



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 304 605**

51 Int. Cl.:
C07D 207/26 (2006.01)
C07D 207/38 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04713874 .8**
86 Fecha de presentación : **24.02.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1599445**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **30.11.2005**

54 Título: **Compuestos que tienen actividad en el receptor 5-HT_{2C} y sus usos.**

30 Prioridad: **05.03.2003 GB 0305024**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2008

73 Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

72 Inventor/es: **Damiani, Federica;**
Hamprecht, Dieter;
Micheli, Fabrizio;
Pasquarello, Alessandra y
Tedesco, Giovanna

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 304 605 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

Compuestos que tienen actividad en el receptor 5-HT_{2C} y sus usos.

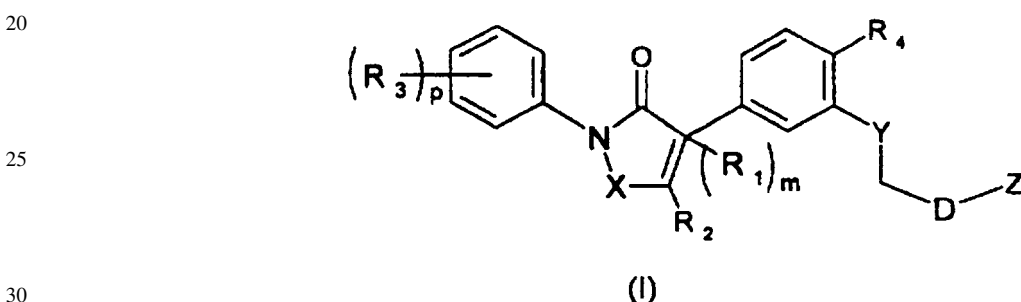
5 Esta invención se refiere a nuevos compuestos que tienen actividad farmacológica, a procedimientos para su preparación, a composiciones que los contienen y a su uso en el tratamiento de trastornos del SNC y otros trastornos.

Los documentos WO 96/23783, WO 97/48699 y WO 97/48700 describen una serie de derivados de indolina que son antagonistas del receptor 5-HT_{2C} y que se reivindican útiles en el tratamiento de diversos trastornos del SNC.

10 El documento WO 01/96308 describe compuestos de piridinona útiles para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y relacionados con el SNC.

15 Ninguna de las referencias anteriores describe compuestos que están dentro del alcance de la presente invención.

Se ha descubierto una nueva clase de compuestos que poseen actividad en el receptor 5-HT_{2C}. Por lo tanto, la presente invención proporciona, en un primer aspecto, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

35 R₁ es hidrógeno;

M es 0 cuando = es un doble enlace y m es 1 cuando = es un enlace sencillo;

R₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

40 X es un grupo -(CHR₅)- en el que R₅ es hidrógeno o alcoxi C₁₋₆;

R₃ es halógeno o alcoxi C₁₋₆;

p es 1 ó 2;

45 R₄ es alcoxi C₁₋₆, OCF₃, halógeno o ciano;

Y es oxígeno;

50 D es -CH₂-; y

Z es piperidilo.

55 A los términos siguientes, tanto si se usan solos o como parte de otro grupo, se les darán los siguientes significados, a menos que se especifique lo contrario.

El término “halógeno” y su forma abreviada “halo” se usan en la presente memoria para describir flúor, cloro, bromo o yodo.

60 El término “alquilo” se usa en la presente memoria para describir un grupo de hidrocarburo totalmente saturado de cadena lineal o ramificada. “Alquilo C₁₋₆” se refiere a grupos alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono, incluyendo todas las formas isómeras, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, sec-pentilo, n-pentilo, isopentilo, terc-pentilo y hexilo.

65 El término “alcoxi C₁₋₆” se refiere a un grupo alcoxi (o “alquiloxi”) de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono, incluyendo todas las formas isómeras, tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, neopentoxi, sec-pentoxi, n-pentoxi, isopentoxi, terc-pentoxi y hexoxi.

ES 2 304 605 T3

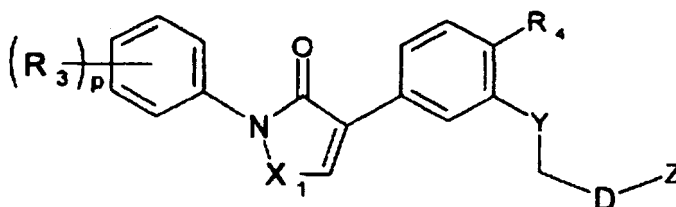
Preferiblemente, X es $-\text{CH}_2-$.

Preferiblemente, R_2 es hidrógeno.

Preferiblemente, R_3 es/son particularmente cloro o flúor, unidos en la posición 3 o en las posiciones 3,4 del anillo fenilo.

Los compuestos preferidos son compuestos en los que = es un enlace sencillo.

Los compuestos preferidos son los compuestos de fórmula (Ia):



(Ia)

en la que R_3 , p, R_4 , Y, D, Z, = son como se han definido para la fórmula (I) y X_1 es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{HC}(\text{OH})-$. Las características preferidas de la fórmula (I) también son aplicables a la fórmula (Ia).

Los compuestos preferidos incluyen:

- 1-(3,4-Diclorofenil)-5-hidroxi-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil]-pirrolidin-2-ona
- 1-(3,4-Diclorofenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil]-1,5-dihidro-pirrol-2-ona
- 1-(3,4-Diclorofenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil]-pirrolidin-2-ona
- 1-(3,4-Diclorofenil)-5-metoxi-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil]-pirrolidin-2-ona
- 1-(4-Metoxifenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil]-1,5-dihidro-pirrol-2-ona
- 1-(4-Metoxifenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil]pirrolidin-2-ona
- 1-(3-Cloro-4-metoxifenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil]pirrolidin-2-ona
- 1-(3-Cloro-4-metoxifenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil]-1,5-dihidro-pirrol-2-ona
- 1-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil]pirrolidin-2-ona
- 1-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil]-1,5-dihidro-pirrol-2-ona
- 1-(3-Fluorofenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil]pirrolidin-2-ona
- 1-(3-Fluorofenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil]-1,5-dihidro-pirrol-2-ona
- 1-(3,4-Diclorofenil)-5,5-dimetil-4-hidroxi-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)-fenil]pirrol-2-ona
- 1-(3,4-Diclorofenil)-5,5-dimetil-4-hidroxi-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)-fenil]pirrol-2-ona

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácidos. Deberá apreciarse que para su uso en medicina, las sales de los compuestos de la fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para los especialistas en la materia e incluyen las descritas en J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, tales como las sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalensulfónico.

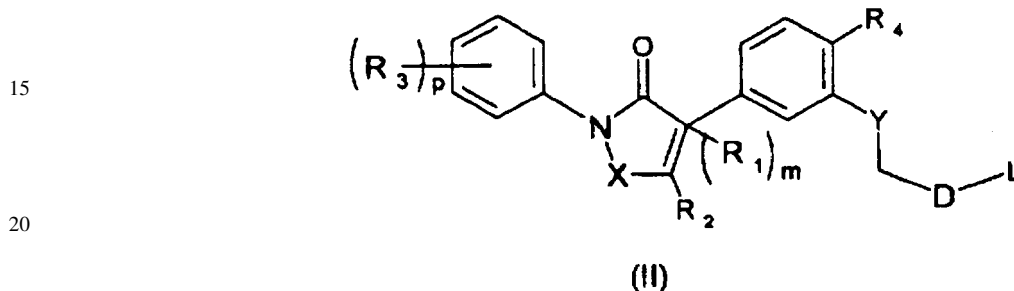
Los compuestos de esta invención pueden estar en forma cristalina o no cristalina y, si están en forma cristalina, pueden estar opcionalmente hidratados o solvatados. Esta invención incluye dentro de su alcance hidratos estequiométricos así como compuestos que contienen cantidades variables de agua.

ES 2 304 605 T3

Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisómeras (por ejemplo, isómeros geométricos o (“*cis-trans*”), diastereómeros y enantiómeros) y la invención se extiende a cada una de estas formas estereoisómeras y a mezclas de los mismos, incluyendo racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas pueden separarse unas de otras por los métodos habituales, o cualquier isómero dado puede obtenerse por síntesis estereoespecífica o asimétrica. La invención también se extiende a cualquier forma tautomérica y mezclas de las mismas.

La presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo dicho procedimiento:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

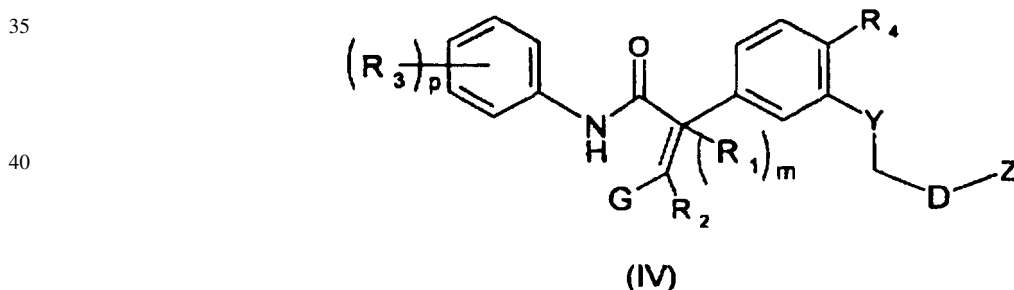


en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , m , p , X , $=$, Y y D son como se han definido para la fórmula (I), y L es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (III):



en la que Z es como se define para la fórmula (I); o

(b) ciclar un compuesto de fórmula (IV):



en la que R_1 , R_2 , m , R_3 , p , R_4 , Y , D , Z y $=$ son como se han definido para la fórmula (I) y G es un grupo $-X=CH_2$, en el que X es como se ha definido para la fórmula (I), deshidrogenado, según se requiera;

y después de esto, para el proceso (a) o el proceso (b), opcionalmente seguido de:

- retirar cualquier grupo protector; y/o
- convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I); y/o
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Para la reacción del proceso (a), convenientemente L es mesilato. La reacción puede tener lugar en un disolvente tal como DMF en presencia de yoduro sódico y carbonato potásico.

La reacción del proceso (b) se realiza adecuadamente en un disolvente tal como THF en presencia de OsO_4 y $NaIO_4$.

Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en otros compuestos de fórmula (I) utilizando técnicas convencionales. Por ejemplo, y a modo de ilustración y no como limitación, un compuesto en el que X es $-(HCOH)-$ puede convertirse en un compuesto en el que X es $-(CH_2)-$ usando un agente reductor adecuado, tal como ácido trietilsilano-trifluoroacético usando diclorometano como disolvente, y un compuesto en el que R_1 es hidroxilo puede convertirse en un compuesto en el que m es 0 y $=$ es un doble enlace mediante una reacción de eliminación en TFA.

ES 2 304 605 T3

Los compuestos de fórmulas (II), (III) y (IV) están disponibles en el mercado, pueden prepararse de acuerdo con métodos descritos en la presente memoria o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos o por métodos análogos a los mismos.

5 Los especialistas en la técnica entenderán que puede ser necesario proteger ciertos grupos para realizar los procesos anteriores. Los grupos protectores adecuados y los métodos para su unión y eliminación son convencionales en la técnica de la química orgánica, tales como los descritos en Greene T.W. "Protective groups in organic synthesis" Nueva York, Wiley (1981).

10 Pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables de forma convencional por reacción con el ácido o derivado de ácido apropiado.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica, comprendiendo el proceso mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 Una composición farmacéutica de la invención, que puede prepararse por mezcla, adecuadamente a la temperatura ambiente y a presión atmosférica, se adapta normalmente para administración oral, parenteral o rectal y, como tal, puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o infundibles o supositorios. Se prefieren generalmente las composiciones administrables por vía oral.

30 Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en forma de dosis unitaria y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa), materiales de carga (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes para comprimir (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico); y agentes humectantes aceptables (p. ej., laurilsulfato de sodio). Los comprimidos se pueden recubrir de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica clásica.

35 Los preparados líquidos orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensión acuosa u oleosa, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden estar en forma de un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión (p. ej., jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (p. ej., lecitina o goma arábiga), vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles, p. ej., aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), conservantes (p. ej., p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico) y, si se desea, agentes saporíferos o colorantes convencionales, sales tamponantes y agentes edulcorantes en la medida apropiada. Las preparaciones para administración oral pueden formularse adecuadamente para dar una liberación controlada del compuesto activo.

45 Para administración parenteral, se preparan formas farmacéuticas unitarias fluidas utilizando un compuesto de la invención o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo estéril. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de administración unitaria, p. ej., en ampollas o multi-dosis, utilizando un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo y un vehículo estéril, opcionalmente con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, p. ej. agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la concentración usados, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. En la preparación de soluciones, el compuesto se puede disolver para inyección y esterilizar por filtración antes de cargarlo en un vial o ampolla adecuado y sellarlo. 50 De manera ventajosa, se disuelven en el vehículo coadyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes o agentes tamponantes. Para mejorar la estabilidad, la composición puede congelarse después de cargarse en el vial y el agua puede retirarse al vacío. Las suspensiones parenterales se preparan esencialmente de la misma manera, con la excepción de que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y la esterilización no puede efectuarse por filtración. El compuesto puede esterilizarse por exposición a óxido de etileno antes de suspenderse en un vehículo estéril. 55 Ventajosamente, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

60 Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y, en general, también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Pueden formularse gotas con una base acuosa o no acuosa que también comprenden uno o más agentes dispersantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes o agentes de suspensión. Pueden contener también un conservante.

ES 2 304 605 T3

Los compuestos de la invención también pueden formularse en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, que contienen, por ejemplo, bases de supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos. Los compuestos de la invención también pueden formularse como preparaciones de depósito. Estas formulaciones de actuación prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intramuscular) o por inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

Para la administración intranasal, los compuestos de la invención pueden formularse como soluciones para su administración a través de un dispositivo adecuado de dosificación o de dosis unitaria o, como alternativa, como una mezcla en polvo con un vehículo adecuado para su administración utilizando un dispositivo de administración adecuado. De esta manera, los compuestos de la fórmula (I) pueden formularse para administración oral, bucal, parenteral, tópica (incluyendo oftálmica y nasal), de depósito o rectal o en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación (a través de la boca o de la nariz).

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración tópica en forma de ungüentos, cremas, geles, lociones, pesarios, aerosoles o gotas (por ejemplo, gotas para los ojos, oídos o nariz). Las pomadas y las cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las pomadas para administración oftálmica se pueden fabricar de manera estéril usando componentes esterilizados.

Los compuestos de la presente invención tienen afinidad por el receptor 5-HT_{2C}. La afinidad puede determinarse valorando su capacidad para desplazar a la [³H]-mesulergina de clones de 5-HT_{2C} de rata o humanos expresados en células 293 *in vitro*, como se describe en el documento WO 94/04533.

Todos los compuestos de Ejemplo se probaron según este ensayo y se descubrió que tenían valores de pK_i >5,8. Algunos compuestos muestran una afinidad considerablemente más alta en el intervalo de 7,0 a >9,0 en células humanas.

La actividad intrínseca de los compuestos de esta invención puede determinarse de acuerdo con el ensayo funcional de [³⁵S]GTPγS que se describe en el documento WO 99/07700.

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son de utilidad en el tratamiento de ciertos trastornos de SNC tales como depresión (término que se utiliza en la presente memoria para incluir depresión bipolar, depresión unipolar, episodios depresivos mayores únicos o recurrentes con o sin características psicóticas, características catatónicas, características melancólicas, características atípicas o inicio puerperal, trastorno afectivo estacional, trastornos distímicos con comienzo precoz o tardío y con o sin características atípicas, depresión neurótica y fobia social, depresión que acompaña a la demencia por ejemplo del tipo de Alzheimer, demencia vascular con estado de ánimo deprimido, trastorno esquizoafectivo o el tipo deprimido, y trastornos depresivos producidos por afecciones generalizadas que incluyen, pero sin limitación, infarto de miocardio, diabetes, aborto natural o provocado, *etc.*), ansiedad que incluye trastorno de ansiedad generalizada y de ansiedad social, esquizofrenia, trastorno de pánico, agorafobia, fobia social, epilepsia, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de estrés postraumático, dolor (particularmente dolor neuropático), migraña, trastornos de la memoria, que incluyen demencia, trastornos amnésicos y deterioro de la memoria asociado con la edad, trastornos del comportamiento alimentario que incluyen anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, disfunción sexual, trastornos del sueño (que incluyen perturbación del ritmo circadiano, disomnio, insomnio, apnea del sueño y narcolepsia), síndrome de abstinencia de drogas de abuso tales como de cocaína, etanol, nicotina, cafeína, fenciclidina (compuestos similares a la fenciclidina), opiáceos (por ejemplo, cannabis, heroína, morfina), hipnóticos sedantes, anfetaminas o fármacos relacionados con anfetaminas (por ejemplo, dextroanfetamina, metilanfetamina) o una combinación de los mismos, enfermedad de Alzheimer, trastornos motores tales como enfermedad de Parkinson, demencia en la enfermedad de Parkinson, Parkinsonismo inducido con neurolepticos y discinesias tardías, así como otros trastornos psiquiátricos, trastornos asociados con traumatismo espinal y/o traumatismo craneoencefálico tal como hidrocefalia, trastornos gastrointestinales tales como el IBS (Síndrome del Intestino Irritable, por sus siglas en inglés), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, daño inducido por fármacos antiinflamatorios no esteroideos, así como enfermedades microvasculares tales como edema macular y retinopatía.

Se debe entender que, como se utiliza en la presente memoria, el término “tratamiento” se refiere al alivio de los síntomas consolidados así como a la profilaxis.

Así, la presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como una sustancia terapéutica. En particular, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de los trastornos mencionados más arriba. En particular, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como una sustancia terapéutica en el tratamiento de un trastorno del SNC. Preferentemente el trastorno del SNC es depresión o ansiedad.

ES 2 304 605 T3

Los compuestos de la invención se pueden administrar combinados con otras sustancias activas tales como antagonistas de 5HT₃, antagonistas de NK-1, agonistas de serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de noradrenalina (ISRN), antidepresivos tricíclicos y/o antidepresivos dopaminérgicos.

5

Los antagonistas de 5HT₃ adecuados que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, ondansetrón, granisetron, metoclopramida.

Los agonistas de serotonina adecuados que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen sumatriptán, rauwolscina, yohimbina, metoclopramida.

10

Los SSRI adecuados que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen fluoxetina, citalopram, femoxetina, fluvoxamina, paroxetina, indalpina, sertralina, zimeldina.

Los SNRI adecuados que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen venlafaxina y reboxetina.

15

Los antidepresivos tricíclicos adecuados que pueden usarse combinados con un compuesto de la invención incluyen imipramina, amitriptilina, clomipramina y nortriptilina.

20

Los antidepresivos dopaminérgicos adecuados que pueden usarse combinados con un compuesto de la invención incluyen bupropión y aminaprina.

Se comprenderá que los compuestos de la combinación o composición se pueden administrar simultáneamente (tanto en formulaciones farmacéuticas iguales como diferentes), separadamente o secuencialmente.

25

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de los trastornos anteriores. En particular la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno del SNC. Preferentemente el trastorno del SNC es depresión o ansiedad.

30

La composición de la presente invención puede contener de 0,1% a 99% en peso, preferentemente de 10 a 60% en peso, del producto activo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto usada en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente variará de manera usual con la gravedad de los trastornos, el peso del paciente, y otros factores similares. Sin embargo, como pauta general, pueden ser dosis unitarias adecuadas de 0,05 a 1000 mg, más convenientemente de 1,0 a 200 mg, y estas dosis pueden administrarse más de una vez al día, por ejemplo, dos o tres veces al día. Dicha terapia puede prolongarse durante varias semanas o varios meses. Cuando se administran de acuerdo con la invención, no se espera ningún efecto toxicológico inaceptable con los compuestos de la invención.

35

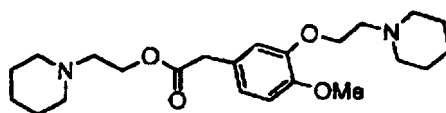
40

Las Descripciones y Ejemplos siguientes ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención.

45 Preparación 1

Éster 2-piperidin-1-iletílico del ácido [4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoksi)fenil]acético

50



55

Una mezcla de ácido (3-hidroxi-4-metoxifenil)acético (1,85 g), DMF seca (25 ml), K₂CO₃ (5,9 g) e hidrocloreto de N-cloroetilpiperidina (3,74 g) se calentó a 40°C durante 5 h. Después, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó (salmuera) y se concentró para dar el compuesto del título (3,76 g) en forma de un aceite de color naranja.

60

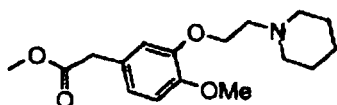
RMN (¹H, CDCl₃): δ 6,93-6,80 (m, 3H), 4,22 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,66-2,40 (m, 10H), 1,66-1,40 (m, 12H).

65

ES 2 304 605 T3

Preparación 2

Éster metílico del ácido [4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]-acético

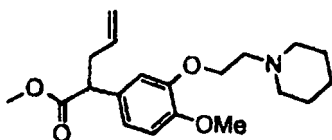


Se calentó éster 2-piperidin-1-iletílico del ácido [4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]acético (6,3 g) en MeOH (6 ml), THF (6 ml) y agua (6 ml) que contenía KOH (1,7 g) a 45°C durante 1 h y después se dejó enfriar a 25°C durante 90 min. Después, con agitación en un baño de hielo, se añadió HCl acuoso conc. (6 ml). La mezcla se evaporó a sequedad. El material se calentó a reflujo con HCl en MeOH (1 M) durante 4 h, se concentró y se extrajo con CH₂Cl₂. La mezcla se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (4,4 g) en forma de un aceite de color naranja.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 6,88-6,79 (m, 3H), 4,18 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,56 (s a, 4H), 1,66 (s a, 4H), 1,46 (s a, 2H).

Preparación 3

Éster metílico del ácido 2-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]-pent-4-enoico

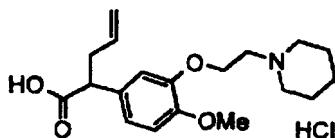


Procedimiento: A una solución de éster metílico del ácido [4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]acético (2,1 g) en THF (seco, 15 ml) a -78°C se le añadió lentamente bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF, 8,2 ml). La solución se agitó a esta temperatura durante 15 min antes de que se añadiera bromuro de alilo (0,59 ml). Después de 30 min más, se añadieron agua y EtOAc con agitación. La mezcla se dejó calentar a 25°C, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó (salmuera), se concentró y se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃) para dar el compuesto del título (1,3 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 6,90-6,80 (m, 3H), 5,76-5,67 (m, 1H), 5,10-4,98 (m, 2H), 4,18 (s a, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,56 (t, 1H), 2,86 (s a, 2H), 2,83-2,73 (m, 1H), 2,65-2,45 (m, 5H), 1,65 (s a, 4H), 1,47 (s a, 2H). EM (m/z): 348 [MH]⁺.

Preparación 4

Sal hidrocioruro del ácido 2-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]pent-4-enoico



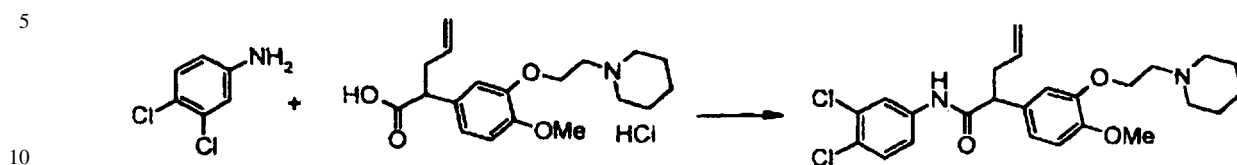
Se calentó éster metílico del ácido 2-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]pent-4-enoico (1,3 g) en MeOH (2 ml), THF (2 ml) y agua (2 ml) que contenía KOH (0,42 g) a 45°C durante 1 h y después se dejó enfriar a 25°C. La mezcla se evaporó a sequedad. Se añadieron THF (5 ml) y HCl acuoso conc. (0,62 ml), la mezcla se concentró, se extrajo con CH₂Cl₂, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (1,2 g) en forma de una espuma de color blanquecino.

RMN (¹H, CD₃OD): δ 7,05 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,81-5,70 (m, 1H), 5,02 (dd, 1H), 4,92 (dd, 1H), 4,31 (dd, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,48-3,42 (m, 3H), 3,37-3,28 (m, 4H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 1H), 1,91-1,84 (m, 4H), 1,72-1,63 (m, 2H). EM (m/z): 334 [MH]⁺.

ES 2 304 605 T3

Preparación 5

(3,4-Diclorofenil)amida del ácido 2-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]pent-4-enoico



15 A una solución de sal hidroc্লoruro del ácido 2-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)-fenil]pent-4-enoico (0,46 g) en CH₂Cl₂ seco (4 ml), en una atmósfera de N₂, se le añadieron, a 0°C, cloruro de oxalilo (0,11 ml) y DMF (cat.). Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío. A este material se le añadieron tolueno (seco, 4 ml) y 3,4-dicloroanilina (0,20 g). La mezcla se calentó a 105°C durante 4 h y después se repartió entre NaHCO₃ acuoso y EtOAc. La capa orgánica se lavó (salmuera), se concentró y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃) para dar el compuesto del título (0,35 g) en forma de un aceite de color ligeramente pardo.

20 RMN (¹H, CDCl₃): δ 7,74 (s, 1H), 7,55 (s a, 1H), 7,31 (s a, 2H), 6,96 (s a, 1H), 6,91-6,83 (m, 2H), 5,77-5,68 (m, 1H), 5,09 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,23-4,16 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,53 (t, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,83 (t, 2H), 2,55 (s a, 4H), 1,68-1,62 (m, 4H), 1,47 (s a, 3H). EM (m/z): 477 [MH]⁺. 2Cl.

Preparación 6

Éster metílico del ácido 2-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]-propanoico



35 A una solución de éster metílico del ácido [4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)-fenil]acético (0,60 g) en THF (seco, 6 ml) a -78°C se le añadió lentamente bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF, 2,3 ml). La solución se agitó a esta temperatura durante 15 min antes de que se añadiera yodometano (0,12 ml) y después se calentó a 25°C. Después de 16 h, se añadieron NaHCO₃ acuoso y EtOAc con agitación, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó (salmuera), se concentró y se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃) para dar el compuesto del título (0,27 g) en forma de un aceite de color ligeramente amarillo.

40 RMN (¹H, CD₃OD): δ 6,88-6,75 (m, 3H), 4,12 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,67-3,34 (m, 4H), 2,78 (t, 2H), 2,50 (s a, 4H), 1,65-1,37 (m, 9H). MS (m/z): 322 [MH]⁺.

Preparación 7

Ácido 2-(3,4-diclorofenilamino)-2-metilpropiónico



60 A una solución de 3,4-dicloroanilina (2 g, 12,4 mmol) y 1,1,1-tricloro-2-metil-2-propanol 0,5 hidrato (3,47 g, 18,63 mmol) en acetona (25 ml) se le añadió KOH (2,79 g, 49,7 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 1 h a 0°C y durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con éter y se lavó con éter dietílico. La solución acuosa se acidificó con ácido cítrico y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre NaSO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título con un rendimiento de 2,2 g en forma de un sólido de color blanco (72%).

65 RMN (¹H, DMSO): δ 12,30 (s a, 1 H), 7,18 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,40 (dd, 1H), 4,98 (s a, 1H), 1,40 (s, 4H).

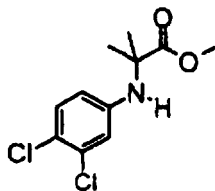
ES 2 304 605 T3

Preparación 8

2-(3,4-Diclorofenilamino)-2-metilpropionato de metilo

5

10



15 A una solución de ácido 2-metil-2-(3,4-dicloroanilina)propiónico (0,50 g, 2,02 mmol) en MeOH+CH₂Cl₂ (14+7 ml) se le añadieron trietilamina (0,57 ml, 4,08 mmol) y Me₃SiCHN₂ (2 M en hexano, 6,06 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc:ciclohexano = 1:9) para dar el compuesto del título con un rendimiento de 489 mg en forma de un sólido de color blanco (93%).

20

RMN (¹H, DMSO): δ 7,42 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,35 (dd, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,45 (s, 6H).

Preparación 9

25

Sal hidrocioruro del ácido 2-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)-fenil]acético

30



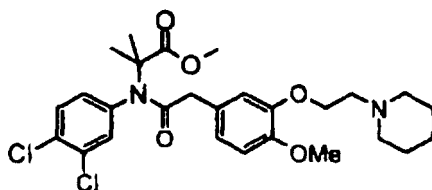
35 A una solución de 2-(3-[2-piperidin-1-iletoxi]-4-metoxifenil)acetato de metilo (0,59 g, 1,92 mmol) en THF+MeOH (1+1 ml) a 25°C se le añadió una solución de KOH (0,21 g, 3,84 mmol) en H₂O (1 ml). La solución se calentó a 45°C durante 1,5 horas. Después de la retirada del disolvente al vacío, el residuo se disolvió en THF y se acidificó a 0°C con HCl acuoso conc. La mezcla se concentró a sequedad al vacío y el producto en bruto se extrajo con PrOH/CH₂Cl₂ (1/1), se filtró y se concentró a sequedad al vacío para dar el compuesto del título con un rendimiento de 544 mg en forma de un sólido de color pardo (rend. = 96%). EM (m/z): 294 [MH]⁺.

40

Preparación 10

Éster metílico del ácido 2-((3,4-diclorofenil)-[2-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]acetil]amino)-2-metilpropiónico

50



55

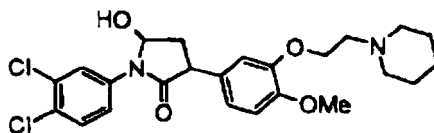
60 A una solución de sal hidrocioruro del ácido 2-(3-[2-piperidin-1-iletoxi]-4-metoxifenil)acético (0,62 g, 1,89 mmol) en CH₂Cl₂ (9 ml) a 0°C se le añadieron cloruro de oxalilo (0,33 ml, 3,78 mmol) y DMF (unas gotas). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se concentró a sequedad al vacío. El producto en bruto se disolvió en 1,4-dioxano, se añadió a una solución de 2-metil-2-(3,4-dicloroanilina)-propionato de metilo (0,47 g, 1,78 mmol) en 1,4-dioxano y se calentó a 90°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ acuoso conc. y salmuera y se secó sobre NaSO₄ anhidro. Después de la purificación por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1), se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 681 mg en forma de un aceite de color pardo (61%). EM (m/z): 537 [MH]⁺ (2Cl).

65

ES 2 304 605 T3

Ejemplo 1

1-(3,4-Diclorofenil)-5-hidroxi-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]-pirrolidin-2-ona

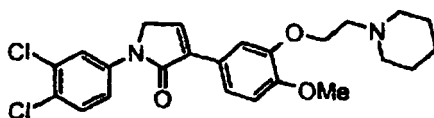


A una solución de (3,4-diclorofenil)amida del ácido 2-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]pent-4-enoico (0,30 g) en THF/H₂O (5/1, 12 ml) se le añadieron OsO₄ (al 4% en peso en agua, 0,2 ml) y NaIO₄ (0,41 g). Después de 20 horas, se añadió un exceso de Na₂S₂O₃ acuoso con agitación. Después de 5 min. la mezcla se repartió entre NaHCO₃ acuoso sat. y EtOAc. La capa orgánica se lavó (salmuera), se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto del título en forma de una espuma incolora (0,20 g, mezcla aprox. 2:1 de diastereoisómeros):

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7,80 y 7,74 (2d, 1H), 7,55-7,35 (m, 2H), 7,00 (s, 0,33H), 6,92 (d, 0,33H), 6,83-6,70 (m, 2,34H), 5,70-5,59 (m, 1H), 4,17-4,00 (m, 3,67H), 3,82 (s, 3H), 3,70 (dd, 0,33H), 2,95-2,85 (m, 0,33H), 2,77 (t, 2H), 2,55-2,34 (m, 5,34H), 2,17-2,08 (m, 0,33H), 1,62-1,50 (m, 4H), 1,46-1,35 (m, 2H), MS (*m/z*): 479 [MH]⁺, 2Cl.

Ejemplo 2

1-(3,4-Diclorofenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]-1,6-dihidro-pirrol-2-ona

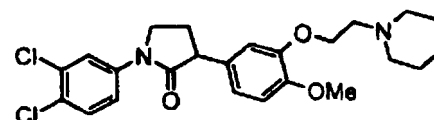


A 1-(3,4-diclorofenil)-5-hidroxi-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]pirrolidin-2-ona (0,13 g) en CH₂Cl₂ (seco, 5 ml) y Et₃SiH (0,13 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una solución de ácido trifluoroacético (0,22 ml) en CH₂Cl₂ (seco, 1 ml). La mezcla se dejó calentar a 25°C. Después de 20 h, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃) para dar una mezcla de 1-(3,4-diclorofenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]pirrolidin-2-ona y 1-(3,4-diclorofenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]-1,5-dihidro-pirrol-2-ona. Después de la trituración con EtOAc:éter de petróleo (40-60), se obtuvo una mezcla 1:2 del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7,99 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,43 (d, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,87 (t, 2H), 2,56 (s a, 4H), 1,70-1,60 (m, 4H), 1,47 (s a, 2H). EM (*m/z*): 461 [MH]⁺, 2Cl. p.f.: 98-99°C.

Ejemplo 3

1-(3,4-Diclorofenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]pirrolidin-2-ona



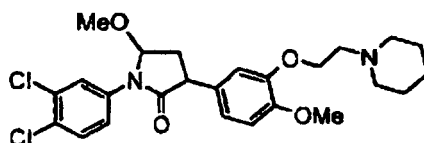
El compuesto del título (22 mg) se obtuvo en forma de una película incolora a partir de las aguas madre del Ejemplo 2 por retirada de los volátiles, extracción con hexano y concentración de los solubles de hexano al vacío.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7,87 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,89-6,83 (m, 3H), 4,17 (t, 2H), 3,95-3,80 (m, 6H), 2,82 (t, 2H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,52 (s a, 4H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,64-1,58 (m, 4H), 1,50-1,42 (m, 2H). EM (*m/z*): 463 [MH]⁺, 2Cl.

ES 2 304 605 T3

Ejemplo 4

1-(3,4-Diclorofenil)-5-metoxi-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletotoxi)fenil]-pirrolidin-2-ona



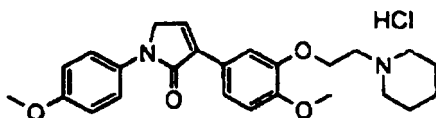
Se trató 1-(3,4-diclorofenil)-5-hidroxi-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletotoxi)fenil]-pirrolidin-2-ona con MeOH (seco, 2 ml) que contenía 4-toluenosulfonato de piridinio (42 mg) a 25°C durante 4 días, a 50°C durante 4 h y a 60°C durante 6 h. La mezcla se repartió entre NaHCO₃ acuoso y EtOAc. La capa orgánica se recogió, se concentró y se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃). Se aisló un diastereómero principal (sustitución 3,5-*trans* de la pirrolidin-2-ona, 25 mg de película de color ligeramente amarillo) además de una mezcla aprox. 1:1 del diastereoisómero principal y el secundario (4 mg de película incolora) y se recuperó material de partida que no había reaccionado (21 mg de 1-(3,4-diclorofenil)-5-hidroxi-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletotoxi)fenil]pirrolidin-2-ona).

Diastereoisómero principal: RMN (¹H, CDCl₃): δ 7,81 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,90-6,82 (m, 3H), 5,32 (d, 1H), 4,17 (t, 2H), 4,02 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,84 (t, 2H), 2,64 (dd, 1H), 2,56 (s a, 4H), 2,37-2,30 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 4H), 1,50-1,40 (m, 2H). EM (*m/z*): 493 [MH]⁺, 2Cl.

Mezcla aprox. 1:1 de diastereoisómero principal y secundario: RMN (¹H, CDCl₃): δ 7,82 y 7,74 (2d, 1H), 7,51 (d, 0,5H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,03 (d, 0,5H), 6,97 (dd, 0,5 H), 6,91-6,83 (m, 2,5H), 5,37-5,33 (m, 1H), 4,26-4,20 (m, 2H), 4,02 (dd, 0,5H), 3,85 (2s, 3H), 3,77 (dd, 0,5H), 3,41 y 3,38 (2s, 3H), 2,89 (s a, 2H), 2,85-2,78 (m, 0,5H), 2,70-2,50 (m, 4,5H), 2,37-2,24 (m, 1H), 1,66 (s a, 4H), 1,48 (s a, 2H). MS (*m/z*): 493 [MH]⁺, 2Cl.

Ejemplo 5

Hidrocioruro de 1-(4-metoxifenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletotoxi)-fenil]-1,5-dihidro-pirrol-2-ona



A una solución de (4-metoxifenil)amida del ácido 2-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletotoxi)fenil]-pent-4-enoico (preparada de una manera análoga al Procedimiento 5, 570 mg, 1,3 mmol) en 8/1 de acetona/H₂O (33 ml) se le añadieron N-óxido de N-metilmorfolina (2 equiv., 304 mg) y OsO₄ (solución al 4% en peso en agua, cat., 0,84 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y después se interrumpió con 40 ml de Na₂SO₃ sat. Después de 15 minutos de agitación, el diol se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. Después, el producto en bruto se disolvió en 1/1 de THF/H₂O (30 ml) y se añadió peryodato potásico (1,5 equiv., 391 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. La cromatografía ultrarrápida del producto en bruto (gel de sílice, 150/10/1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ ac.) dio 245 mg del producto ciclado.

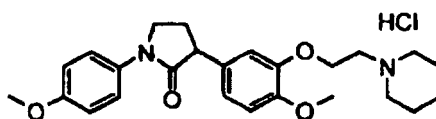
Este material (130 mg) se disolvió en TFA (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró al vacío. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se añadió HCl (1 M en Et₂O, 2 ml), los volátiles se evaporaron y el residuo se trituroó con Et₂O para dar 130 mg del producto del título en forma de un sólido de color rosa claro: RMN (¹H, DMSO-d₆): δ 9,9 (s a, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,7-6,64 (m, 2H), 7,67 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,99 (d, 2H), 4,56 (d, 2H), 4,39 (t a, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 1,81 (m, 4H), 1,7 (m, 1H), 1,4 (m, 1H). EM (*m/z*): 423 [MH]⁺.

ES 2 304 605 T3

Ejemplo 6

Hidrocloruro de 1-(4-metoxifenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoksi)-fenil]pirrolidin-2-ona

5



10

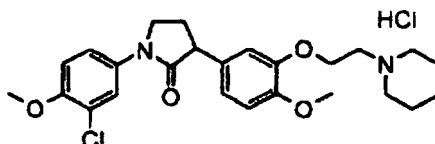
El producto se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 3.

15 RMN (¹H, DMSO-d₆): δ 9,87 (s a, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,0-6,8 (m, 5H), 4,33 (t, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,84 (t, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,55 (d, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,85-1,65 (m, 5H), 1,39 (m, 1H). EM (*m/z*): 425 [MH]⁺.

Ejemplo 7

20 *Hidrocloruro de 1-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoksi)fenil]pirrolidin-2-ona*

25



30

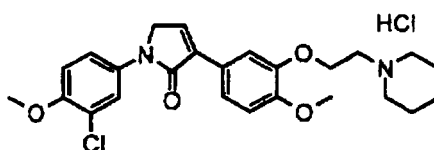
El producto se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 3.

35 RMN (¹H, DMSO-d₆): δ 9,75 (s a, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,90 (dd, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,87 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,9 (m, 4H), 1,4 (m, 2H). EM (*m/z*): 459 [MH]⁺, 1Cl.

Ejemplo 8

40 *Hidrocloruro de 1-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoksi)fenil]-1,5-dihidro-pirrol-2-ona*

45



50

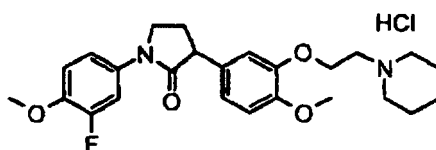
El producto se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 6.

55 RMN (¹H, DMSO-d₆): δ 9,76 (s a, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,68 (m, 4H), 7,19 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,59 (d, 2H), 4,38 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,4 (m, 2H). EM (*m/z*): 457 [MH]⁺, 1 Cl.

Ejemplo 9

60 *Hidrocloruro de 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoksi)fenil]-pirrolidin-2-ona*

65



65

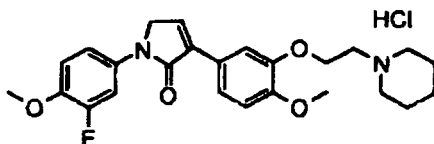
El producto se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 3.

ES 2 304 605 T3

RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 9,82 (s a, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,17 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,90 (dd, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,87 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,85 (m, 4H), 1,4 (m, 2H). EM (m/z): 443 [MH] $^+$.

5 Ejemplo 10

Hidrocloruro de 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoksi)fenil]-1,5-dihidro-pirrol-2-ona

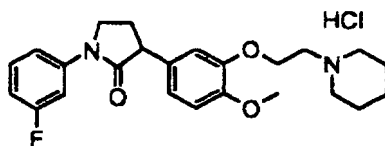


El producto se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 6.

20 RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 9,87 (s a, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,66 (dd, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,58 (d, 2H), 4,39 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,57 (d a, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 1,9-1,75 (m, 5H), 1,4 (m, 1H). EM (m/z): 441 [MH] $^+$.

25 Ejemplo 11

Hidrocloruro de 1-(3-fluorofenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoksi)-fenil]pirrolidin-2-ona

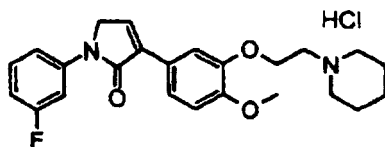


El producto se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 3.

40 RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 9,75 (s a, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 6,92 (dd, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,90 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,5-2,2 (m, 2H), 1,82 (m, 4H), 1,4 (m, 2H). MS (m/z): 413 [MH] $^+$.

45 Ejemplo 12

Hidrocloruro de 1-(3-fluorofenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoksi)-fenil]-1,5-dihidro-pirrol-2-ona



El producto se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 6.

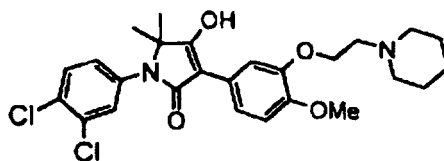
60 RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 9,9 (s a, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,97 (m, 1H), 4,62 (d, 2H), 4,39 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 1,9 (m, 4H), 1,4 (m, 2H). EM (m/z): 411 [MH] $^+$.

65

ES 2 304 605 T3

Ejemplo 13

1-(3,4-Diclorofenil)-5,5-dimetil-4-hidroxi-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]-pirrol-2-ona

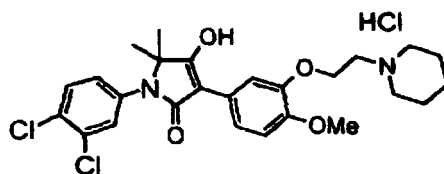


A una solución de éster metílico del ácido 2-((3,4-diclorofenil)-{2-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]acetil}amino)-2-metilpropiónico (0,19 g, 0,35 mmol) en CH_2Cl_2 +THF (1,5+1,5 ml) a 0°C se le añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 13,9 mg, 0,35 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se enfrió a 0°C y se añadió HCl (1 M en Et_2O , 0,35 mmol). Después de agitar la solución a temperatura ambiente durante 15 minutos, el disolvente se retiró al vacío y el producto bruto se disolvió en CH_2Cl_2 , se filtró y se concentró a sequedad al vacío. Después de la purificación por cromatografía ultrarrápida (CH_2Cl_2 :MeOH = (9:1)), se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 143 mg en forma de un sólido de color amarillo (82%).

RMN (^1H , DMSO): δ 9,50 (s a, 1H), 8,16 (s a, 1H), 7,97 (d a, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,27 (m, 4H), 1,71 (m, 4H), 1,50 (m a, 2H), 1,25 (s, 6H). EM (m/z): 505 $[\text{MH}]^+$ (2Cl).

Ejemplo 14

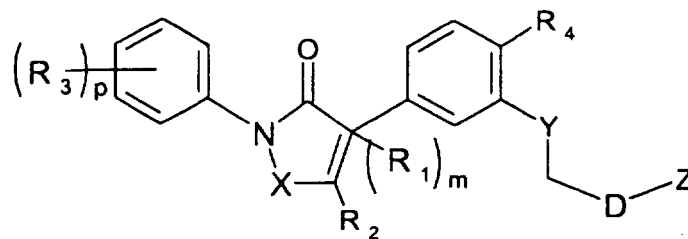
Sal hidrocioruro de 1-(3,4-diclorofenil)-5,5-dimetil-4-hidroxi-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]pirrol-2-ona



A una solución de 1-(3,4-diclorofenil)-5,5-dimetil-4-hidroxi-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]pirrol-2-ona en CH_2Cl_2 se le añadió exceso de HCl (1 M en Et_2O). La mezcla resultante se evaporó a sequedad y el residuo se trituró con Et_2O y se secó para dar el compuesto del título con un rendimiento de 5 mg en forma de un sólido de color blanco (66%).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en la que:

R₁ es hidrógeno;

m es 0 cuando = es un doble enlace y m es 1 cuando = es un enlace sencillo;

R₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

X es un grupo -(CHR₅)- en el que R₅ es hidrógeno o alcoxi C₁₋₆;

R₃ es halógeno o alcoxi C₁₋₆;

p es 1 ó 2;

R₄ es metoxi;

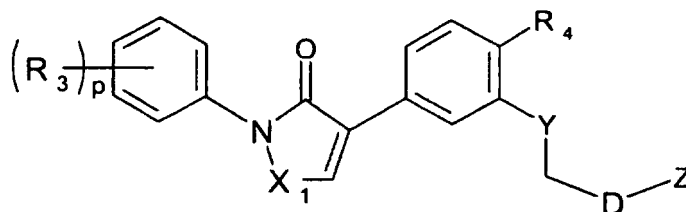
Y es oxígeno;

D es -CH₂-; y

Z es piperidilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que = es un enlace sencillo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente fórmula (Ia):



(Ia)

en la que R₃, p, R₄, Y, D, Z, = son como se han definido en la reivindicación 1 ó 2, y X₁ es -CH₂- o -HC(OH)-.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que p es 1 ó 2 y R₃ es/son halógeno(s) unido(s) a la posición 3 o a las posiciones 3,4 del anillo fenilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el halógeno es cloro o flúor.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

1-(3,4-Diclorofenil)-5-hidroxi-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoksi)fenil]pirrolidin-2-ona

ES 2 304 605 T3

1-(3,4-Diclorofenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil]-1,5-dihidro-pirrol-2-ona

1-(3,4-Diclorofenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil]pirrolidin-2-ona

5 1-(3,4-Diclorofenil)-5-metoxi-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil]pirrolidin-2-ona

1-(4-Metoxifenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil]-1,5-dihidro-pirrol-2-ona

10 1-(4-Metoxifenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil]pirrolidin-2-ona

1-(3-Cloro-4-metoxifenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil]pirrolidin-2-ona

1-(3-Cloro-4-metoxifenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil]-1,5-dihidro-pirrol-2-ona

15 1-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil]pirrolidin-2-ona

1-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil]-1,5-dihidro-pirrol-2-ona

20 1-(3-Fluorofenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil]pirrolidin-2-ona

1-(3-Fluorofenil)-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil]-1,5-dihidro-pirrol-2-ona

1-(3,4-Diclorofenil)-5,5-dimetil-4-hidroxil-3-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletóxi)-fenil]pirrol-2-ona

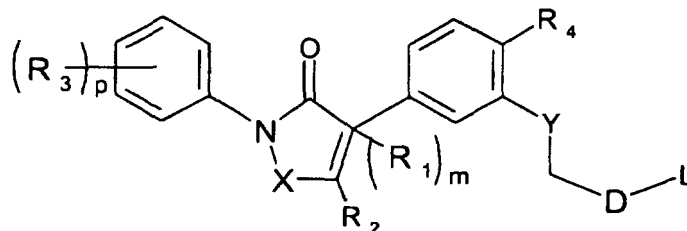
25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. Un proceso para la preparación de un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, comprendiendo el proceso:

30

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

35



40

(II)

45

en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , m , p , X , $=$, Y y D son como se han definido para la fórmula (I), y L es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (III):

50

$Z - H$

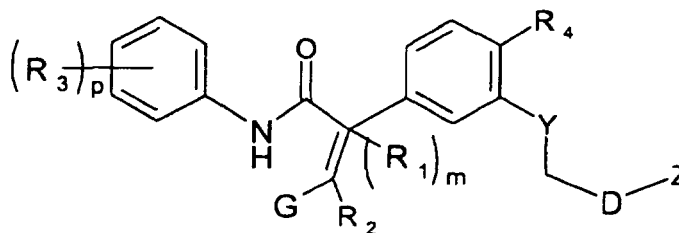
(III)

en la que Z es como se define para la fórmula (I); o

55

(b) ciclar un compuesto de fórmula (IV):

60



65

(IV)

ES 2 304 605 T3

en la que R_1 , R_2 , m , R_3 , p , R_4 , Y , D , Z y $=$ son como se han definido para la fórmula (I) y G es un grupo $-X=CH_2$, en el que X es como se ha definido para la fórmula (I), deshidrogenado cuando se requiera;

y después de esto, para el proceso (a) o el proceso (b), opcionalmente seguido de:

5

- retirar cualquier grupo protector; y/o
- convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I); y/o

10

- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15

9. Un proceso para preparar una composición farmacéutica como se ha definido en la reivindicación 7, comprendiendo el proceso mezclar un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20

10. Un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para uso como una sustancia terapéutica.

11. Un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para uso en el tratamiento de un trastorno del SNC.

25

12. Un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para uso en el tratamiento de depresión o ansiedad.

13. Uso de un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno del SNC.

30

14. El uso de un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de depresión o ansiedad.

35

40

45

50

55

60

65