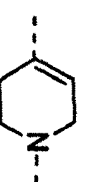
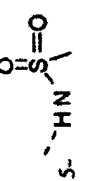
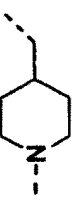
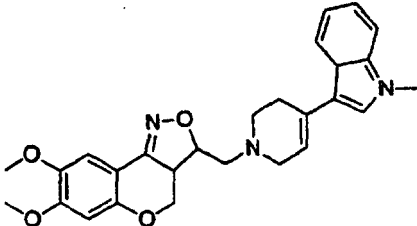
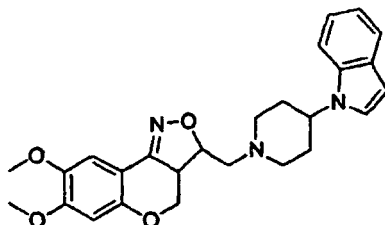
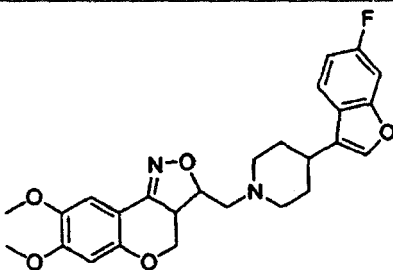
41	B6b	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>			(3α, 3α) 208, 9°C
42	B6b	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>			(3α, 3α) Descomp.
43	B6b	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>			(3α, 3α) Trifluoroacetato 228, 7°C
57	B5	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>		5-F	(3α, 3α) Descomp.

TABLA 2

Co. No.	Ej.No.		Datos físicos
34	B7		(3 $\alpha$ , 3 $\alpha\alpha$ ) 170,0°C
58	B4		(3 $\alpha$ , 3 $\alpha\alpha$ ) Descomp.
59	B4		(3 $\alpha$ , 3 $\alpha\alpha$ ) Descomp.

### C. Ejemplo farmacológico

#### General

La interacción de los compuestos de fórmula (I) con los receptores de dopamina, el transportador de h5HT y el receptor h5HT<sub>1A</sub> se evaluó en experimentos de fijación de radioligandos *in vitro*. En general, una concentración baja de un radioligando con afinidad de fijación alta para un receptor o transportador particular se incubó con una muestra de una preparación de tejido enriquecida en un receptor o transportador particular o con una preparación de células que expresan receptores humanos clonados en un medio tamponado. Durante la incubación, el radioligando se fija al receptor o transportador. Cuando se alcanza el equilibrio de fijación, se separa la radiactividad fijada al receptor de la radiactividad no fijada, y se somete a cómputo la actividad fijada al receptor o transportador. La interacción de los compuestos de test con el receptor se evalúa en experimentos de fijación de competición. Se añaden diversas concentraciones del compuesto de test a la mezcla de incubación que contiene la preparación de receptor o transportador y el radioligando. El compuesto de test inhibe la fijación del radioligando en proporción a su afinidad de fijación y su concentración.

#### Ejemplo C.1

##### Experimento de fijación para receptores D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> de dopamina

##### hD<sub>2</sub>

Se recogieron células CHO transfectadas con el receptor D<sub>2L</sub> de dopamina humano por raspado en tampón Tris-HCl enfriado en hielo (50 mM, pH 7,4). La suspensión se centrifugó (23.500 x g, 10 min, 4°C) y los sedimentos se guardaron a -70°C hasta que fueron requeridos. Se descongelaron luego y se homogeneizaron brevemente utilizando un homogeneizador Ultra-Turrax T25 antes de diluir hasta una concentración apropiada de proteínas optimizada para fijación específica e inespecífica. Se diluyó [<sup>3</sup>H]Spiperona (NEN, actividad específica 70 Ci/mmol) en tampón de ensayo Tris-HCl que contenía NaCl, CaCl<sub>2</sub>, MgCl<sub>2</sub>, KCl (50, 120, 2, 1 y 5 mM respectivamente, ajustado a pH 7,7 con HCl) a una concentración de 2 nmol/l. El radioligando preparado (50  $\mu$ l) se incubó luego (30 min, 37°C) con preparaciones de membrana pre-diluidas a una concentración de proteínas apropiada (400  $\mu$ l), y con 50  $\mu$ l del control de DMSO al 10%, Butaclamol (10<sup>-6</sup> mol/l, concentración final), o del compuesto de interés. La actividad fijada a la membrana se detectó por filtración a través de un cosechador Packard Filtermate sobre placas Unifilter, lavando con tampón Tris-HCl enfriado en hielo (50 mM; pH 8,0; 3 x 4 ml). Se dejaron secar los filtros antes de añadir

## ES 2 331 144 T3

fluido de centelleo y someter a recuento en un contador de centelleo Topcount. Se calcularon el porcentaje fijado específicamente y las curvas de fijación de competición utilizando software S-Plus (Software Insightful).

$hD_3$

Se recogieron células CHO transfectadas con el receptor  $D_3$  de dopamina humano por raspado en tampón Tris-HCl enfriado en hielo (50 mM, pH 7,4). Se centrifugó la suspensión (23.500 x g, 10 min, 4°C) y los sedimentos se guardaron a -70°C hasta que fueron requeridos. Se descongelaron luego y se homogeneizaron brevemente en un homogeneizador Ultra-Turrax T125 antes de dilución a una concentración de proteínas apropiada optimizada para fijación específica e inespecífica. Se diluyó [ $^{125}$ I]Yodosulprida (Amersham, actividad específica 2000 Ci/mmol) en tampón de ensayo Tris-HCl que contenía NaCl,  $CaCl_2$ ,  $MgCl_2$ , KCl y BSA (50, 120, 2, 1, 5 mM, 0,1% respectivamente, ajustado a pH 7,7 con HCl) a una concentración de 2 nmol/l. Se incubó el radioligando preparado (20  $\mu$ l) (60 min, TA) y con 20  $\mu$ l del control de DMSO al 10%, Risperidona ( $10^{-6}$  mol/l, de concentración final), o del compuesto de interés, y a continuación con preparaciones de membrana (80  $\mu$ l). Siguió incubación durante una noche después de adición de cuentas de PVT SPA recubiertas con WGA (250  $\mu$ l; Amersham) y las cuentas fijadas a la membrana se midieron en un Microbeta Wallac. Se calcularon el porcentaje fijado específicamente y las curvas de fijación de competición utilizando software S-Plus (Insightful).

Ejemplo c.2

*Experimento de fijación para el transportador de 5-HT*

Se descongelaron células HEK humanas congeladas (Perkin Elmer, Bruselas) transfectadas con el transportador de 5HT y se homogeneizaron brevemente utilizando un homogeneizador Ultra-Turrax T25 antes de dilución a una concentración apropiada de proteínas optimizada para fijación específica e inespecífica. Se diluyó [ $^3$ H]Paroxetina (NEN, actividad específica 20 Ci/mmol) en tampón de ensayo Tris-HCl que contenía NaCl y KCl (50 mM, 120 mM y 5 mM, respectivamente; pH 7,4) a una concentración de 5 nmol/l. El radioligando preparado (25  $\mu$ l) se incubó luego (60 min, 25°C) con preparaciones de membrana (200  $\mu$ l), y con 25  $\mu$ l de DMSO de control al 10%, Imipramina ( $10^{-6}$  mol/l, concentración final), o compuesto de interés. Se detectó la actividad fijada a las membranas por filtración a través de un cosechador Packard Filtermate sobre placas Unifilter, previamente impregnadas en PEI al 0,1%, lavando con tampón de ensayo enfriado en hielo (3 x 4 ml). Los filtros se secaron antes de la adición de fluido de centelleo y sometieron luego a cómputo en un contador de centelleo Topcount. Se calcularon luego el porcentaje fijado específicamente y las curvas de fijación de competición utilizando software S-Plus (Insightful).

Ejemplo c.2

*Experimento de fijación para el receptor 5-HT<sub>1A</sub>*

Se cosecharon células L929 humanas transfectadas con el receptor 5HT<sub>1A</sub> por raspado en tampón Tris-HCl enfriado en hielo (50 mM, pH 7,4). La suspensión se centrifugó (23.500 x g, 10 min, 4°C) y los sedimentos se guardaron a -70°C hasta que fueron requeridos. Se descongelaron luego y se homogeneizaron brevemente utilizando un homogeneizador Ultra-Turrax T25 antes de dilución a una concentración apropiada de proteínas optimizada para fijación específica e inespecífica. Se diluyó [ $^3$ H]8OHDPAT (NEN, actividad específica 127 Ci/mmol) en tampón de ensayo Tris-HCl que contenía  $CaCl_2$  (50 mM y 4 mM, respectivamente; pH 7,7) a una concentración de 5 nmol/l. El radioligando preparado (50  $\mu$ l) se incubó luego (30 min, 37°C) con preparaciones de membrana de células L929 transfectadas de manera estable con el constructo del gen h5HT1A (400  $\mu$ l) y con 50  $\mu$ l del control de DMSO al 10%, espiroxitrina ( $10^{-6}$  mmol/l de concentración final), o del compuesto de interés. Se detectó la actividad fijada a las membranas por filtración a través de un cosechador Packard Filtermate sobre placas Unifilter, lavando con tampón Tris-HCl enfriado en hielo (3 x 4 ml), seguido por secado. Se añadió fluido de centelleo y se sometieron las membranas a cómputo en un contador de centelleo Topcount. Se calcularon el porcentaje fijado específicamente y las curvas de fijación de competición utilizando software S-Plus (Insightful).

Los datos para los compuestos ensayados se han recopilado en la Tabla 3.

TABLA 3

*Datos farmacológicos para los compuestos de acuerdo con la invención (nd = no determinado)*

Co. No.	pCI <sub>50</sub>			
	5HTT	5-HT <sub>1A</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>
57	8, 3	6, 4	6, 3	nd
51	8, 2	7, 7	7, 9	nd
56	8, 1	8, 1	6, 8	nd

ES 2 331 144 T3

	Co. No.	pCI <sub>50</sub>			
		SHTT	5-HT <sub>1A</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>
5	12	8,0	7,6	6,5	7,3
	28	7,8	8,6	6,3	6,2
10	4	7,8	8,6	6,1	6,7
	1	7,8	7,5	6,4	6,9
15	13	7,7	8,7	6,2	6,8
	26	7,6	8,2	7,9	6,7
	17	7,6	8,2	6,9	6,3
20	27	7,6	7,2	6,9	6,4
	63	7,6	6,0	7,9	nd
	55	7,5	7,8	6,3	nd
25	14	7,5	8,3	6,8	6,5
	9	7,5	8,2	6,1	6,6
30	2	7,4	8,8	7,2	7,2
	24	7,4	8,7	6,4	6,9
	32	7,4	8,5	6,8	6,6
35	23	7,4	8,2	6,1	6,8
	21	7,4	7,9	6,2	6,8
40	3	7,4	6,8	6,0	7,0
	52	7,4	7,5	7,5	nd
	35	7,3	6,4	6,9	nd
45	46	7,3	nd	6,5	nd
	54	7,2	nd	6,4	nd
50	5	7,2	> 9	6,6	7,0
	34	7,2	7,7	5,7	nd
	59	7,1	7,8	7,0	nd
55	48	7,1	8,8	6,8	nd
	25	7,1	8,3	6,6	6,9
60	19	7,1	8,1	6,1	6,5
	15	7,1	7,2	6,1	6,4
	6	7,1	6,6	<6	6,2
65	18	7,0	8,2	6,4	6,4

ES 2 331 144 T3

Co. No.	PCI <sub>50</sub>			
	5HTT	5-HT <sub>1A</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>
45	6,9	7,0	6,3	nd
61	6,9	7,3	nd	nd
49	6,9	nd	6,7	nd
11	6,9	8,9	7,2	7,2
29	6,9	8,8	6,6	6,5
16	6,9	7,1	6,0	6,5
50	6,9	8,6	6,8	nd
36	6,8	8,0	7,5	nd
31	6,7	8,5	6,4	6,4
10	6,7	8,3	6,3	6,5
30	6,5	7,4	6,0	6,4
7	6,4	8,1	< 6	< 6
47	6,4	nd	7,0	nd
53	6,4	nd	6,7	nd
58	6,2	7,6	6,3	nd
33	6,2	7,9	5,9	nd
8	5,9	8,1	<6	6,0
22	5,6	7,6	5,4	5,5
20	5,4	7,6	6,2	<6
42	<5,5	8,2	<5	nd
43	<5	8,7	6,0	nd
40	<5	8,5	<5	nd
38	<5	8,4	<5	nd
41	<5	8,3	<5	nd
37	<5	8,1	<5	nd
39	<5	7,8	<5	nd
62	<5	7,2	<5	nd

D. Ejemplos de composición

“Ingrediente activo” (i.a.) tal como se utiliza a lo largo de estos ejemplos hace referencia a un compuesto de fórmula (I), sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, las formas estereoquímicamente isómeras del mismo, y la forma de N-óxido del mismo.

## ES 2 331 144 T3

### Ejemplo D.1

#### *Gotas orales*

5 Se disuelven 500 gramos del i.a. en 0,5 l de ácido 2-hidroxi-propanoico y 1,5 l de polietilenglicol a 60-80°C. Después de enfriar a 30-40°C, se añaden 35 l de polietilenglicol y la mezcla se agita concienzudamente. Se añade luego una solución de 1750 gramos de sacarina sódica en 2,5 l de agua purificada y, mientras se agita, se añaden 2,5 l de saborizante de cacao y polietilenglicol en cant. suf. hasta un volumen de 50 l, proporcionando una solución de gotas orales que comprende 10 mg/ml de i.a. La solución resultante se envasa en recipientes adecuados.

10

### Ejemplo D.2

#### *Solución oral*

15 9 gramos de 4-hidroxibenzoato de metilo y 1 gramo de 4-hidroxibenzoato de propilo se disuelven en 4 l de agua purificada hirviendo. En 3 l de esta solución se disuelven primeramente 10 gramos de ácido 2,3-dihidroxibutanodioico y después de ello 20 gramos del i.a.; se combina la última solución con la parte restante de la primera solución y se añaden a ello 12 l de 1,2,3-propanotriol y 3 l de solución de sorbitol al 70%. Se disuelven 40 gramos de sacarina sódica en 0,5 l de agua y se añaden 2 ml de esencia de frambuesa y 2 ml de esencia de grosella. Se combina la última solución con la primera, se añade agua en cant. suf. hasta un volumen de 20 l, proporcionando una solución oral que comprende 5 mg del ingrediente activo por cucharadita de té (5 ml). La solución resultante se envasa en recipientes adecuados.

20

### Ejemplo D.3

#### *Tabletas recubiertas de película*

##### *Preparación del núcleo de la tableta*

Una mezcla de 100 gramos del i.a., 570 gramos de lactosa y 200 gramos de almidón se mezclan concienzudamente y se humidifica después con una solución de 5 gramos de dodecil-sulfato de sodio y 10 gramos de polivinilpirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla en polvo húmeda se tamiza, se seca y se tamiza nuevamente. Se añaden luego 100 gramos de celulosa microcristalina y 15 gramos de aceite vegetal hidrogenado. Se mezcla bien el todo y se comprime en tabletas, obteniéndose 10.000 tabletas, cada una de las cuales contiene 10 mg del ingrediente activo.

35

##### *Recubrimiento*

40 A una solución de 10 gramos de metil-celulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado se añade una solución de 5 gramos de etil-celulosa en 150 ml de diclorometano. Se añaden luego 75 ml de diclorometano y 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. Se funden 10 gramos de polietilenglicol y se disuelven en 75 ml de diclorometano. Se añade la última solución a la primera y se añaden luego 2,5 gramos de octadecanoato de magnesio, 5 gramos de polivinilpirrolidona y 30 ml de suspensión concentrada de colorante, y se homogeneiza el todo. Los núcleos de las tabletas se recubren con la mezcla así obtenida en un aparato de recubrimiento.

45

### Ejemplo D.4

#### *Solución inyectable*

Se disuelven 1,8 gramos de 4-hidroxibenzoato de metilo y 0,2 gramos de 4-hidroxibenzoato de propilo en aproximadamente 0,5 l de agua hirviendo para inyección. Después de enfriar a aproximadamente 50°C, se añaden, mientras se agita, 4 gramos de ácido láctico, 0,05 gramos de propilenglicol y 4 gramos del i.a. Se enfría la solución a la temperatura ambiente y se completa con agua para inyección en cant. suf. hasta 1 l, obteniéndose una solución que comprende 4 mg/ml de i.a. La solución se esteriliza por filtración y se envasa en recipientes estériles.

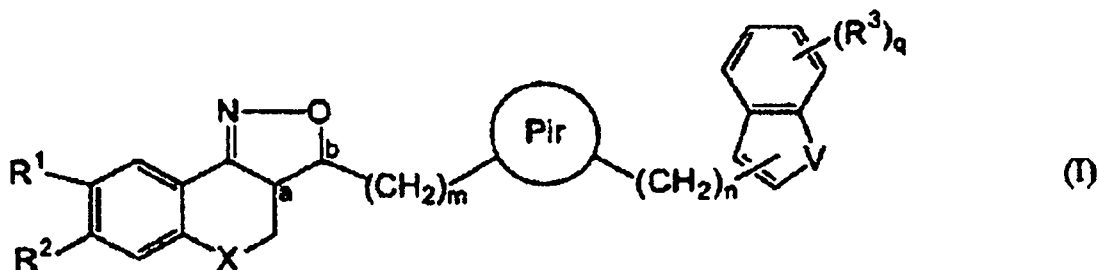
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I)



una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo o una forma de *N*-óxido del mismo, en donde:

X es CH<sub>2</sub>; NR<sup>4</sup>; S u O; en donde R<sup>4</sup> se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo, Ar, Ar-alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo y mono- y di(alquil)-aminocarbonilo;

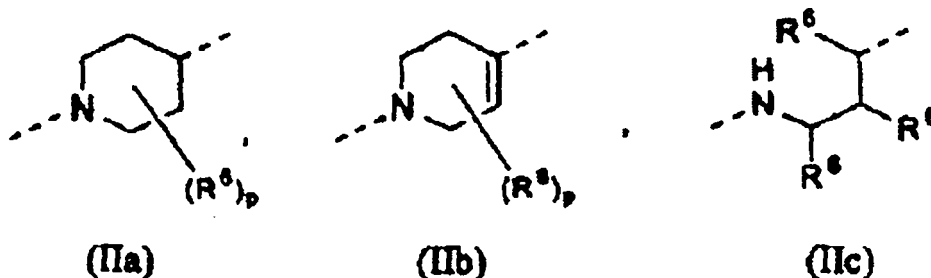
V es S; O o NR<sup>5</sup>, en donde R<sup>5</sup> se selecciona del grupo de hidrógeno y alquilo; o R<sup>5</sup> es un enlace covalente entre el nitrógeno y el resto (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno, independientemente uno de otro, del grupo de hidrógeno; halo; hidroxilo; amino; alquilo; Ar; heteroarilo; ciano; nitro; mono- y di(alquil)amino; mono- y di(Ar)amino; mono- y di(heteroaril)amino; mono- y di(alquilcarbonil)-amino; mono- y di(Ar-carbonil)amino; mono- y di(heteroarilcarbonil)amino; mono- y di(heteroaril-alquil)amino; alquiloxi; alquilcarboniloxi; Ar-carboniloxi; heteroarilcarboniloxi; alquiloxialquiloxi; alquiloxialquiloxialquiloxi; alquilcarboniloxialquiloxi; alquiloxialquilcarboniloxialquiloxi y mono- y di(alquil)aminocarboniloxialquiloxi; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden formar juntos un radical bivalente de fórmula -OCH<sub>2</sub>O-; -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- u -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo de hidrógeno; hidroxilo; amino; nitro; ciano; halo; alquilo; alquiloxi; alquiloxialquiloxi; alquiloxialquiloxialquiloxi; Ar; mono- y di(alquil)aminocarbonilamino; mono- y di(Ar)amino-carbonilamino; mono- y di(alquiloxo-carbonil-carbonil)amino; mono- y di(di(alquilcar-bonil)amino; mono- y di(alquiloxoalquilcarbonil)-amino y mono- y di(alquilsulfonil)amino;

q es un número entero igual a cero; 1 ó 2; (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada lineal de m átomos de carbono, siendo m un número entero igual a 1, 2 ó 3; (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada lineal de n átomos de carbono, siendo n un número entero igual a 1, 2, 3 ó 4;

Pir es un radical bivalente de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas (IIa), (IIb) o (IIc), estando cada radical sustituido opcionalmente con p radicales R<sup>6</sup>, en donde:



cada R<sup>6</sup> se selecciona, independientemente unos de otros, del grupo de hidrógeno; hidroxilo; amino; nitro; ciano; halo y alquilo;

p es un número entero igual a cero; 1 ó 2;

Ar es fenilo o naftilo; estando cada radical sustituido opcionalmente con uno o más radicales halo, ciano, oxo, hidroxilo, alquilo, formilo, alquiloxi o amino;

heteroarilo representa un radical heterocíclico monocíclico seleccionado del grupo de azetidinio; pirrolidinio; dioxolilo; imidazolidinilo; pirazolidinilo; piperidinio; homopiperidinio; dioxilo; morfolinilo; ditanilo; tiomorfolinilo; piperazino; imidazolidinilo; tetrahydrofurano; 2H-pirrolilo; pirrolinilo; imidazolinilo; pirazolinilo; pirrolilo; imidazolilo; pirazolilo; triazolilo; furanilo; tienilo; oxazolilo; isoxazolilo; tiazolilo; tiadiazolilo; isotiazolilo; piridinilo; pirimidinilo; pirazinilo; piridazinilo y triazinilo; cada radical heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o más radicales seleccionados del grupo de alquilo, fenilo, fenilo sustituido con alquilo, bencilo, halo, ciano, oxo, hidroxilo, formilo, alquilo, alquiloxi, alquilcarbonilo, tetrahydrofuril-carbonilo y amino; y

alquilo representa un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, estando sustituido opcionalmente cada radical hidrocarbonado con uno o más radicales halo, ciano, oxo, hidroxilo, formilo o amino.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque X es O.

3. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metoxi, siendo preferiblemente R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> ambos metoxi.

4. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> es CH<sub>2</sub> y (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> es un enlace covalente o CH<sub>2</sub>.

5. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque Pir es un radical insustituido bivalente de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas (IIa) y (IIb), en donde R<sup>6</sup> es hidrógeno y p = 1.

6. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque V es NR<sup>5</sup>, en donde R<sup>5</sup> se define como en la fórmula (I), R<sup>3</sup> se selecciona del grupo de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, amino, hidroxilo, metoxi y nitro, y q = 1.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

X es O;

V es S; O o NR<sup>5</sup>; en donde R<sup>5</sup> se selecciona del grupo de hidrógeno y alquilo; o R<sup>5</sup> es un enlace covalente entre el nitrógeno y el resto (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno, independientemente uno de otro, del grupo de hidrógeno; mono- y di(alquilcarbonil)amino; mono- y di(pirrolidinil-alquil)amino; alquiloxi; alquiloxialquiloxialquiloxi; alquilcarboniloxialquiloxi; alquiloxialquil-carboniloxialquiloxi; mono- y di(alquil)amino-carboniloxialquiloxi y morfolinilo; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden formar juntos un radical bivalente de fórmula -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-;

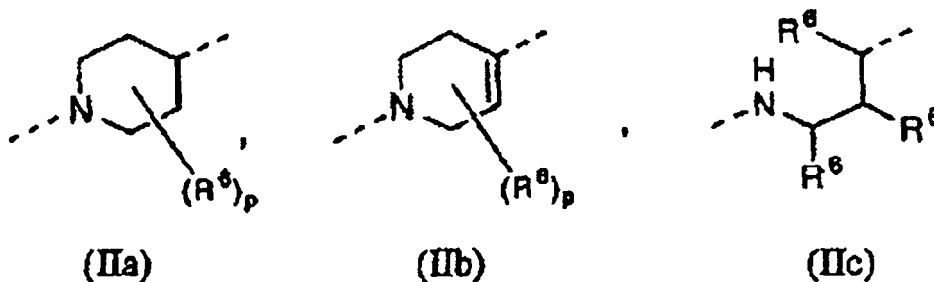
R<sup>3</sup> se selecciona del grupo de hidrógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, halo, alquilo; alquiloxi; alquiloxialquiloxialquiloxi; Ar; mono- y di(alquil)-aminocarbonilamino; mono- y di(Ar)aminocarbonil-amino; mono- y di(alquiloxocarbonilcarbonil)amino; mono- y di(alquilcarbonil)amino; mono- y di(alquiloxoalquilcarbonil)amino y mono- y di(alquil-sulfonilamino);

q es un número entero igual a cero o 1;

(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> es una cadena hidrocarbonada lineal de m átomos de carbono, siendo m un número entero igual a 1;

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada lineal de n átomos de carbono, siendo n un número entero igual a 1;

Pir es un radical bivalente de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas (IIa), (IIb) o (IIc), estando cada radical sustituido opcionalmente con p radicales R<sup>6</sup>, en donde:



## ES 2 331 144 T3

cada  $R^6$  se selecciona independientemente uno de otro, del grupo de hidrógeno; hidroxi; amino; nitro; ciano; halo y alquilo;

p es un número entero igual a cero; 1 ó 2;

Ar es fenilo; y

alquilo representa un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 2 átomos de carbono; estando cada radical sustituido opcionalmente con un radical hidroxi.

8. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso como medicina.

9. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

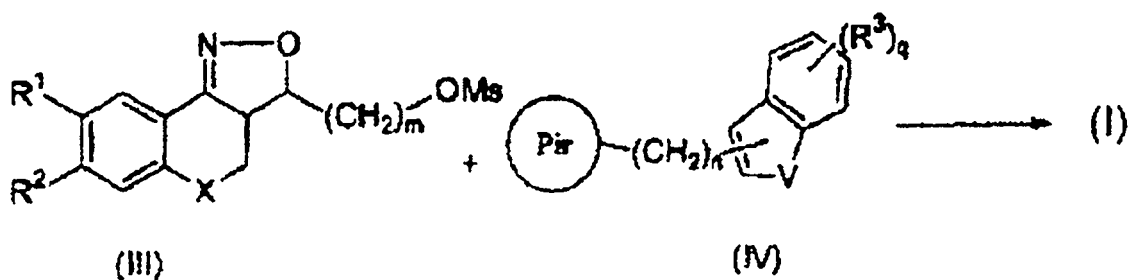
10. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de trastornos afectivos tales como trastorno general de ansiedad, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, depresión, fobia social y trastornos de la comida; y otros trastornos psiquiátricos tales como, pero sin carácter limitante, psicosis y trastornos neurológicos.

11. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la esquizofrenia.

12. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de Trastorno Bipolar y/o Trastorno de la Personalidad.

13. Proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) **caracterizado** por

a) alquilar un mesilato intermedio de fórmula (III) con un compuesto intermedio de fórmula (IV) en un disolvente inerte en la reacción y en presencia de una base adecuada; o



b) someter a aminación reductora un aldehído intermedio de fórmula (V) con un compuesto intermedio de fórmula (IV) en un disolvente inerte en la reacción y en presencia de un agente reductor;

c) y, si se desea, convertir los compuestos de fórmula (I) unos en otros siguiendo transformaciones conocidas en la técnica, y adicionalmente, si se desea, convertir los compuestos de fórmula (I) en una sal de adición de ácido no tóxica y terapéuticamente activa por tratamiento con un ácido, o en una sal de adición de base terapéuticamente activa y no tóxica por tratamiento con una base, o inversamente, convertir la forma de sal de adición de ácido en la base libre por tratamiento con álcali, o convertir la sal de adición de base en el ácido libre por tratamiento con un ácido; y, si se desea preparar formas estereoquímicamente isómeras, *N*-óxidos del mismo y sales de amonio cuaternario del mismo.