



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 342 116**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06841410 .1**
96 Fecha de presentación : **18.12.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1966191**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2008**

54 Título: **Derivados de pirazinona sustituidos como antagonistas de los adrenerreceptores α_{2C} .**

30 Prioridad: **21.12.2005 EP 05112646**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2010

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

72 Inventor/es: **Andrés-Gil, José, Ignacio;**
Alcázar-Vaca, Manuel, Jesús;
Linares de la Morena, María Lourdes;
Martínez González, Sonia;
Oyarzabal Santamarina, Julen;
Pastor-Fernández , Joaquín;
Vega Ramiro, Juan, Antonio y
Drinkenburg, Wilhelmus, Helena, Ignatius, Maria

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

ES 2 342 116 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 pirazinona sustituidos como antagonistas de los adrenoceptores α_{2C} .

5 **Campo de la invención**

La presente invención concierne a derivados de pirazinona sustituidos que tienen actividad antagonista selectiva de los adrenoceptores alfa_{2C} así como actividad de inhibición de la reabsorción de 5-HT. La misma se refiere adicionalmente a su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como medicamento, especialmente para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.

10 **Antecedentes de la invención**

Los receptores adrenérgicos forman la interfaz entre las catecolaminas endógenas epinefrina y norepinefrina y una extensa red de células diana en el cuerpo para mediar los efectos biológicos del sistema nervioso simpático. Los mismos se dividen en tres subcategorías principales, α_1 , α_2 y β . Hasta la fecha, se han clonado 9 subtipos de receptor adrenérgico distintos de varias especies: α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} , β_1 , β_2 y β_3 (Hieble, J.P.; *et al. J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3415-3444). Los ligandos α_2 disponibles tienen solamente una selectividad de subtipo marginal. Un factor de complicación es que los ligandos de los adrenoceptores α_2 , que son imidazoles o imidazolininas, se fijan también con afinidad moderada a alta a sitios de fijación de imidazolina no adrenoceptores.

Los tres subtipos de adrenoceptores α_2 comparten muchas propiedades comunes. Existen receptores acoplados a proteína G con siete dominios transmembranales de la subfamilia de fijación de aminas. Los tres subtipos están acoplados al sistema de señalización Gi/o, inhibiendo la actividad de la adenilato-ciclasa, la apertura de canales de Ca^{2+} regulados por voltaje y la apertura de canales K^+ . Los tres receptores son codificados por genes distintos (Bylund, D. B.; *et al. Pharmacol. Rev.* **1994**, 46, 121-136 y Hieble, J. P. *et al. Pharmacol. Commun.* **1995**, 6, 91-97), localizados en diferentes cromosomas; en los humanos, el gen para α_{2A} se encuentra en el cromosoma 10, el gen α_{2B} en el cromosoma 2 y el gen α_{2C} en el cromosoma 4. Los subtipos están bien conservados en todas las especies de mamíferos. En ratas y ratones, sin embargo, existe una sustitución de un solo aminoácido que reduce la afinidad del adrenoceptor α_{2A} de roedor para los antagonistas α_2 clásicos yohimbina y rauwolscina. El consenso general es que este denominado subtipo de adrenoceptor α_{2D} representa el homólogo de roedor del subtipo α_{2A} humano.

Los subtipos de adrenoceptores α_2 están distribuidos de modo diferente en células y tejidos, dotando claramente a los receptores con funciones fisiológicas y perfiles de actividad farmacológica diferentes. Las diferentes regiones reguladoras en los genes receptores y las diferentes estructuras proteínicas confieren también propiedades reguladoras diferentes a los tres receptores, tanto en lo que respecta a la síntesis de los receptores como a los sucesos posteriores a la traducción.

Los receptores α_2 -adrenérgicos se caracterizaron inicialmente como receptores presinápticos que sirven como partes de un bucle de realimentación negativo para regular la liberación de norepinefrina. Se observó pronto que los adrenoceptores α_2 no están restringidos a localizaciones presinápticas sino que tienen también funciones postsinápticas. El adrenoceptor α_{2A} es el receptor presináptico inhibitorio principal (autorreceptor) que regula la liberación de norepinefrina por las neuronas simpáticas como parte de un bucle de realimentación. Se encontró que el adrenoceptor α_{2C} funciona como un regulador presináptico adicional en todos los tejidos nerviosos centrales y periféricos investigados. Sin embargo, las contribuciones relativas de los receptores α_{2A} y α_{2C} diferían entre los nervios centrales y periféricos, siendo el subtipo α_{2C} más prominente en las terminaciones nerviosas simpáticas que en las neuronas adrenérgicas centrales (Philipp, M. *et al. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comput. Physiol.* **2002**, 283, R287-R295 y Kable, J. W. *et al. J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**, 293, 1-7). El adrenoceptor α_{2C} es particularmente adecuado para controlar la liberación de neurotransmisores a frecuencias de potencial de acción bajas. En contraste, el adrenoceptor α_{2A} parece operar fundamentalmente a frecuencias de estimulación altas en los nervios simpáticos y puede ser responsable por tanto de controlar la liberación de norepinefrina durante la activación simpática máxima (Bucheler, M.M. *et al. Neuroscience* **2002**, 109, 819-826). Los adrenoceptores α_{2B} están localizados en las células postsinápticas para mediar los efectos de las catecolaminas liberadas por los nervios simpáticos, v.g. la vasoconstricción. Los receptores adrenérgicos α_2 no sólo inhiben la liberación de sus propios neurotransmisores sino que pueden regular también la exocitosis de cierto número de otros neurotransmisores en el sistema nervioso central y el periférico. En el cerebro, los adrenoceptores α_{2A} y α_{2C} pueden inhibir la liberación de dopamina en los ganglios basales así como la secreción de serotonina en el hipocampo o rodajas de córtex cerebral de ratón. En contraste, el efecto inhibitorio de los agonistas adrenoceptores α_2 sobre la motilidad gastrointestinal estaba mediado exclusivamente por el subtipo α_{2A} . Parte de las diferencias funcionales entre los receptores α_{2A} y α_{2C} puede explicarse por sus distintos patrones de localización subcelular. Cuando se expresan en fibroblastos de rata, los adrenoceptores α_{2A} y α_{2B} están direccionados a la membrana plasmática. Una vez estimulados por el agonista, solamente los adrenoceptores α_{2B} se internalizan de modo reversible en endosomas. Los adrenoceptores α_{2C} están localizados fundamentalmente en un compartimiento de la membrana intracelular, desde el cual los mismos pueden translocarse a la superficie celular después de exposición a temperatura baja (véase entre otros Docherty J. R. *et al., Eur. J. Pharmacol.* **1998**, 361, 1-15).

La creación de ratones manipulados genéticamente que carecen de o sobreexpresan subtipos de adrenoceptores α_2 ha proporcionado información importante acerca de la comprensión de las funciones específicas de subtipo (MacDonald, E. *et al., Trends Pharmacol. Sci.* **1997**, 18, 211-219). El examen del fenotipo de estas variedades de ratones

demostró que el subtipo α_{2A} es responsable de la inhibición de la liberación de neurotransmisores por los nervios simpáticos centrales y periféricos y de la mayoría de los efectos mediados centralmente de los agonistas α_2 . El subtipo α_{2B} es fundamentalmente responsable de las respuestas hipertensivas periféricas iniciales suscitadas por los agonistas α_2 y toma parte en la hipertensión inducida por la sal (Link *et al.*, *Science*, **1996**, 273, 803-805 y Makaritsis, K.P. *et al.*, *Hypertension* **1999**, 33, 14-17).

La clarificación del papel fisiológico del subtipo α_{2C} resultó más difícil. A pesar de una distribución bastante amplia en el CNS, su papel no parecía crítico en la mediación de los efectos cardiovasculares de los agonistas α_2 no selectivos. Se ha sugerido su participación en la hipotermia inducida por la dexmedetomidina y en la hiperlocomoción inducida por D-anfetamina (Rohrer D.K. *et al. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1998**, 38, 351-373). Otra respuesta potencialmente importante mediada por el adrenoceptor α_{2C} es la constricción de las arterias cutáneas, que conduce a una reducción en el flujo sanguíneo cutáneo (Chotani, M.A. *et al., Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2004**, 286, 59-67). Estudios recientes realizados sobre ratones doblemente silenciados han sugerido que el adrenoceptor α_{2C} se expresa también al nivel presináptico donde, junto con α_{2A} , participa activamente en el control de la liberación de neurotransmisores. Mientras que el adrenoceptor α_{2A} es particularmente eficiente a frecuencias de estimulación altas, el adrenoceptor α_{2C} actúa más bien a frecuencias de estimulación bajas. Además, se ha sugerido que el subtipo α_{2C} participa en la modulación del comportamiento motor y los procesos de la memoria (Bjorklund, M. *et al., Neuroscience* **1999**, 88, 1187-1198 y Tanila, H. *et al., Eur. J. Neurosci.* **1999**, 11, 599-603). Otros efectos centrales desencadenados por este subtipo incluyen también el reflejo de sobresalto y la respuesta de agresión al estrés y la locomoción (Sallinen, J. *et al., J. Neurosci.* **1998**, 18, 3035-3042 y Sallinen, J. *et al., Neuroscience* **1998**, 86, 959-965). Por último, se ha apuntado recientemente que el adrenoceptor α_{2C} podría contribuir a la analgesia medular mediada por el agonista α_2 y a la sinergia adrenérgico-opioide (Fairbanks, C.A. *et al., J. Pharm. Exp. Ther.* **2002**, 300, 282-290).

Debido a su distribución extendida en el sistema nervioso central, los receptores α_2 afectan a numerosas funciones del comportamiento. El efecto de la expresión alterada de los receptores adrenérgicos α_{2C} ha sido evaluado en varios paradigmas de comportamiento diferentes (Kable J.W. *et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **2000**, 293 (1): 1-7), que demuestran que los antagonistas adrenérgicos α_{2C} pueden tener valor terapéutico en el tratamiento de trastornos psiquiátricos relacionados con el estrés. En cada uno de los paradigmas de comportamiento, no está claro si el subtipo α_{2C} juega algún papel directo en la mediación del comportamiento o si la expresión alterada del receptor α_{2C} produce efectos debido al metabolismo alterado o modulación aguas abajo de otros sistemas neurotransmisores. Es interesante que los ratones deficientes en el receptor α_{2C} tenían respuestas de sobresalto intensificadas, inhibición prepulso disminuida, y latencia de ataque acortada en el test de agresión por aislamiento. Así pues, los fármacos que actúan por la vía del adrenoceptor α_{2C} pueden tener valor terapéutico en trastornos asociados con respuestas de sobresalto intensificadas y déficits de discriminación sensorimotora, tales como esquizofrenia, trastorno de déficit de atención, trastorno de estrés post-traumático, y abstinencia de drogas. Además del subtipo α_{2C} , el adrenoceptor α_{2A} tiene un importante (sic).

Con el aumento continuo de los estudios publicados sobre la fisiología del adrenoceptor α_2 en ratones direccionados por genes, la situación se hace más complicada que lo inicialmente previsto. De hecho, únicamente se ha encontrado un pequeño número de funciones biológicas de los receptores α_2 que están mediadas por un solo subtipo de receptor adrenérgico α_2 . Para otras funciones mediadas por receptores α_2 , parecen haber surgido dos estrategias diferentes a fin de regular la transducción de señales adrenérgicas: algunas funciones biológicas están controladas por dos subtipos de receptor α_2 contrapuestos, y algunas requieren dos subtipos de receptor con efectos similares pero complementarios. Dado que el subtipo α_{2A} media la mayoría de los efectos clásicos de los agonistas adrenérgicos α_2 , es dudoso que un agonista selectivo α_{2A} pudiera tener un perfil clínico sustancialmente mejor que los agentes disponibles actualmente. Es probable que los fármacos que actúan en los receptores adrenérgicos α_{2B} o α_{2C} tengan menos efectos secundarios clásicos de los adrenérgicos α_2 que los agentes específicos α_{2A} . Parece probable que los agentes selectivos α_{2C} puedan ser útiles al menos en algunos trastornos del sistema nervioso, en particular trastornos del sistema nervioso central.

50 Técnica anterior de base

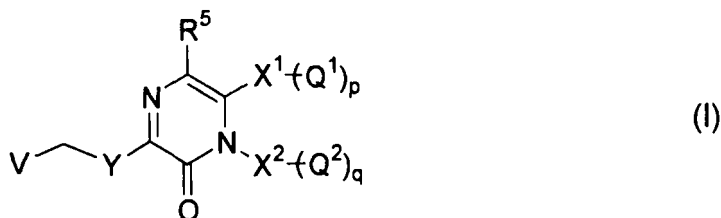
El análisis de las bases de datos por cable hasta la fecha indica que existen varios antagonistas α_2 adrenérgicos en el mercado, por compañías que incluyen Akzo Nobel (Organon), Novartis, Pfizer, y Schering AG. Ninguno de tales compuestos es selectivo para ninguno de los tres adrenoceptores α_2 . Estos compuestos están indicados principalmente para depresión, trastornos hipertensivos y disquinesias asociadas con la enfermedad de Parkinson. Compañías con antagonistas de los adrenoceptores α_2 en desarrollo clínico incluyen Britannia Pharmaceuticals, IVAX, Juvantia Pharmaceuticals, MAP Pharmaceuticals, Novartis, Novo Nordisk, Organon, Pierre Fabre, y Sanofi Aventis.

Con respecto al desarrollo de antagonistas adrenoceptores α_{2C} selectivos hasta la fecha, OPC-28326 es el único compuesto en desarrollo clínico (en Fase 2, por Otsuka Pharmaceuticals para trastornos hipertensivos y enfermedad periférica vascular). El resto de los antagonistas α_{2C} se encuentran en desarrollo preclínico por Oy Juvantia Pharma Ltd. (JP 1514 y JP 1302, publicados en WO 01/64645 y WO 04/067513) y por Novartis AG (NVP-ABE651 y NVP-ABE697, publicados en WO 01/55132 y *J. Label Compd. Radiopharm* **2002**, 45, 1180), indicados principalmente para depresión y esquizofrenia. Adicionalmente, varios compuestos están incluidos en las etapas realmente iniciales de desarrollo (ensayo biológico) por Juvantia y Kyowa Hakko, para depresión y enfermedad de Parkinson.

Descripción de la invención

Es el objeto de la presente invención proporcionar compuestos que tienen afinidad de fijación para los receptores adrenoceptores α_2 , en particular para los receptores adrenoceptores α_{2C} , en particular como antagonistas.

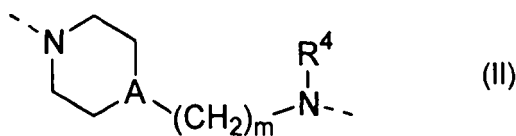
Esta meta fue conseguida por un nuevo derivado sustituido de pirazinona de acuerdo con la fórmula general (I)



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

V es un radical naftilo, en donde una unidad CH en el resto naftilo puede estar reemplazada opcionalmente por un átomo N;

Y es un radical bivalente de fórmula (II) (II)



en donde

A es un átomo de nitrógeno o de carbono;

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

R⁴ se selecciona del grupo de hidrógeno; alquilo y fenilcarboxilalquilo;

R⁵ se selecciona del grupo de hidrógeno y halo;

X¹, X² son cada uno, independientemente uno de otro, un enlace covalente, un radical hidrocarbonado (C₁₋₈) saturado o insaturado, en donde una o más unidades bivalentes -CH₂- y/o una o más unidades monovalentes CH₃ pueden estar reemplazadas opcionalmente por una unidad fenilo respectiva bivalente o monovalente; y en donde uno o más átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por un radical seleccionado del grupo de oxo; (C₁₋₃)alquiloxi; halo; ciano; nitro; formilo; hidroxilo; amino; trifluorometilo; mono- y di((C₁₋₃)alquil) amino; carboxi; y tio;

p, q son cada uno, independientemente uno de otro, un número entero igual a 1 o 2;

Q¹, Q² son cada uno, independientemente uno de otro, un radical seleccionado del grupo de hidrógeno; -NR¹R²; Pir; -OR³ y Het; en donde dos radicales -OR³ pueden considerarse juntos para formar un radical bivalente -O-(CH₂)_r-O- en donde r es un número entero igual a 1, 2 ó 3;

R¹ y R² son cada uno, independientemente uno de otro, un radical seleccionado del grupo de hidrógeno; alquilo; alqueno; alquino; arilo; arilalquilo; alquilcarbonilo; alquencilcarbonilo; alquiloxi; alquiloxialquilo; alquilo-xicarbonilo; alquiloxialquilcarbonilo; alquiloxicarbonilalquilo; alquiloxicarbonilalquilcarbonilo; alquilsul-fonilo; arilcarbonilo; ariloxialquilo; arilalquilcarbonilo; arilsulfonilo; Het; Het-alquilo; Het-alquilcarbonilo; Het-carbonilo; Het-carbonilalquilo; alquil-NR^aR^b; carbonil-NR^aR^b; carbonilalquil-NR^aR^b; alquilcarbonil-NR^aR^b; y alquilcarbonilalquil-NR^aR^b; en donde R^a y R^b se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxialquilo, alquiloxicarbonilalquilo, arilo, arilalquilo, Het y alquil-NR^cR^d, en donde R^c y R^d son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo;

ES 2 342 116 T3

- Pir es un radical que contiene al menos un N, por el cual está unido al radical X, seleccionado del grupo de pirrolidinilo; imidazolidinilo; pirazolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; pirrolilo; pirrolinilo; imidazolinilo; pirrazolinilo; pirrolilo; imidazolilo; pirazolilo; triazolilo; azepilo; diazepilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; indolilo; isoindolilo; indolinilo; indazolilo; bencimidazolilo; y 1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolinilo; en donde cada radical Pir está sustituido opcionalmente por 1, 2 o 3 radicales seleccionados del grupo de hidroxi; halo; oxo; (C₁₋₃)alquilo; trifluorometilo; fenilo; bencilo; pirrolidinilo; y piridiniloxi;
- R³ es un radical seleccionado del grupo de hidrógeno; alquilo; arilo; arilalquilo; Het; y Het-alquilo;
- Het es un radical heterocíclico seleccionado del grupo de pirrolidinilo; imidazolidinilo; pirazolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; pirrolilo; pirrolinilo; imidazolinilo; pirrazolinilo; pirrolilo; imidazolilo; pirazolilo; triazolilo; piridinilo; piridazinilo; pirimidinilo; pirazinilo; triazinilo; azepilo; diazepilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; indolilo; isoindolilo; indolinilo; indazolilo; bencimidazolilo; 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo; furilo; tienilo; oxazolilo; isoxazolilo; tiazolilo; tiadiazolilo; isotiazolilo; dioxolilo; ditianilo; tetrahidrofurilo; tetrahidropirano; quinolinilo; isoquinolinilo; quinoxalinilo; benzoxazolilo; bencisoxazolilo; benzotiazolilo; bencisotiazolilo; benzofurano; benzotienilo; benzopiperidinilo; cromenilo; e imidazo[1,2-*a*]piridinilo; en donde cada radical Het está sustituido opcionalmente por uno o más radicales seleccionados del grupo de halo; oxo; (C₁₋₃)alquilo; (C₁₋₃)alquilcarbonilo; (C₁₋₃)alqueniltio; imidazolil-(C₁₋₃)alquilo; y (C₁₋₃)alquilo-xicarbonilo;
- arilo es naftalenilo o fenilo, sustituido cada uno opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, independientemente cada uno de otro, seleccionados del grupo de oxo; (C₁₋₃)alquilo; (C₁₋₃)alquiloxi; halo; ciano; nitro; formilo; hidroxi; amino; trifluorometilo; mono- y di((C₁₋₃)alquil)amino; carboxi; y tio;
- alquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 to 8 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; en donde cada radical está sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales seleccionados del grupo de oxo; (C₁₋₃)alquiloxi; halo; ciano; nitro; formilo; hidroxi; amino; carboxi; y tio;
- alquenilo es un radical alquilo como se ha definido anteriormente, que tiene adicionalmente uno o más enlaces dobles;
- alquinilo es un radical alquilo como se ha definido anteriormente, que tiene adicionalmente uno o más enlaces triples; y
- arilalquilo es un radical alquilo como se ha definido anteriormente, que tiene adicionalmente uno o más grupos CH₃ reemplazados por fenilo.

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 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.

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 antagonismo del receptor α_2 -adrenérgico, en particular al antagonismo del receptor α_{2C} -adrenérgico.

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 tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, trastornos de estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos relacionados con el estrés asociados con depresión y/o ansiedad, trastornos cognitivos, trastornos de la personalidad, trastornos esquizoafectivos, enfermedad de Parkinson, demencia del tipo Alzheimer, afecciones de dolor crónico, enfermedades neurodegenerativas, trastornos de adicción, trastornos del estado de ánimo y disfunción sexual.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser adecuados también como tratamiento adicional y/o profilaxis en las enfermedades arriba indicadas en combinación con antidepresivos, ansiolíticos y/o antipsicóticos que están disponibles actualmente o en desarrollo o que lleguen a estar disponibles en el futuro, a fin de mejorar la eficacia y/o el comienzo de acción. Esto se evalúa en modelos de roedor en los cuales se ha demostrado que son activos los antidepresivos, ansiolíticos y/o antipsicóticos. Por ejemplo, los compuestos se evalúan en combinación con antidepresivos, ansiolíticos y/o antipsicóticos para atenuación de la hipertermia inducida por estrés.

La invención se refiere también por tanto al uso de los compuestos de acuerdo con la invención para uso como tratamiento adicional con uno o más compuestos distintos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos, a una composición farmacéutica que comprende los compuestos de acuerdo con la invención y uno o

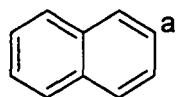
más compuestos distintos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos, así como un proceso para la preparación de composiciones farmacéuticas de esta clase y al uso de una composición de esta clase para la fabricación de un medicamento, en particular para mejorar la eficacia y/o el comienzo de acción en el tratamiento de la depresión y/o la ansiedad.

5

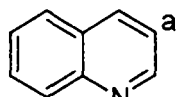
Descripción detallada de la invención

En una realización, 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 V se selecciona del grupo de radicales (z-1), (z-2), (z-3), (z-4), (z-5) y (z-6).

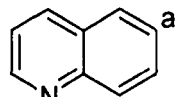
15



(z-1)

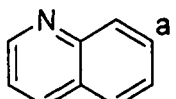


(z-2)

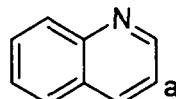


(z-3)

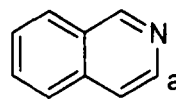
20



(z-4)



(z-5)



(z-6)

25

Más particularmente, V se selecciona del grupo de los radicales (z-1), (z-2), (z-3), (z-5) y (z-6).

30

En otra realización, 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 A es un átomo de carbono, m es cero y R⁴ es hidrógeno.

35

En otra realización, 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 el resto -CH₂-Y- está unido a V por el átomo designado por "a".

40

En otra realización, 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 R⁵ es cloro.

45

En otra realización, 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 cada uno de X¹ y X², con independencia unos de otros, se seleccionan del grupo de un enlace covalente; -CH₂-; -CH₂CH₂-; -CH₂CH₂CH₂-; -CH₂CH₂CH₂CH₂-; -CH₂CH=CHCH₂-; -CH₂C≡CCH₂-; -CH(CH₃)CH(CH₃)-; -C(=O)CH₂-; -C(=O)CH₂CH₂-; -C(=O)CH₂CH₂CH₂-; -CH₂C(=O)-; -CH₂CH₂C(=O)-; -CH₂CH₂CH₂C(=O)-; -CH₂CH₂CH₂CH₂C(=O)-; -CH₂CH₂C(=O)CH₂-; -C₆H₄-; -CH₂C₆H₄-; -CH₂CH₂C₆H₄-; -CH₂CH₂CH₂C₆H₄-; -C₆H₄CH₂-; -C₆H₄CH₂CH₂-; -C₆H₄CH₂CH₂CH₂-; -CH₂C₆H₄CH₂-; -CH₂CH₂C₆H₄CH₂CH₂-; -C₆H₄C(=O)-; -C₆H₄CH₂C(=O)-; -C₆H₄CH₂CH₂C(=O)-; y -CH₂CH₂C(=O)C₆H₄-.

55

En otra realización, 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 cada uno de X¹ y X², independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo de un enlace covalente; -CH₂-; -CH₂CH₂-; -CH₂CH₂CH₂-; -CH₂CH₂CH₂CH₂-; -CH₂CH=CHCH₂-; -CH₂C≡CCH₂-; -CH₂C(=O)-; -CH₂CH₂C(=O)-; -CH₂CH₂CH₂C(=O)-; -CH₂CH₂CH₂CH₂C(=O)-; -C₆H₄-; -CH₂C₆H₄-; -CH₂CH₂CH₂C₆H₄-; -C₆H₄CH₂-; -CH₂C₆H₄CH₂-; -C₆H₄C(=O)-; -C₆H₄CH₂C(=O)-; -C₆H₄CH₂CH₂C(=O)-; y -CH₂CH₂C(=O)C₆H₄-.

60

En otra realización, 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 uno o más átomos de hidrógeno en cada uno de X¹ y X² están reemplazados opcionalmente por un radical seleccionado del grupo de oxo; (C₁₋₃)alquiloxi; halo, ciano, nitro; y formilo.

65

ES 2 342 116 T3

En otra realización, 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 X^1 es un enlace covalente, Q^1 es hidrógeno y p es 1.

5

En otra realización, 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 R^1 y R^2 son cada uno, con independencia uno de otro, un radical seleccionado del grupo de hidrógeno; alquilo; alqueno; alquino; arilo; arilalquilo; alquilcarbonilo; alquencilcarbonilo; alquiloxialquilo; alquiloxicarbonilo; alquil-oxialquilcarbonilo; alquiloxicarbonilalquilo; alquiloxicarbonilalquilcarbonilo; arilcarbonilo; ariloxialquilo; arilalquilcarbonilo; Het-alquilo; Het-alquilcarbonilo; Het-carbonilo; Het-carbonilalquilo; alquil-NR^aR^b; carbonil-NR^aR^b; carbonilalquil-NR^aR^b; alquilcarbonil-NR^aR^b; y alquilcarbonilalquil-NR^aR^b; en donde cada uno de R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxialquilo, alquiloxicarbonilalquilo, arilo, arilalquilo, Het y alquil-NR^cR^d, en donde R^c y R^d son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo.

15

En otra realización, 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 Pir es un radical que contiene al menos un N, por el cual está unido al radical X, seleccionados del grupo de pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; imidazolilo; morfolinilo; isoindolilo; en donde cada radical Pir está sustituido opcionalmente por 1, 2 o 3 radicales seleccionados del grupo de hidroxilo; halo; oxo; (C₁₋₃)alquilo; trifluorometilo; fenilo; bencilo; pirrolidinilo; y piridiniloxi. Con el radical X se entiende uno cualquiera o ambos de los radicales X^1 y X^2 .

20

Más particularmente, 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 Het es un radical heterocíclico seleccionados del grupo de piperidinilo; piperazinilo; triazolilo; piridinilo; pirimidinilo; morfolinilo; indolilo; furilo; tienilo; isoxazolilo; tiazolilo; tetrahidrofurilo; tetrahidropirano; quinolinilo; isoquinolinilo; benzofuranilo; benzotienilo; y benzopiperidinilo; en donde cada radical Het está sustituido opcionalmente por uno o más radicales seleccionados del grupo de oxo; (C₁₋₃)alquilo; (C₁₋₃)alquilcarbonilo; e imidazolil-(C₁₋₃)alquilo.

25

30

Muy particularmente, 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 arilo es fenilo, sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionado independientemente cada uno de otro, del grupo de (C₁₋₃)alquilo; halo, y trifluorometilo.

35

En otra realización, 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

40

V se selecciona del grupo de radicales (z-1), (z-2), (z-3), (z-5) y (z-6); en donde el resto -CH₂-Y- está unido a V por el átomo designado por "a";

45

Y es un radical bivalente de fórmula (II) en donde A es un átomo de nitrógeno o de carbono; m es un número entero igual a cero o 2; y R^4 se selecciona del grupo de hidrógeno; alquilo y fenilcarboxilalquilo;

R^5 se selecciona del grupo hidrógeno y halo;

50

X^1 , X^2 se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo de un enlace covalente; -CH₂-; -CH₂CH₂-; -CH₂CH₂CH₂-; -CH₂CH₂CH₂CH₂-; -CH₂CH=CHCH₂-; -CH₂C≡CCH₂-; -CH₂C(=O)-; -CH₂CH₂C(=O)-; -CH₂CH₂CH₂C(=O)-; -CH₂CH₂CH₂CH₂C(=O)-; -C₆H₄-; -CH₂C₆H₄-; -CH₂CH₂CH₂C₆H₄-; -C₆H₄CH₂-; -CH₂C₆H₄CH₂-; -C₆H₄C(=O)-; -C₆H₄CH₂C(=O)-; -C₆H₄CH₂CH₂C(=O)-; y -CH₂CH₂C(=O)C₆H₄-; y en donde uno o más átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por un radical seleccionado del grupo de oxo; (C₁₋₃)alquiloxi; halo; ciano; nitro; y formilo;

55

p, q son cada uno, independientemente uno de otro, un número entero igual a 1 ó 2;

60

Q^1 , Q^2 son cada uno, independientemente uno de otro, un radical seleccionado del grupo de hidrógeno; -NR¹R²; Pir; -OR³ y Het; en donde dos radicales -OR³ pueden considerarse juntos para formar un radical bivalente -O-(CH₂)_r-O- en donde r es un número entero igual a 1, 2 ó 3;

65

R^1 , y R^2 son cada uno, independientemente uno de otro, un radical seleccionado del grupo de hidrógeno; alquilo; alqueno; alquino; arilo; arilalquilo; alquilcarbonilo; alquencilcarbonilo; alquiloxialquilo; alquiloxicarbonilo; alquiloxialquilcarbonilo; alquiloxicarbonilalquilo; alquiloxicarbonilalquilcarbonilo; arilcarbonilo; ariloxialquilo; arilalquilcarbonilo; Het-alquilo; Het-alquilcarbonilo; Het-carbonilo; Het-carbonilalquilo; alquil-NR^aR^b; carbonil-NR^aR^b; carbonilalquil-NR^aR^b; alquilcarbonil-NR^aR^b; y alquilcarbonilalquil-NR^aR^b;

ES 2 342 116 T3

en donde R^a y R^b se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxialquilo, alquioxycarbonilalquilo, arilo, arilalquilo, Het y alquil-NR^cR^d, en donde R^c y R^d son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo;

- 5 Pir es un radical que contiene al menos un N, por el cual está unido al radical X, seleccionados del grupo de pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; imidazolilo; morfolinilo; isoindolilo; en donde cada radical Pir está sustituido opcionalmente por 1, 2 o 3 radicales seleccionados del grupo de hidroxilo; halo; oxo; (C₁₋₃)alquilo; trifluorometilo; fenilo; bencilo; pirrolidinilo; y piridiniloxi;
- 10 R³ es un radical seleccionado del grupo de hidrógeno; alquilo; arilo; arilalquilo; Het; y Het-alquilo;
- Het es un radical heterocíclico seleccionados del grupo de piperidinilo; piperazinilo; triazolilo; piridinilo; pirimidinilo; morfolinilo; indolilo; furilo; tienilo; isoxazolilo; tiazolilo; tetrahydrofurilo; tetrahidropirano; quinolinilo; isoquinolinilo; benzofuranilo; benzotienilo; y benzopiperidinilo; en donde cada radical Het está sustituido opcionalmente por uno o más radicales seleccionados del grupo de oxo; (C₁₋₃)alquilo; (C₁₋₃)alquilcarbonilo; e imidazolil-(C₁₋₃)alquilo;
- 15 arilo es fenilo, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, independientemente cada uno de otro, seleccionados del grupo de (C₁₋₃)alquilo; halo; y trifluorometilo;
- 20 alquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono unido a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; en donde cada radical está sustituido opcionalmente
- 25 en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales seleccionados del grupo de oxo; (C₁₋₃)alquiloxi; halo; ciano; nitro; formilo; hidroxilo; amino; carboxi; y tio;
- alquenilo es un radical alquilo como se ha definido anteriormente, que tiene adicionalmente uno o más enlaces dobles;
- 30 alquinilo es un radical alquilo como se ha definido anteriormente, que tiene adicionalmente uno o más enlaces triples; y
- arilalquilo es un radical alquilo como se ha definido anteriormente, que tiene adicionalmente uno o más grupos
- 35 CH₃ reemplazados por fenilo.

En el marco de esta solicitud, alquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono unidos a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; en donde cada radical está sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales seleccionados del grupo de oxo; (C₁₋₃)alquiloxi; halo; ciano; nitro; formilo; hidroxilo; amino; carboxi; y tio. Particularmente, alquilo es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo y ciclohexiletilo.

Finalmente, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), una sal farmacéutica aceptable de adición de ácido o base del mismo, una forma estereoquímica isómera del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo, en donde se aplican una o más de las restricciones siguientes, solas o en combinación:

- 50 - V se selecciona del grupo de radicales (z-1), (z-2), (z-3), (z-4), (z-5) y (z-6); o
- V se selecciona del grupo de radicales (z-1), (z-2), (z-3), (z-5) y (z-6);
- 55 - A es un átomo de carbono, m es cero y R⁴ es hidrógeno;
- el resto -CH₂-Y- está unido a V por el átomo designado por "a";
- R⁵ es cloro;
- 60 - cada uno de X¹ y X², independientemente cada uno de otro, se seleccionan del grupo de un enlace covalente; -CH₂-; -CH₂CH₂-; -CH₂CH₂CH₂-; -CH₂CH₂CH₂CH₂-; -CH₂CH=CHCH₂-; -CH₂C≡CCH₂-; -CH(CH₃)CH(CH₃)-; -C(=O)CH₂-; -C(=O)CH₂CH₂-; -C(=O)CH₂CH₂CH₂-; -CH₂C(=O)-; -CH₂CH₂C(=O)-; -CH₂CH₂CH₂C(=O)-; -CH₂CH₂CH₂CH₂C(=O)-; -CH₂CH₂C(=O)CH₂-; -C₆H₄-; -CH₂C₆H₄-; -CH₂CH₂C₆H₄-; -CH₂CH₂CH₂C₆H₄-; -C₆H₄CH₂-; -C₆H₄CH₂CH₂-; -C₆H₄CH₂CH₂CH₂-; -CH₂C₆H₄CH₂-; -CH₂CH₂C₆H₄CH₂CH₂-; -C₆H₄C(=O)-; -C₆H₄CH₂C(=O)-; -C₆H₄CH₂CH₂C(=O)-; y -CH₂CH₂C(=O)C₆H₄-; o
- 65

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) que contienen protones ácidos pueden convertirse también en sus formas de sales de adición de metal o amina terapéuticamente activas y no tóxicas (sales de adición de base) por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas de sales apropiadas con 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 benzatina, *N*-metil-D-glucamina, sales de hibramina, y sales con aminoácidos, por ejemplo arginina y lisina.

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

La expresión sales de amonio cuaternario de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) define dichos compuestos que pueden formarse por una reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y un agente de cuaternización 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 adecuados, 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. Iones de carga opuesta farmacéuticamente aceptables incluyen 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 pueden formar los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), así como las sales de los mismos. Dichos solvatos son, por ejemplo, hidratos y alcoholatos.

Las formas de *N*-óxido de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) debe entenderse 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 de 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 invención alguna y los mismos 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 conocido generalmente, la oxidación es normalmente el primer paso implicado en el metabolismo de los fármacos (Textbook of Organic Medicinal y Pharmaceutical Chemistry, 1977, páginas 70-75). Como es conocido 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 conversión de un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de oxidación en N puede llevarse a cabo generalmente por reacción del material de partida de fórmula (I), con un peróxido apropiado orgánico o inorgánico. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden por ejemplo peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, v.g. peróxido de sodio, peróxido de potasio; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxiperoxoico o ácido bencenocarboxiperoxoico sustituido con halógeno, v.g. ácido 3-clorobencenocarboxiperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, v.g. ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, v.g. hidroperóxido de *tert*-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes 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.

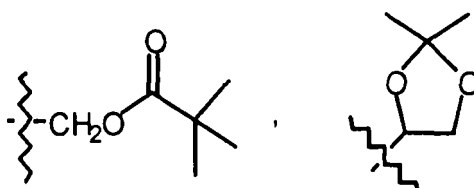
La expresión “formas estereoquímicamente isómeras” tal como se utiliza anteriormente en esta memoria, define todas las formas isómeras posibles que pueden poseer los compuestos de fórmula (I). A no ser que se mencione o indique otra cosa, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isómeras posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. De modo más particular, los centros estereogénicos 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, debe entenderse que las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (I) están abarcadas dentro del alcance de esta invención.

Siguiendo las convenciones de la nomenclatura CAS, cuando dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida están presentes en una molécula, se asigna a la molécula un descriptor R o S (basada en la regla de secuencias 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 mínimo en la molécula tiene una configuración *S* y el segundo centro es *R*, el estereodescriptor se especificaría como *S*-[*R**,*S**]. Si se utilizan “ α ” y “ β ”, la posición del sustituyente de prioridad máxima en el átomo de carbono asimétrico del sistema de anillos que tiene el número de anillo mínimo, se encuentra siempre arbitrariamente en la posición “ α ” 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 (el 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 “ α ”, si se encuentra en el mismo lado del plano medio determinado por el sistema de anillos, o “ β ” si se encuentra en el otro lado del plano medio determinado por el sistema de anillos.

ES 2 342 116 T3

La invención comprende también compuestos derivados (denominados usualmente “profármacos”) de los compuestos farmacológicamente activos de acuerdo con la invención, que se degradan *in vivo* para producir los compuestos de acuerdo con la invención. Los profármacos son usualmente (aunque no siempre) de menor potencia en el receptor diana que los compuestos a los que se degradan los mismos. Los profármacos son particularmente útiles cuando el compuesto deseado tiene propiedades químicas o físicas que hacen su administración difícil o ineficiente. Por ejemplo, el compuesto deseado puede ser sólo difícilmente soluble, puede transportarse difícilmente a través del epitelio mucosal, o puede tener una semivida en plasma indeseablemente corta. Una exposición adicional sobre profármacos puede encontrarse en Stella, V.J. *et al.*, “Prodrugs”, *Drug Delivery Systems*, 1985, pp. 112-176, y *Drugs*, 1985, **29**, pp. 455-473.

Las formas de profármaco de los compuestos farmacológicamente activos de acuerdo con la invención serán generalmente compuestos de acuerdo con la fórmula (I), las formas de sal farmacéuticamente aceptables de adición de ácido o base de los mismos, las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos y la forma de *N*-óxido de los mismos, que tienen un grupo ácido que está esterificado o amidado. En tales grupos ácidos esterificados se incluyen grupos de la fórmula $-\text{COOR}^x$, donde R^x es un C_{1-6} alquilo, fenilo, bencilo o uno de los grupos siguientes:



Los grupos amidados incluyen grupos de la fórmula $-\text{CONR}^y\text{R}^z$, en donde R^y es H, C_{1-6} alquilo, fenilo o bencilo y R^z es $-\text{OH}$, H, C_{1-6} alquilo, fenilo o bencilo. Los compuestos de acuerdo con la invención que tienen un grupo amino pueden derivatizarse con una cetona o un aldehído tal como formaldehído para formar una base de Mannich. Esta base se hidrolizará con cinética de primer orden en solución acuosa.

En el marco de esta solicitud, con la expresión “compuestos de acuerdo con la invención” se entiende un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), las sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácido o base del mismo, las formas estereoquímicamente isómeras del mismo, la forma de *N*-óxido del mismo y un profármaco del mismo.

En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se menciona con relación a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas de isótopos de este elemento, sean existentes naturalmente o producidas por síntesis, con la abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida. En particular, cuando se menciona hidrógeno, se entiende que se hace referencia a ^1H , ^2H , ^3H y mezclas de los mismos; cuando se menciona carbono, se entiende que se hace referencia a ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C y mezclas de los mismos; cuando se menciona nitrógeno, se entiende que se hace referencia a ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N y mezclas de los mismos; cuando se menciona oxígeno, se entiende que se hace referencia a ^{14}O , ^{15}O , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O y mezclas de los mismos; y cuando se menciona flúor, se entiende que se hace referencia a ^{18}F , ^{19}F y mezclas de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la invención comprenden también por tanto compuestos con uno o más isótopos de uno o más elementos, y mezclas de los mismos, con inclusión de compuestos radiactivos, denominados también compuestos radiomarcados, en donde uno o más átomos no radiactivos han sido reemplazados por uno de sus isótopos radiactivos. Por el término “compuesto radiomarcado” se entiende cualquier compuesto de acuerdo con la fórmula (I), una forma de *N*-óxido, una forma de sal de adición farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isómera del mismo, que contiene al menos un átomo radiactivo. Por ejemplo, los compuestos pueden marcarse con isótopos radiactivos emisores de positrones o emisores gamma. Para las técnicas de fijación de radioligandos (el ensayo del receptor de membrana), el átomo ^3H o el átomo ^{125}I es el átomo de elección a reemplazar. Para formación de imágenes, los isótopos radiactivos emisores de positrones (PET) utilizados más corrientemente son ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , todos los cuales se producen en aceleradores y tienen semividas de 20, 100, 2 y 10 minutos respectivamente. Dado que las semividas de estos isótopos radiactivos son tan cortas, únicamente es factible utilizarlos en instituciones que dispongan de un acelerador *in situ* para su producción, lo cual limita su utilización. Los más generalmente utilizados de éstos son ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl y ^{123}I . La manipulación de estos isótopos radiactivos, su producción, aislamiento e incorporación en una molécula son conocidos por las personas expertas.

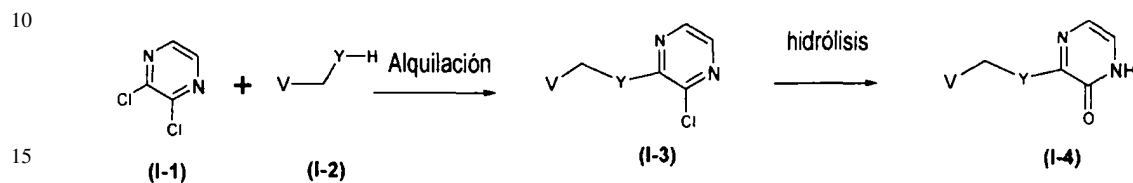
En particular, el átomo radiactivo se selecciona del grupo de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno y halógeno. Particularmente, el átomo radiactivo se selecciona del grupo de hidrógeno, carbono y halógeno.

En particular, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Particularmente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C y ^{18}F .

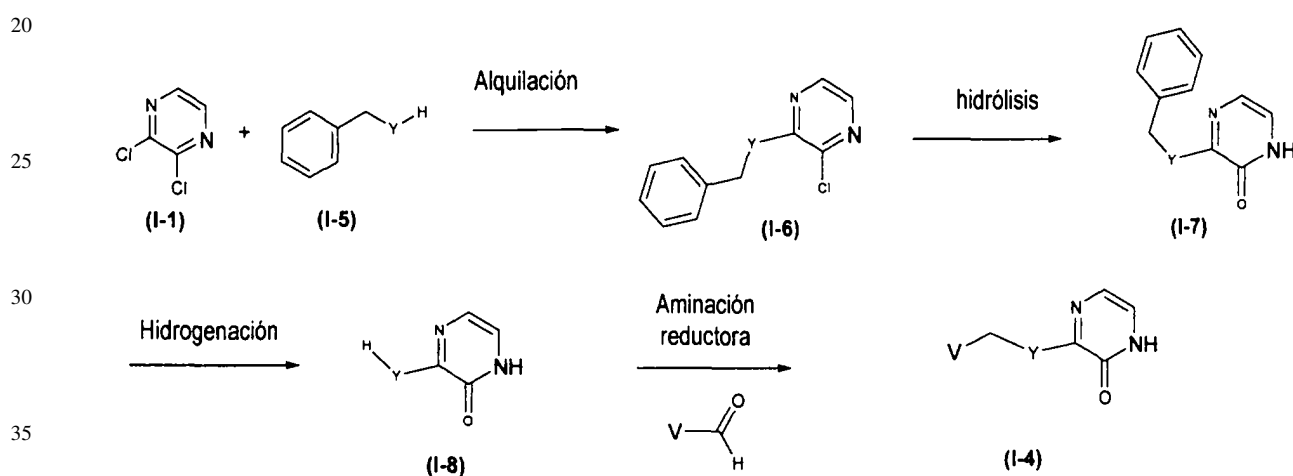
Preparación

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar generalmente por una sucesión de pasos, cada uno de los cuales es conocido por las personas expertas. En particular, los derivados de pirazinona se pueden preparar de acuerdo con uno o más de los métodos de preparación siguientes.

Preparación del compuesto intermedio (I-4)



Esquema 1A



Esquema 1B

Las reacciones de alquilación del material de partida 2,3-dicloropirazina (I-1) con aminoderivados (I-2) (Esquema 1A) o (I-5) (Esquema 1B) se pueden realizar en un disolvente aprótico, tal como, por ejemplo, DMF o DMSO, en presencia de una base inorgánica, tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaOH o KOH, a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o bajo irradiación con microondas, durante un periodo de tiempo para asegurar que se completa la reacción, lo cual puede llevar por regla general aproximadamente 16 horas bajo calentamiento convencional.

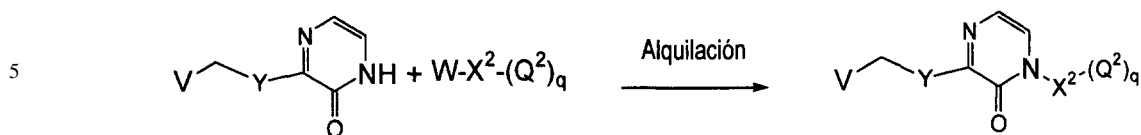
Las reacciones de hidrólisis pueden llevarse a cabo sea en disolventes ácidos inorgánicos, tales como HCl_{aq} al 10%, utilizando un codisolvente tal como THF, por calentamiento convencional o bajo calentamiento con microondas, durante un periodo de tiempo para asegurar que la reacción es completa, lo cual puede llevar por regla general aproximadamente 16 horas bajo calentamiento convencional, o en condiciones básicas, tales como en NaOH_{aq} o en DMSO como disolvente, durante un periodo de tiempo para asegurar la finalización de la reacción, lo cual puede llevar por regla general aproximadamente 0,5 horas bajo irradiación con microondas.

La hidrogenación puede llevarse a cabo en un disolvente alcohólico, tal como MeOH, en presencia de AcOH y Pd/C, bajo calentamiento convencional, durante un periodo de tiempo para asegurar el acabado de la reacción, lo cual puede llevar por regla general aproximadamente 16 horas a aproximadamente 50°C.

La aminación reductora puede realizarse en un disolvente aprótico tal como 1,2-dicloroetano, en presencia del agente reductor tal como triacetoxiborohidruro, durante un periodo de tiempo para asegurar la finalización de la reacción, lo cual puede llevar por regla general aproximadamente 16 horas a la temperatura ambiente.

El compuesto intermedio (I-4) es el compuesto de partida para los compuestos de los esquemas de reacción que siguen. Todas las variables son como se define en la fórmula (I), a no ser que se especifique otra cosa.

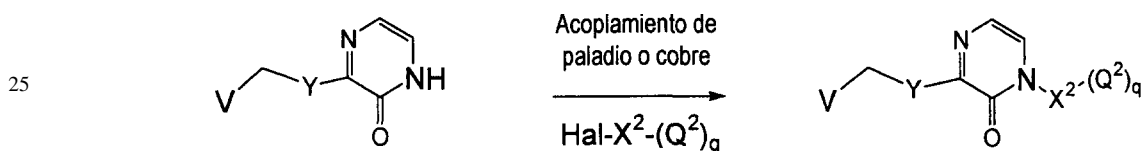
Preparación de compuestos finales en los cuales X^2 es un radical (C_{1-8})-hidrocarbonado insaturado



Esquema 2A

El radical W en el compuesto $W-X^2-(Q^2)_q$ es un grupo lábil, tal como por ejemplo Cl^- , Br^- , $MeSO_2O^-$ y $p-MePhSO_2O^-$; X^2 es un radical (C_{1-8})-hidrocarbonado saturado o insaturado y V, Y, Q^2 y p se definen como en la fórmula (I). La reacción de alquilación puede llevarse a cabo en un disolvente aprótico, tal como CH_3CN , DMF o THF en presencia de una base inorgánica, tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , o una base orgánica tal como TBD, PS-TBD, a una temperatura conveniente, sea bajo calentamiento convencional o por irradiación con microondas, durante un periodo de tiempo para asegurar la finalización de la reacción, lo cual puede requerir por lo general aproximadamente 20 minutos a aproximadamente $120^\circ C$ bajo irradiación con microondas.

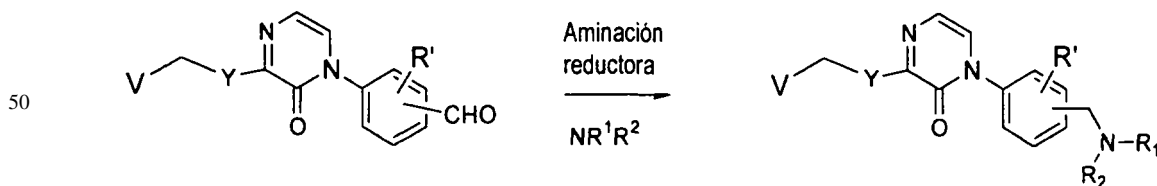
20 Preparación de compuestos finales en los cuales X^2 es un radical fenilo o X^2 es un enlace covalente y Q^2 es un radical heteroarilo



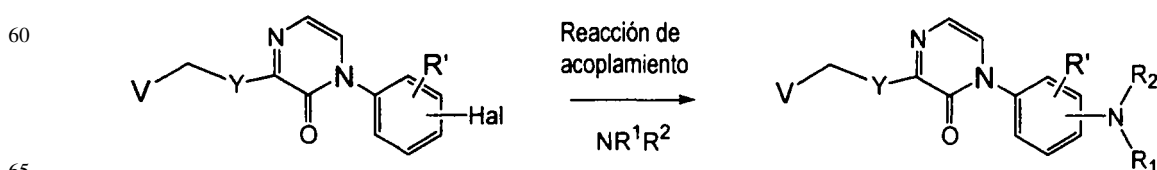
Esquema 2B

El radical Hal en $Hal-X^2-(Q^2)_p$ representa particularmente un radical Br o I o un radical equivalente adecuado tal como $B(OH)_2$, X^2 es un fenilo opcionalmente sustituido; o X^2 es un enlace covalente y Q^2 es un heteroarilo opcionalmente sustituido. V, Y, Q^2 y p se definen como en la fórmula (I). La reacción de acoplamiento de paladio se lleva a cabo en un disolvente aprótico, tal como tolueno o dioxano, en presencia de un catalizador de paladio tal como $Pd(AcO)_2$ o $Pd(dba)_3$, en presencia de una base adecuada tal como Cs_2CO_3 o $t-BuONa$ y de un ligando, tal como BINAP o Xantphos, a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o bajo irradiación con microondas, durante un periodo de tiempo para asegurar la finalización de la reacción. Como alternativa, puede utilizarse también una reacción de acoplamiento de cobre para preparar los derivados de (hetero)arilo. La reacción se lleva a cabo utilizando un disolvente aprótico, tal como dioxano o DMF, en presencia de CuI , una base inorgánica tal como K_3PO_4 y $MeNH(CH_2)_2NHMe$ como ligando, calentamiento a una temperatura conveniente bajo calentamiento tradicional o irradiación con microondas, durante un periodo de tiempo para asegurar la finalización de la reacción, lo cual requiere por lo general aproximadamente 25 minutos a aproximadamente $175^\circ C$ bajo irradiación con microondas.

45 Preparación de compuestos finales en los cuales X^2 es fenilo y Q^2 es NR_1R_2



Esquema 3A



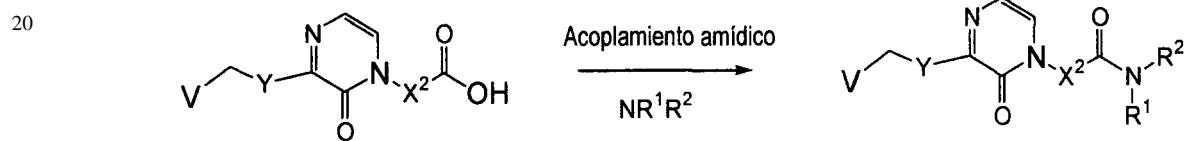
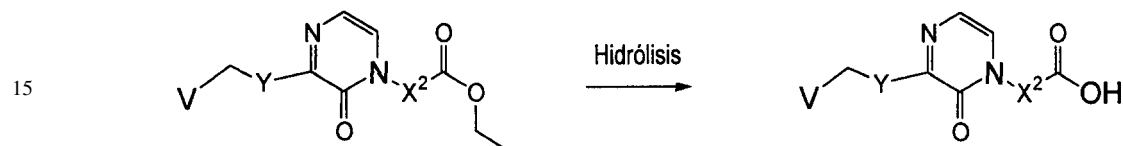
Esquema 3B

ES 2 342 116 T3

Las transformaciones de diferentes grupos funcionales Q^2 , presentes en los compuestos finales preparados por el esquema 2B, en grupos funcionales diferentes presentes en otros compuestos finales de acuerdo con la fórmula (I), pueden realizarse por métodos de síntesis bien conocidos por las personas expertas en la técnica, tales como aminación reductora (Esquema 3A) o reacciones de acoplamiento (Esquema 3B). V, Y, R^1 y R^2 se definen como en la fórmula (I). R' es una sustitución opcional del resto fenilo como se define en la fórmula (I), tal como por ejemplo oxo; (C_{1-3}) alquiloxi; halo; ciano; nitro; formilo; hidroxi; amino; trifluorometilo; mono- y di(C_{1-3})alquil)amino; carboxi; y tio.

Preparación de compuestos finales: amidas

10

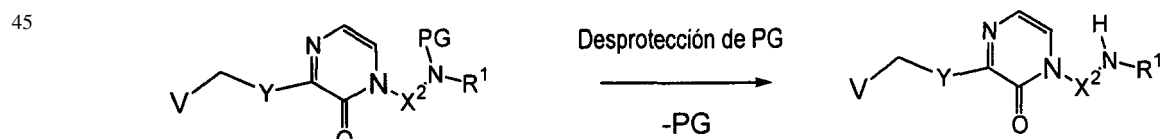


Esquema 4

30 Cuando el resto $-X^2-Q^2$ (o parte del mismo) es un derivado amida, la preparación puede efectuarse partiendo del derivado éster, que se ha sintetizado por cualquiera de los métodos representados en los Esquemas 2A o 2B. Así, la hidrólisis básica del grupo éster por técnicas de reacción estándar y bien conocidas, en un disolvente aprótico tal como THF o dioxano, en presencia de una base inorgánica, tal como LiOH, KOH o H_2O , a la temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo para asegurar la finalización de la reacción, proporciona el derivado de ácido carboxílico correspondiente. El acoplamiento amídico de este ácido carboxílico con aminas diferentes se efectúa utilizando condiciones de reacción estándar, por ejemplo, utilizando HATU como agente de acoplamiento, en un disolvente aprótico tal como THF, DMF, CH_2Cl_2 (DCM), a la temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo para asegurar la finalización de la reacción. V, Y, X^2 , R^1 y R^2 se definen como en la fórmula (I).

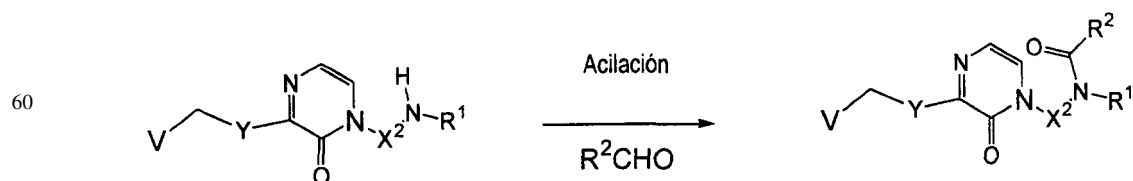
40

Preparación de los compuestos finales: aminas modificadas



Esquema 5A

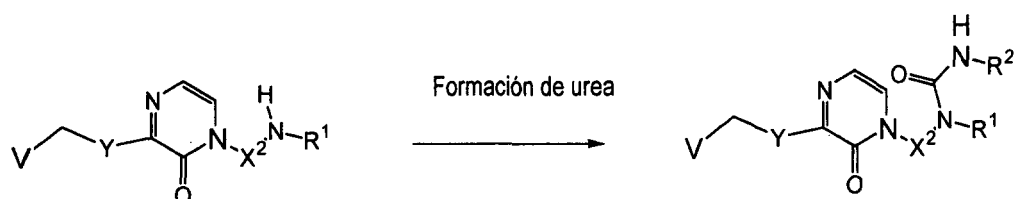
55



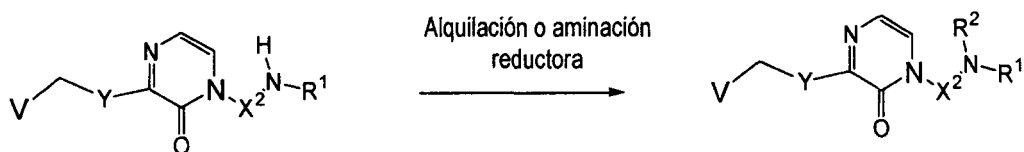
Esquema 5B



Esquema 5C



Esquema 5D



Esquema 5E

40

45

50

Cuando el grupo amino está protegido con un grupo protector, la reacción de desprotección puede llevarse a cabo por métodos de síntesis bien conocidos por las personas expertas en la técnica. Las transformaciones del grupo amino de Q², presente en los compuestos intermedios y finales, en aminoderivados de Q² diferentes, presentes en otros compuestos finales de acuerdo con la fórmula (I) puede efectuarse por métodos de síntesis bien conocidos por las personas expertas en la técnica, tales como reacciones de acilación, sulfonilación, formación de urea, alquilación o aminación reductoras. Los Esquemas 5A-E muestran una visión de conjunto de tales transformaciones químicas. V, Y, X², R¹ y R² se definen como en la fórmula (I).

(Esquema pasa a página siguiente)

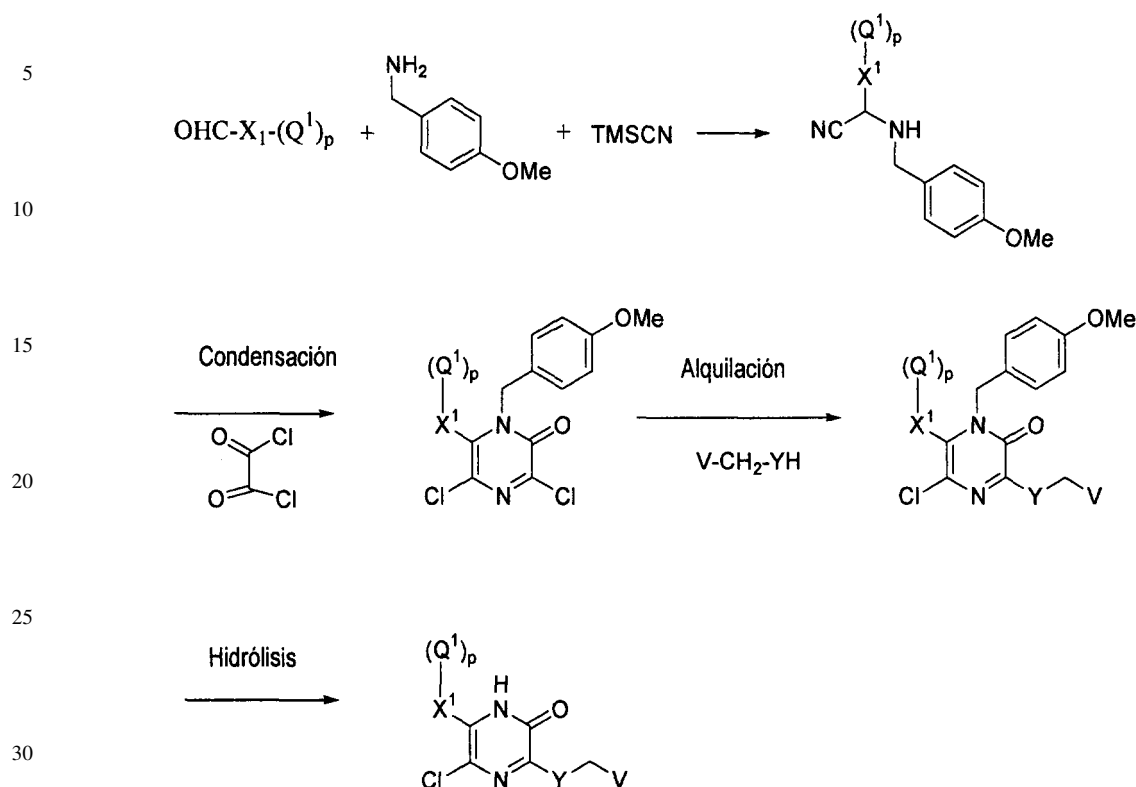
55

60

65

ES 2 342 116 T3

Preparación de los compuestos finales: Compuestos sustituidos en el carbono 6 del núcleo de pirazinona



Esquema 6

35

40

La aminación reductora del material de partida requerido representado en el esquema se efectuó en presencia de cianuro de trimetilsililo (TMSCN), en un disolvente aprótico, tal como diclorometano, y en presencia de un agente reductor tal como $Ti(iprO)_4$, a una temperatura conveniente, durante un periodo de tiempo para asegurar la finalización de la reacción, por regla general 16 horas a la temperatura ambiente.

45

La ciclación de los compuestos intermedios se efectuó por reacción con cloruro de oxalilo en un disolvente aprótico tal como dicloroetano, a una temperatura conveniente, durante un periodo de tiempo para asegurar la finalización de la reacción, típicamente 60 horas a la temperatura ambiente.

50

La reacción de alquilación con el compuesto intermedio $V-CH_2-YH$ se efectuó en un disolvente aprótico tal como 1,2-dicloroetano, acetonitrilo o DMF, en presencia de una base inorgánica, tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaOH, KOH, a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o bajo irradiación con microondas, durante un periodo de tiempo para asegurar la finalización de la reacción, típicamente 30 minutos a $130^\circ C$ bajo irradiación con microondas.

55

La hidrólisis se efectuó en medios ácidos, tales como ácido trifluoroacético, a una temperatura conveniente, sea por calentamiento convencional o bajo irradiación con microondas, durante un periodo de tiempo para asegurar la finalización de la reacción, típicamente 15 minutos a $140^\circ C$ bajo irradiación con microondas. V, Y, X^1 y p se definen como en la fórmula (I).

60

Las transformaciones de los diferentes grupos funcionales Q^1 , presentes en los compuestos finales preparados por el Esquema 6, en grupos funcionales diferentes presentes en otros compuestos finales de acuerdo con la fórmula (I), pueden efectuarse por métodos de síntesis bien conocidos por las personas expertas en la técnica.

Farmacología

65

Sorprendentemente, se ha demostrado que los compuestos de acuerdo con la invención, en particular los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácido o base 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 al receptor α_2 adrenérgico, en particular para el receptor α_{2C} -adrenérgico, en particular como antagonistas.

ES 2 342 116 T3

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 el antagonismo del receptor α_2 -adrenérgico, en particular el antagonismo del receptor α_{2C} -adrenérgico es de uso terapéutico. En particular, los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser adecuados para el tratamiento y/o profilaxis en las enfermedades siguientes:

- 5 • Trastornos del sistema nervioso central, que incluyen:
- 10 • Trastornos del estado de ánimo, que incluyen en particular trastorno depresivo mayor, depresión con o sin características psicóticas, características catatónicas, características melancólicas, características atípicas de aparición después del 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 afección 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.
- 15 • 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 afección médica general, trastorno de ansiedad inducido por sustancias y trastorno de ansiedad no especificado de otro modo.
- 20 • Trastornos relacionados con el estrés asociados con depresión y/o ansiedad, que incluyen reacción de estrés aguda, 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 alteración mixta de emociones y conducta, trastornos de ajuste con otros síntomas predominantes especificados) y otras reacciones al estrés severo.
- 25 • 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.
- 30 • Trastornos cognitivos, debidos en particular a deterioro cognitivo resultante de otras afecciones médicas.
- 35 • Trastornos de la 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 de personalidad de evitación, trastorno de personalidad dependiente, trastorno de personalidad obsesivo-compulsivo y trastorno de personalidad no especificado es otro modo.
- 40 • 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.
- 45 • Acinesia, síndromes acinético-rígidos, discinesia y parkinsonismo inducido por medicación, síndrome de Gilles de la Tourette y sus síntomas, temblor, corea, mioclono, tics y distonía.
- 50 • Trastorno de hiperactividad/déficit de atención (ADHD).
- 55 • Enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo post-encefáltico, parálisis supranuclear progresiva, atrofia de sistemas múltiples, degeneración corticobasal, complejo parkinsonismo-demencia ALS y calcificación de ganglios basales.
- 60 • Demencia del tipo Alzheimer, con aparición precoz o tardía, con estado de ánimo deprimido.
- 65 • Alteraciones del comportamiento y trastornos de la conducta en la demencia y el retardo mental, con inclusión de inquietud y agitación.
- Trastornos extra-piramidales del movimiento.
- Síndrome de Down.
- Acatisia

ES 2 342 116 T3

- 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.
- 5 • Demencia asociada al SIDA.
- Afecciones 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 en la parte inferior de la espalda, dolor de las extremidades superiores, fibromialgia y síndromes de dolor miofasciales, dolor orofascial, 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.
- 10 • Enfermedades neurodegenerativas, 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 neuralgia, esclerosis múltiple, esclerosis amiotrófica lateral, derrame cerebral y traumatismo craneal.
- 15 • Trastornos de adicción, que incluyen:
 - 20 • 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 abstinencia de alcohol.
 - 25 • Trastornos del estado de ánimo inducidos particularmente por alcohol, anfetaminas, cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y otras sustancias.
 - 30 • 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.
 - 35 • Cesación del hábito de fumar.
 - Control del peso corporal, con inclusión de la obesidad.
 - Trastornos y alteraciones del sueño, que incluyen:
 - 40 • Disomnias y/o parasomnias como trastornos primarios del sueño, trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental, trastorno del sueño debido a una afección médica general y trastorno del sueño inducido por sustancias.
 - 45 • Trastornos de los ritmos circadianos.
 - Mejora de la calidad del sueño.
 - Disfunción sexual, con inclusión de trastornos de deseo sexual, trastornos de despertamiento sexual, trastornos del orgasmo, trastornos de dolor sexual, disfunción sexual debida a una afección médica general, disfunción sexual inducida por sustancias y disfunción sexual no especificada de otro modo.
- 50

La invención se refiere por tanto 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, para uso como medicamento.

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 trastornos del sistema nervioso central, trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos relacionados con el estrés asociados con depresión y/o ansiedad, trastornos cognitivos, trastornos de la personalidad, trastornos esquizoafectivos, enfermedad de Parkinson, demencia del tipo Alzheimer, condiciones de dolor crónico, enfermedades neurodegenerativas, trastornos de adicción, trastornos del estado de ánimo y disfunción sexual.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden coadministrarse como tratamiento adicional y/o profilaxis en las enfermedades arriba indicadas en combinación con antidepresivos, ansiolíticos y/o antipsicóticos que están disponibles o en desarrollo actualmente o que lleguen a estar disponibles en el futuro, en particular para mejorar la eficacia y/o el comienzo de la acción. Se apreciará que los compuestos de la presente invención y los otros agentes pueden estar presentes como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial para la prevención

ES 2 342 116 T3

y/o el tratamiento de depresión y/o ansiedad. Tales preparaciones combinadas pueden encontrarse, por ejemplo, en la forma de un paquete doble. Se apreciará también que los compuestos de la presente invención y los otros agentes pueden administrarse como composiciones farmacéuticas separadas, sea simultánea o secuencialmente.

5 La invención se refiere por tanto al uso de los compuestos de acuerdo con la invención como un tratamiento adicional en combinación con uno o más compuestos distintos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos.

10 Clases adecuadas de agentes antidepresivos incluyen inhibidores de la reabsorción de norepinefrina, inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (SSRI's), inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAOI's), inhibidores reversibles de la monoamino-oxidasa (RIMA's), inhibidores de la reabsorción de serotonina y noradrenalina (SNRI's), antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (NaSSA's), antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), antagonistas de los adrenorreceptores α y antidepresivos atípicos.

15 Ejemplos adecuados de inhibidores de la reabsorción de norepinefrina incluyen amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina, reboxetina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Ejemplos adecuados de inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina incluyen fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ejemplos adecuados de inhibidores de la monoamino-oxidasa incluyen isocarboxazid, fenelzina, tranilcipromina, selegilina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 Ejemplos adecuados de inhibidores reversibles de la monoamino-oxidasa incluyen moclobemida y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos adecuados de inhibidores de la reabsorción de serotonina y noradrenalina incluyen venlafaxina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Antidepresivos atípicos adecuados incluyen bupropión, litio, nefazodona, trazodona, viloxazina, sibutramina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Otros antidepresivos adecuados incluyen adinazolam, alaproclato, amineptina, combinación amitriptilina/clordiazepóxido, atipamezol, azamianserina, bazinaprina, befuralina, bifemelano, binodalina, bipenamol, brofaromina, bupropión, caroxazona, cericlamina, cianopramina, cimoxatona, citalopram, clemeprol, clovoxamina, dazepinil, deanol, demexiptilina, dibenzepina, dotiepina, droxidopa, enefexina, estazolam, etoperidona, femoxetina, fengabina, fezolamina, fluotrasceno, idazoxán, indalpina, indeloxazina, iprindol, levoprotilina, litoxetina, lofepramina, medifoxamina, metapramina, metralindol, mianserina, milnaciprán, minaprina, mirtazapina, monirelina, nebracetam, nefopam, nialamida, nomifensina, norfluoxetina, orotirelina, oxaflozano, pinazepam, pirlindona, pizotilina, ritanserina, rolipram, sercloremina, setiptilina, sibutramina, sulbutiamina, sulpirida, teniloxazina, tozalinona, timoliberina, tianeptina, tiflucarbina, tofenacina, tofisopam, toloxatona, tomoxetina, veraliprida, viqualina, zimelidina y zometapina y sus sales farmacéuticamente aceptables, y hierba de San Juan, o *Hypericum perforatum*, o extractos de los mismos.

45 Clases adecuadas de agentes anti-ansiedad incluyen benzodiazepinas y agonistas o antagonistas de los receptores 5-HT_{1A}, especialmente agonistas parciales de 5-HT_{1A}, antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), compuestos que tienen actividad colinérgica muscarínica y compuestos que actúan sobre los canales iónicos. Además de benzodiazepinas, otras clases adecuadas de agentes anti-ansiedad son los fármacos sedantes-hipnóticos no-benzodiazepínicos tales como zolpidem; fármacos estabilizadores del estado de ánimo tales como clobazam, gabapentín, lamotrigina, loreclezol, oxcarbamazepina, estiripentol y vigabatrín; y barbituratos.

50 Agentes antipsicóticos adecuados se seleccionan del grupo constituido por acetofenazina, en particular la sal maleato; alentemol, en particular la sal hidrobromuro; alpertina; azaperona; batelapina, en particular la sal maleato; benperidol; bencindopirina, en particular la sal hidrocloreuro; brofoxina; bromperidol; butaclamol, en particular la sal hidrocloreuro; butaperazina; carfenazina, en particular la sal maleato; carvotrolina, en particular la sal hidrocloreuro; clorpromazina; clorprotixeno; cinpereno; cintriamida; clomacrano, en particular la sal fosfato; clopentixol; clopimozida; clopipazano, en particular la sal mesilato; cloroperona, en particular la sal hidrocloreuro; clotiapina; clotixamida, en particular la sal maleato; clozapina; ciclofenazina, en particular la sal hidrocloreuro; droperidol; etazolato, en particular la sal hidrocloreuro; fenimida; flucindol; flumezapina; flufenazina, en particular las sales decanoato, enantato y/o hidrocloreuro; fluspiperona; fluspirileno; flutrolina; gevotrolina, en particular la sal hidrocloreuro; halopemida; haloperidol; iloperidona; imidolina, en particular la sal hidrocloreuro; lenperona; loxapina; mazapertina, en particular la sal succinato; mesoridazina; metiapina; milenperona; milipertina; molindona, en particular la sal hidrocloreuro; naranol, en particular la sal hidrocloreuro; neflumozida, en particular la sal hidrocloreuro; ocaperidona; olanzapina; oxiperomida; penfluridol; pentiapina, en particular la sal maleato; perfenazina; pimozida; pinoxepina, en particular la sal hidrocloreuro; pipamperona; piperacetazina; pipotiazina, en particular la sal palmitato; piquindona, en particular la sal hidrocloreuro; proclorperazina, en particular la sal edisilato; proclorperazina, en particular la sal maleato; promazina, en particular la sal hidrocloreuro; quetiapina; remoxiprida; risperidona; rimcazol, en particular la sal hidrocloreuro; serperidol, en particular la sal hidrocloreuro; sertindol; setoperona; espiperona; sulpirida; tioridazina; tiotixeno; torazina;

tioperidona, en particular la sal hidrocloreto; tiospirona, en particular la sal hidrocloreto; trifluoperazina, en particular la sal hidrocloreto; trifluoperidol; triflupromazina; ziprasidona, en particular la sal hidrocloreto; y mezclas de los mismos.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención exhiben también sorprendentemente una actividad elevada de inhibición de la reabsorción de 5-HT y son por tanto muy adecuados para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de la depresión. Se cree que un inhibidor de la reabsorción de 5-HT con actividad antagonista asociada de los adrenoceptores α_2 podría ser un nuevo tipo de antidepresivo, con acción dual sobre los sistemas neuronales centrales noradrenérgico y serotoninérgico. El efecto inmediato sobre la liberación de monoaminas del bloqueo de los autorreceptores puede
10 acelerar el comienzo de acción de un compuesto de este tipo, comparado con los fármacos disponibles actualmente que requieren la desensibilización de los autorreceptores implicados en el mecanismo de realimentación para llegar a ser totalmente eficaces. Adicionalmente, el antagonismo de los adrenoceptores α_{2C} mejora la función sexual como se demuestra por tratamiento con el antagonista de los adrenoceptores α_{2C} yohimbina, reduciendo con ello potencialmente uno de los efectos secundarios relacionados con la inhibición de la absorción de 5-HT, y la intensificación de la
15 neurotransmisión NEérgica mejora la función social (sic) más eficazmente que los SSRI (J. Ignacio Andrés *et al.*, J. Med. Chem. (2005), vol. 48, 2054-2071).

Composiciones farmacéuticas

20 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 farmacéuticamente aceptable de adición de ácido o base del mismo, una forma de N-óxido del mismo o una sal de amonio cuaternario del mismo.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención, en particular los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables de adición de aceptable 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 se pueden citar, las composiciones empleadas usualmente para administración
30 sistémica de fármacos.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, se combina como el ingrediente activo en mezcla íntima con un vehículo
35 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 vías oral, rectal, percutánea, por inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, pueden emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos
40 sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglomerantes, agentes desintegrantes y análogos en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas. Debido a su facilidad de administración, tabletas y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean 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
45 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, poco antes de su utilización, en preparaciones en forma líquida.
50 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 en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones
55 deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas maneras, v.g. como un parche transdérmico, como un toque, o como un ungüento.

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 como se utiliza en esta memoria hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, cada una de las cuales
60 contiene 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, y múltiples segregados de las mismas. Dado que los compuestos de acuerdo con la invención son antagonistas potentes de la dopamina administrables por vía oral, las composiciones
65 farmacéuticas que comprenden dicho compuesto para administración oral son especialmente ventajosas.

La invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende los compuestos de acuerdo con la invención y uno o más compuestos distintos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos,

ES 2 342 116 T3

así como al uso de una composición de esta clase para la fabricación de un medicamento, en particular para mejorar la eficacia y/o el comienzo de acción en el tratamiento de la depresión y/o la ansiedad.

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

Parte experimental

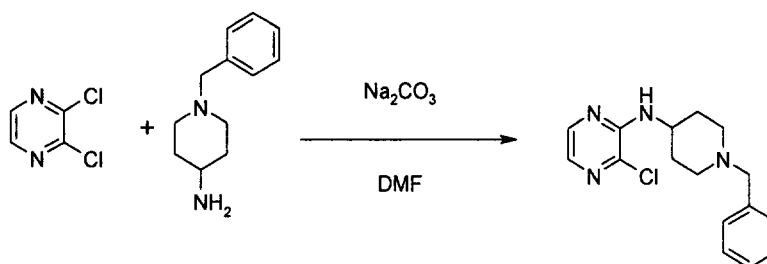
En lo sucesivo, "THF" significa tetrahidrofurano; "DMF" significa N,N-dimetilformamida; "EtOAc" significa acetato de etilo; "DCE" significa 1,2-dicloroetano; "DMSO" significa dimetilsulfóxido; "TMSCN" significa cianuro de trimetilsililo; "Ti(iPrO)₄" significa 2-propanolato de titanio(4+); "TFA" significa ácido trifluoroacético; "DCM" significa diclorometano; "HATU" significa hexafluorofosfato de O-(7-azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; "DIBAL" significa hidro-bis(2-metilpropil)aluminio; "DIPEA" significa diisopropiletilamina; "DIEA" significa dietilamina; "PS-TBD" es TBD soportado por polímero y "PS-NCO" significa isocianato soportado por polímero.

Las reacciones asistidas por microondas se llevaron a cabo en un reactor mono-modal: el reactor de microondas Emrys™ Optimizer (Personal Chemistry A.B., actualmente Biotage). La descripción del instrumento puede encontrarse en www.personalchemistry.com. Y en un reactor multimodal: MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.). La descripción del instrumento puede encontrarse en www.milestonesci.com.

A. Preparación de los compuestos intermedios

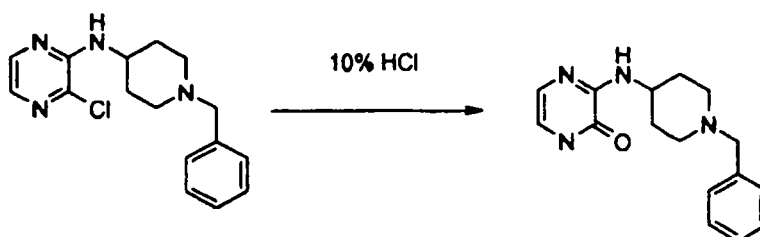
A1. Preparación del compuesto intermedio 3

a) Preparación del compuesto intermedio 1



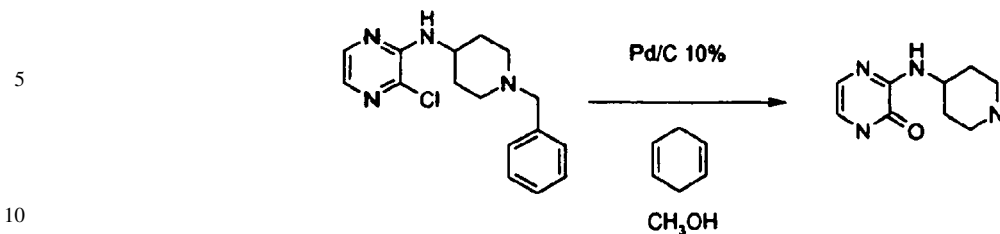
Se disolvieron 2,3-dicloropirazina (10 g, 62,12 mmol) y 1-(fenilmetil)-4-piperidinamina (13,73 ml, 67,12 mmol) en DMF (60 ml). Se añadió luego Na₂CO₃ (10,09 g, 114,10 mmol). La reacción se agitó a 130°C durante 16 horas. Se separó el sólido por filtración, se lavó con EtOAc y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El producto se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄ y se evaporó a vacío. El producto se filtró sin purificación ulterior alguna, obteniéndose 15 g del compuesto deseado (74%).

b) Preparación del compuesto intermedio 2



Se disolvió el compuesto intermedio 1 (7 g, 23,11 mmol) en HCl (70 ml; 10%) y se calentó en un tubo sellado a 110°C durante 16 horas. Precipitó un sólido pardo claro, que se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío, obteniéndose 4,57 g del compuesto intermedio 2 deseado (70%).

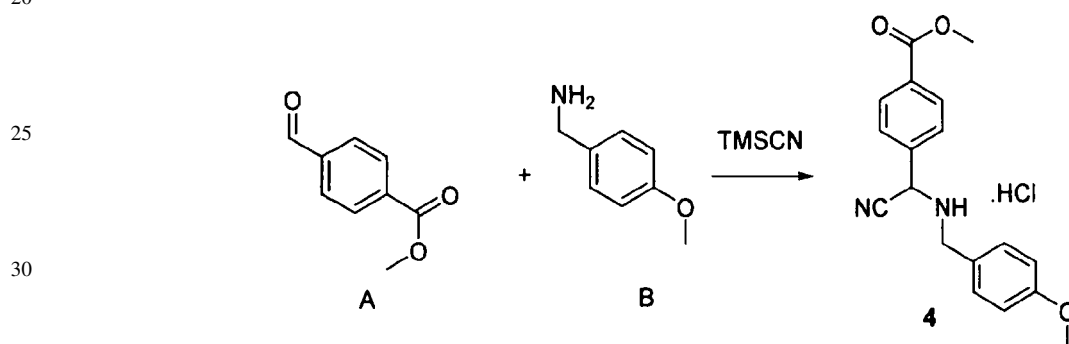
c) Preparación del compuesto intermedio 3



15 Se disolvió el compuesto intermedio 2 (4,17 g, 14,66 mmol) en CH_3OH (62 ml), y se añadieron a continuación Pd/C (4,17 g; 10%) y 1,4-ciclohexadieno (27,96 ml, 293,2 mmol). La reacción se calentó en un tubo sellado a 65°C durante 4 horas. Se filtró la reacción sobre Celita y el disolvente se evaporó hasta sequedad, obteniéndose 2,69 g del compuesto intermedio 3 deseado (94%).

A2. Preparación del compuesto intermedio 5

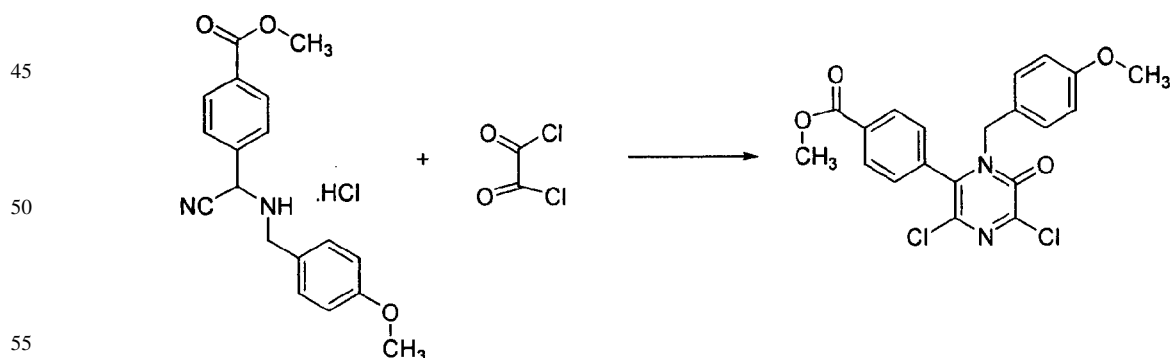
a) Preparación del compuesto intermedio 4



35 A una mezcla de éster metílico del ácido 4-formilbenzoico (31,0 mmol) y 4-metoxibencenometanamina (34,1 mmol) en DCM (150 ml) se añadió $\text{Ti}(i\text{-PrOH})_4$ (3,1 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente; se añadió TMSCN (77,5 mmol) y la reacción se agitó 24 horas a la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y el aceite se disolvió en Et_2O (100 ml). Se añadió luego una solución de $i\text{-PrOH}/\text{HCl}$ 6 N (10 ml). El precipitado se separó por filtración y se lavó con Et_2O frío para dar 5,2 g de compuesto intermedio 4 como un sólido blanco (56%).

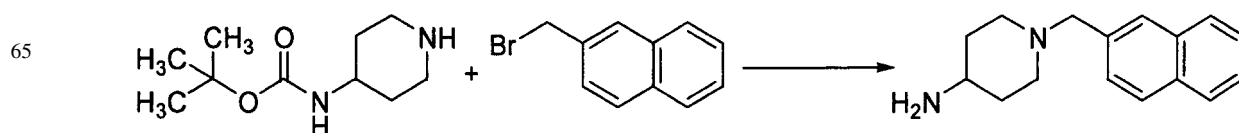
40

b) Preparación del compuesto intermedio 5



60 A una mezcla de compuesto intermedio 4 (22 mmol) y DCE (200 ml), se añadió dicloruro de etanodioilo (66,3 mmol). La reacción se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. El producto bruto se evaporó a sequedad, para proporcionar 6 g de compuesto intermedio 5 como un aceite amarillo (60%). El producto bruto se utilizó en el paso siguiente sin purificación.

A3. Preparación del compuesto intermedio 6



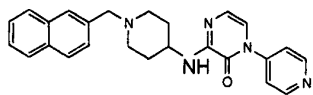
Una mezcla de éster 1,1-dimetilético del ácido 4-piperidinilcarbámico (25 mmol), 2-(bromometil)-naftaleno (25 mmol) y K_2CO_3 (52 mmol) en CH_3CN (50 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. Se filtró la fase orgánica y se evaporó el disolvente para obtener un sólido blanco. El sólido se trató con una solución de DCM/TFA 8:2 y se agitó durante una hora. La fase orgánica se evaporó para obtener 5 g (83%) de un sólido blanco de compuesto intermedio 6.

5

B. Preparación de los compuestos finales

Los compuestos finales se prepararon de acuerdo con los tres esquemas resumidos siguientes:

10



15

6-07

20

Esquema 2B

Esquema 3B

Esquema 2B

25

5-01

5-12

1-05

30

Esquema 2A

Esquema 2A

Esquema 3A

35

4-04

Esquema 2B

1-22

40

1-32

1-33

45

Esquema 5A

Esquema 5A

50

1-03

1-01

Esquema 5B

Esquema 5D

55

Esquema 5E

60

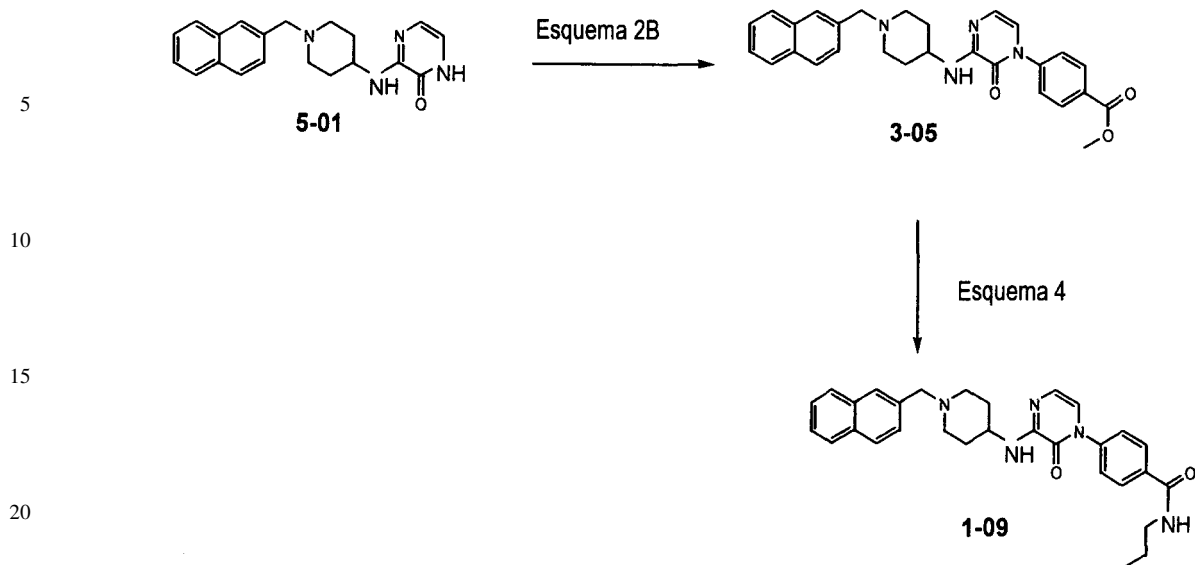
1-67

1-24

1-45

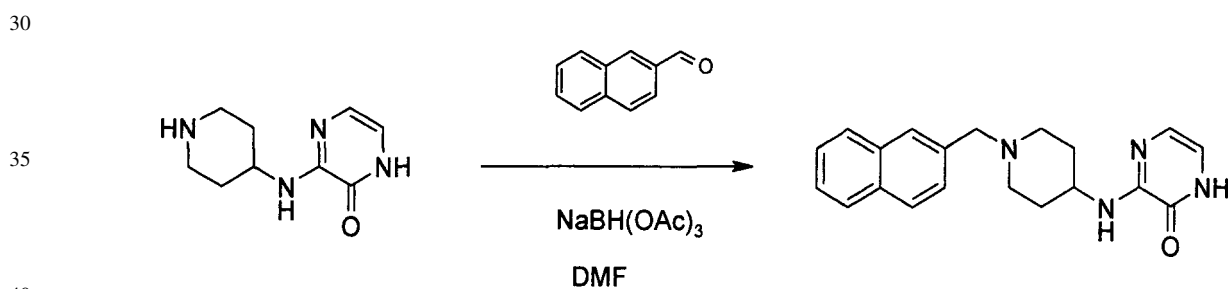
65

Esquema sumario 1



Esquema sumario 3

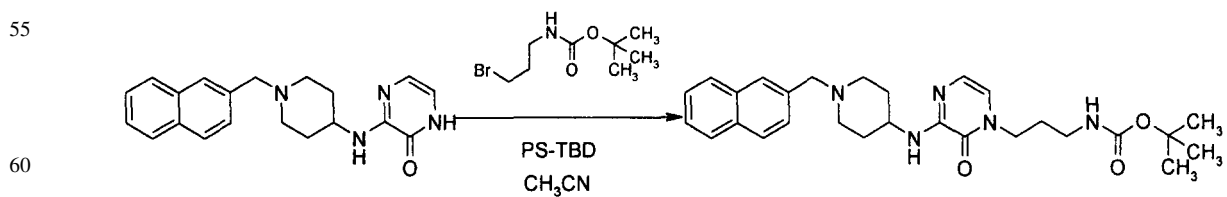
B1. Preparación del compuesto final 5-01



El compuesto intermedio 3 (2 g, 10,269 mmol) se disolvió en DMF (60 ml), y se añadieron luego naftaleno-2-carbaldehído (4,82 g, 30,87 mmol) y NaBH(OAc)₃ (3,2 g, 15,45 mmol). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminó el disolvente, se disolvió el producto en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ y salmuera y se secó con MgSO₄. Se evaporó el disolvente hasta sequedad y el producto se purificó por cromatografía abierta utilizando DCM/CH₃OH 9/1 como eluyente, obteniéndose 3 g del compuesto final deseado 5-01 (87%).

B2. Preparación del compuesto final 1-67

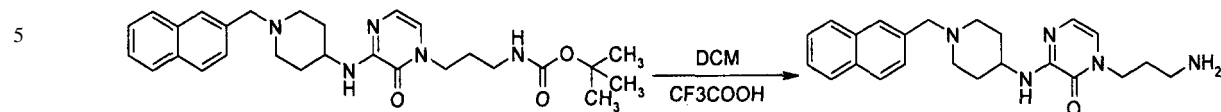
a) Preparación del compuesto final 1-32



El compuesto final 5-01 (25 mg, 0,074 mmol), éster 1,1-dimetiletilico del ácido (3-bromopropil)-carbámico (0,112 mmol) y PS-TBD (76 mg, 0,222 mmol) se suspendieron en CH₃CN (1 ml). La reacción se calentó en el microondas a 130°C durante 20 minutos. Se separó la resina por filtración, y el filtrado se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó por HPLC, obteniéndose 0,029 g del compuesto final purificado 1-32 (80%).

ES 2 342 116 T3

b) Preparación del compuesto final 1-03

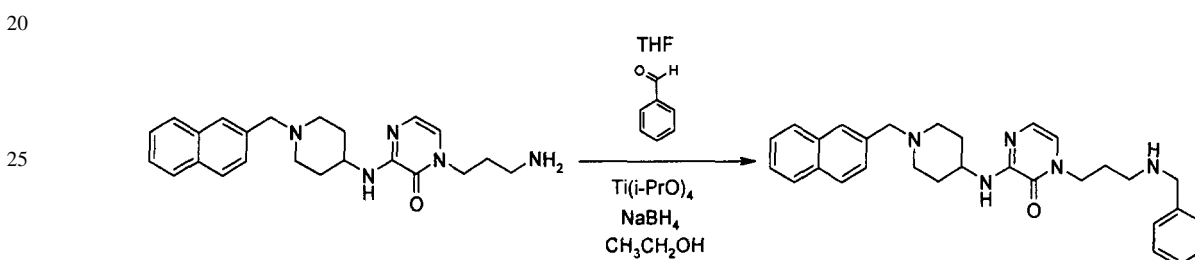


10

El compuesto final 1-32 (450 mg, 0,915 mmol) se disolvió en DCM (6 ml). Se añadió luego TFA (10 ml). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se concentró a vacío. El producto bruto resultante se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución acuosa de K_2CO_3 saturado, a continuación con NaCl (saturado), y se secó con $MgSO_4$. Se concentró el disolvente a sequedad para dar 394 mg del compuesto final purificado 1-03 (97%).

15

c) Preparación del compuesto final 1-67



30

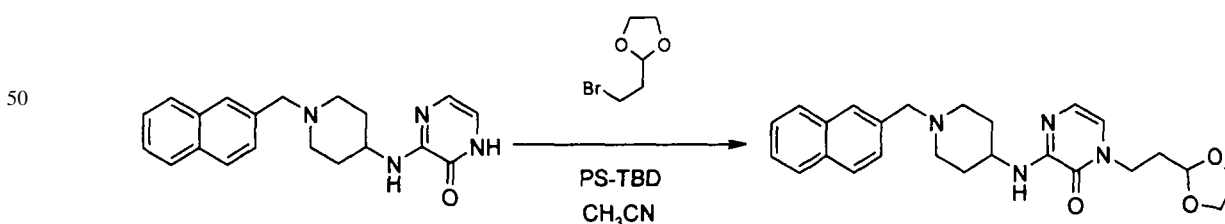
El compuesto final 1-03 (77 mg, 0,196 mmol) se disolvió en THF seco (3 ml). Se añadieron benzaldehído (30 μ l, 0,295 mmol) y $Ti(i-PrO)_4$ (112 mg, 0,392 mmol). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron luego $NaBH_4$ (23 mg, 0,59 mmol) y CH_3CH_2OH (1 ml), agitando a la temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió luego NH_3 (solución acuosa), y apareció un precipitado que se filtró sobre Celita y se lavó con Et_2O . Se separó la capa orgánica y la capa acuosa restante se extrajo con Et_2O . Las capas orgánicas reunidas se trataron con HCl (2 N). La fase acuosa se trató luego con NaOH (2 N) a pH 10-12, y se lavó con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash abierta utilizando DCM/ (CH_3OH/NH_3) 9:1 para dar 30 mg del compuesto final purificado 1-67 (32%).

35

40

B3. Preparación del compuesto final 4-04

45



55

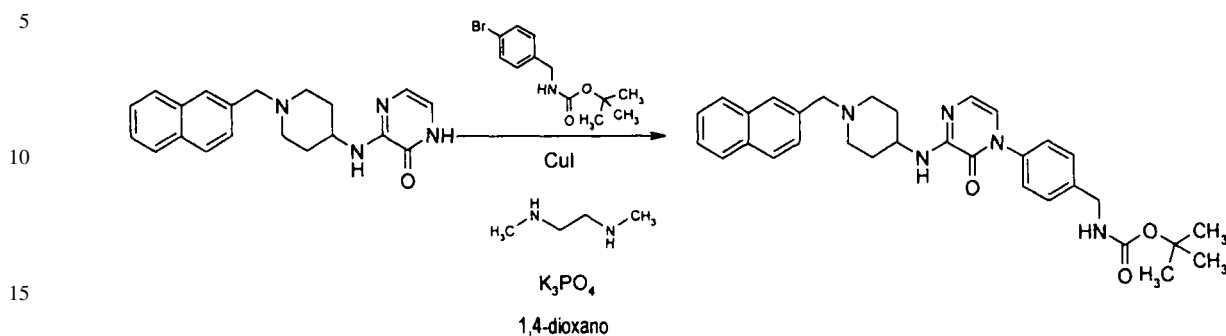
El compuesto final 5-01 (25 mg, 0,074 mmol) se disolvió en CH_3CN seco (1 ml), y se añadieron luego 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (20,27 mg, 0,112 mmol) y PS-TBD (76 mg, 0,222 mmol). La mezcla de reacción se calentó en microondas a $130^\circ C$ durante 20 minutos. Se separó la resina por filtración, y se concentró el filtrado a vacío. El producto bruto resultante se purificó por HPLC proporcionando 22 mg del compuesto final purificado 4-04 (68%).

60

65

B4. Preparación de los compuestos finales 1-24 y 1-45

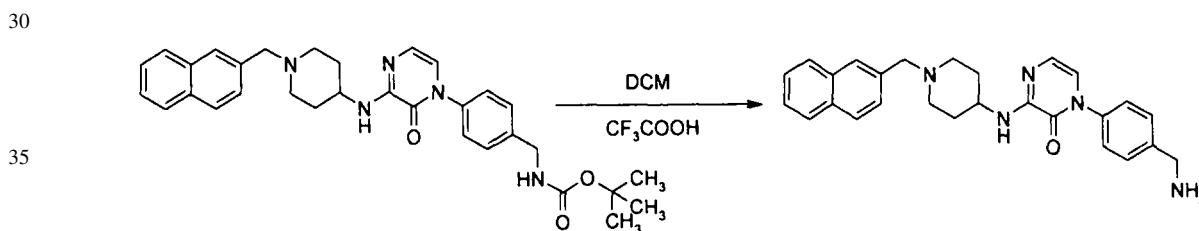
a) Preparación del compuesto final 1-33



20 El compuesto final 5-01 (1 g, 2,99 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (15 ml). Se añadieron 1,1-dimetilel-éster del ácido [(4-bromofenil)metil]carbámico (1,02 g, 3,59 mmol), y CuI (114 mg, 0,598 mmol), y la mezcla se filtró durante 1 minuto. Se añadió subsiguientemente *N,N'*-dimetil-1,2-etanodiamina (127 μl , 1,19 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió finalmente K_3PO_4 (1,26 g, 5,98 mmol). La mezcla se calentó a 110°C en un tubo sellado durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celita, se lavó con DCM y se evaporó el disolvente a sequedad. El producto bruto se disolvió en DCM, se lavó con NH_4Cl y salmuera y se secó (MgSO_4). Se evaporó el disolvente a vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash abierta en gel de sílice en DCM/ CH_3OH (9,5/0,5) para dar 1,53 g del compuesto final 1-33 (95%).

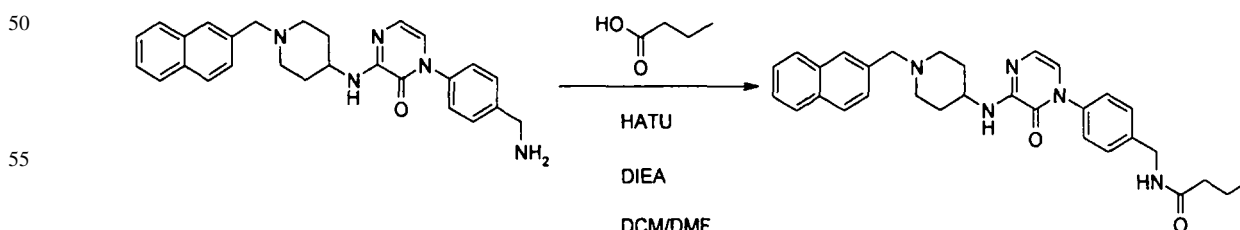
25

b) Preparación del compuesto final 1-01



45 El compuesto final 1-33 (1,41 g, 2,61 mmol) se disolvió en DCM (25 ml), y se añadió luego TFA (25 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió el disolvente y el producto bruto resultante se disolvió en EtOAc y se lavó con K_2CO_3 (acuoso saturado) y salmuera, y se secó a continuación (MgSO_4). La capa orgánica se evaporó a vacío, y el residuo bruto se utilizó sin purificación ulterior alguna, proporcionando 980 mg del compuesto final 1-01 (86%).

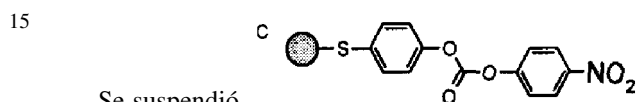
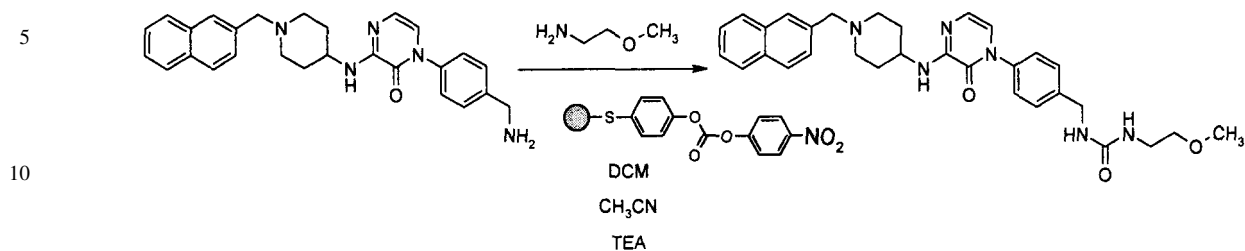
c) Preparación del compuesto final 1-24



60 Se disolvieron ácido butanoico (51,3 μl , 0,559 mmol), HATU (425 mg, 1,11 mmol) y DIEA (292,11 μl , 1,67 mmol) en DCM/DMF (80 ml, 2/1). Se añadió luego el compuesto final 1-01 (270 mg, 0,615 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminó el disolvente a vacío. El residuo bruto se disolvió en DCM, se lavó con NH_4CN , y con salmuera, y se secó luego (MgSO_4). Se concentró el disolvente a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía abierta en SiO_2 con DCM/ $(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ (9,5/0,5) para proporcionar 95 mg del compuesto final 1-24 (33%).

65

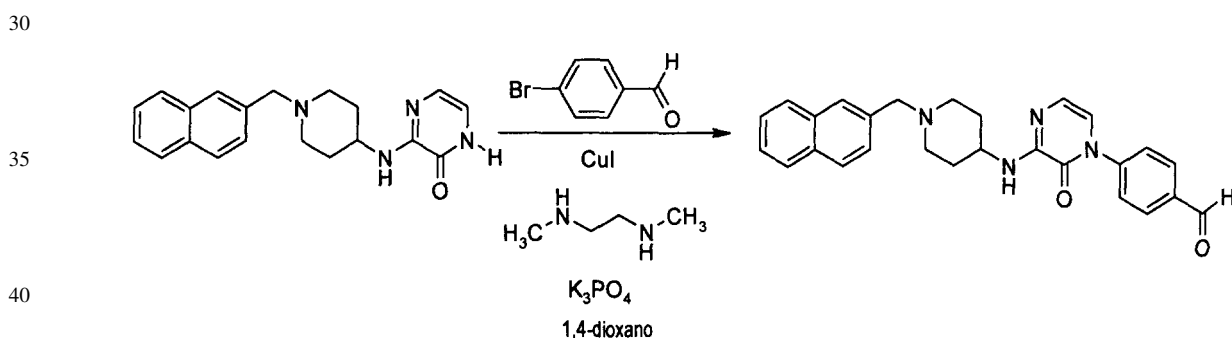
d) Preparación del compuesto final 1-45



Se suspendió (111 mg, 0,135 mmol) en DCM (4 ml), y se añadió luego 2-
 20 metoxietanamina (101,39 mg, 1,35 mmol). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se separó
 la resina por filtración, y se lavó con DCM, CH₃OH, THF y CH₃CN. La resina se suspendió en CH₃CN (4 ml). Se
 añadieron el compuesto final 1-01 (50 mg, 0,11 mmol) y trietilamina (84 μ l, 0,605 mmol). La mezcla de reacción se
 calentó a 65°C durante 16 horas. Se separó la resina por filtración, se lavó con CH₃CN, DCM y CH₃OH, y el disolvente
 se evaporó a sequedad, para proporcionar 58 mg del compuesto final 1.45 (97%).

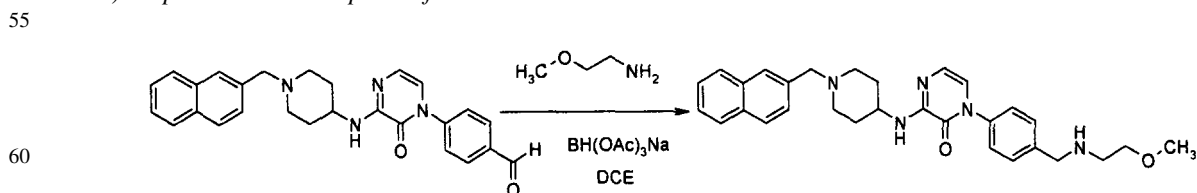
B5. Preparación del compuesto final 1-22

a) Preparación del compuesto final 5-10



45 El producto final 5-01 (1 g, 2,99 mmol), 4-bromobenzaldehído (664 mg, 3,58 mmol) y CuI (114 mg, 0,598 mmol)
 se suspendieron en 1,4-dioxano (10 ml). La reacción se agitó durante 1 minuto, y se añadió luego *N,N'*-dimetil-1,2-
 etanodiamina (131 μ l, 1,2 mmol) mientras se agitaba durante 5 minutos más. Se añadió K₃PO₄ (1,26 g, 5,98 mmol),
 mientras se calentaba la mezcla en un tubo sellado a 110°C durante 16 horas. La reacción se filtró sobre Celita, se
 50 lavó con DCM y se evaporó el disolvente a sequedad. El compuesto bruto se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y
 salmuera, y se secó (MgSO₄). Se concentró el disolvente a vacío y el producto bruto resultante se purificó por HPLC
 para proporcionar 220 mg del compuesto final 5-10 (34%).

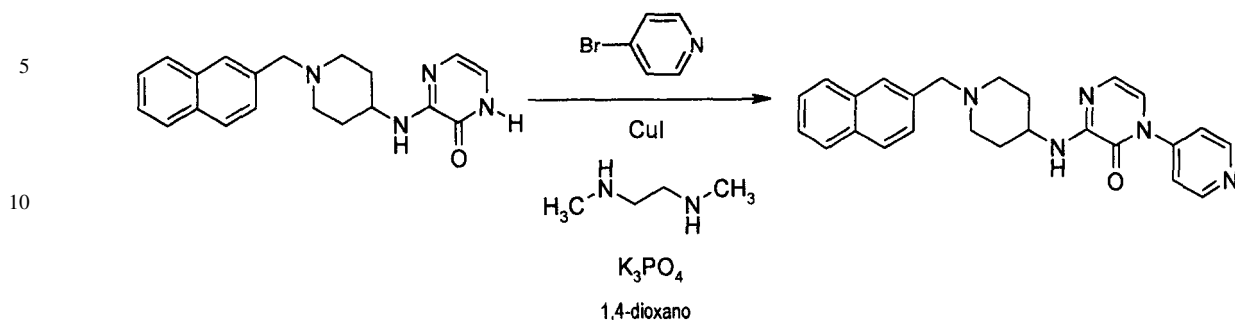
b) Preparación del compuesto final 1-22



65 El compuesto final 5-10 (250 mg, 0,570 mmol), 2-metoxietanamina (1,14 mmol) y BH(OAc)₃Na (181,20 mg,
 0,855 mmol) se suspendieron en DCE (50 ml). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se
 añadió luego NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄). Se concentró el disolvente
 a vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía abierta en DCM/CH₃OH 9/1, proporcionando 115
 mg del compuesto final 1-22 (40%).

ES 2 342 116 T3

B6. Preparación del compuesto final 6-07

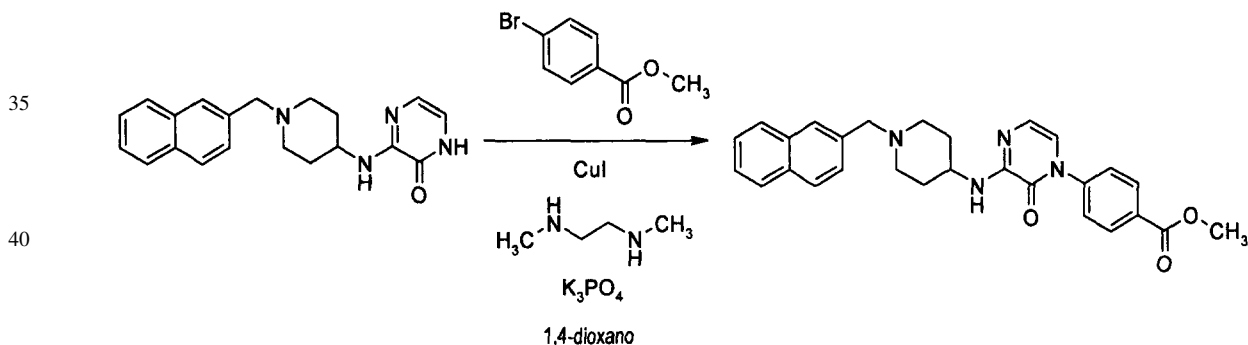


20 El compuesto final 5-01 (140 mg, 0,419 mmol), 4-bromopiridina (0,502 mmol) y CuI (16 mg, 0,083 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (4 ml). La reacción se agitó durante 1 minuto a la temperatura ambiente. Se añadió luego *N,N'*-dimetil-1,2-etanodiamina (18 μl , 0,167 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos más. Finalmente, se añadió K_3PO_4 (178 mg, 0,838 mmol) mientras se calentaba la mezcla de reacción en un tubo sellado a 110°C durante 16 horas. La mezcla se filtró sobre Celita, se lavó con DCM y el disolvente se evaporó a sequedad. El producto bruto se disolvió luego en DCM, se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO_4). Se concentró el disolvente a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía abierta en DCM/($\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$) 9,5/0,5 para proporcionar 120 mg del compuesto final 6-07 (70%).

25

B7. Preparación del compuesto final 1-09

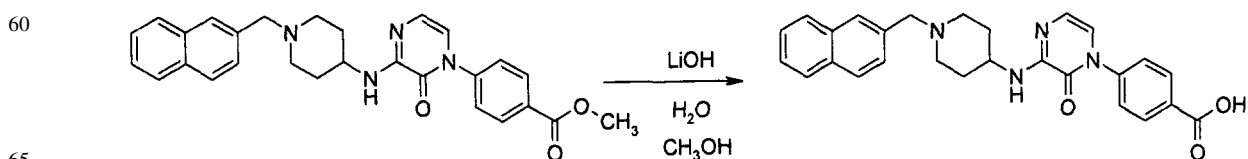
a) Preparación del compuesto final 3-05



50 El compuesto final 5-01 (180 mg, 0,538 mmol), éster metílico del ácido 4-bromobenzoico (139 mg, 0,646 mmol) y CuI (21 mg, 0,17 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (5 ml) y se agitaron a la temperatura ambiente durante 1 minuto. Se añadió luego *N,N'*-dimetil-1,2-etanodiamina (23 μl , 0,215 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos más. Se añadió finalmente K_3PO_4 (228 mg, 1,07 mmol), y la mezcla se calentó a 110°C durante 16 horas en un tubo sellado. El producto bruto se filtró sobre Celita, se lavó con DCM y el disolvente se concentró a vacío. El producto bruto resultante se lavó con agua, salmuera y se secó (MgSO_4). El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía abierta en DCM/($\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$) 9,5/0,5 para proporcionar 200 mg del compuesto final 3-0,5 (80%).

55

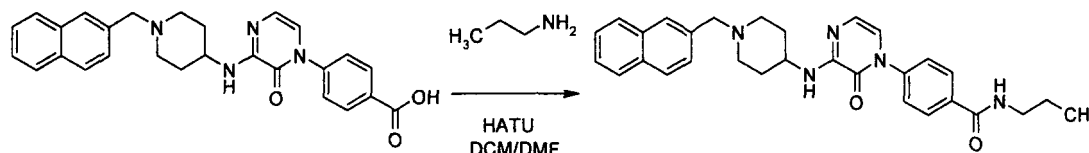
b) Preparación del compuesto final 3-15



ES 2 342 116 T3

El compuesto final 3-05 (600 mg, 1,30 mmol), se suspendió en CH₃OH (12 ml). Se añadieron luego LiOH (62,64 mg, 2,61 mmol) y agua (2,4 ml) y se agitaron durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con HCl al 10%, se eliminó el disolvente, y el producto se trituró con Et₂O obteniéndose 578 mg del compuesto final purificado 3-15 (cuantitativo).

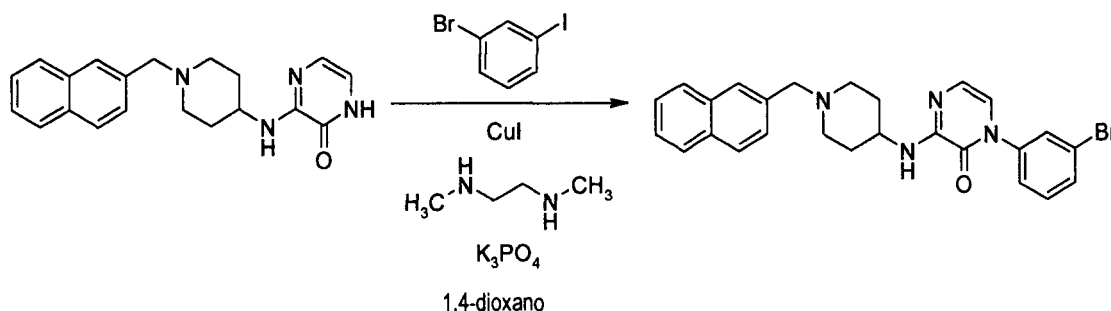
c) Preparación del compuesto final 1-09



El compuesto final 3-15 (100 mg, 0,224 mmol) y HATU (100,83 mg, 0,265 mmol) se disolvieron en DCM/DMF (11,5 ml, 2:1). Se añadió luego 1-propanamina (12,06 mg, 0,204 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminó el disolvente a vacío. El producto bruto se disolvió en DCM, se lavó con CH₂Cl₂ y con salmuera, y se secó luego (MgSO₄). Se concentró el disolvente a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía abierta en SiO₂ con DCM/(CH₃OH/NH₃) 9,5/0,5 para proporcionar 55 mg del compuesto final 1-09 (54%).

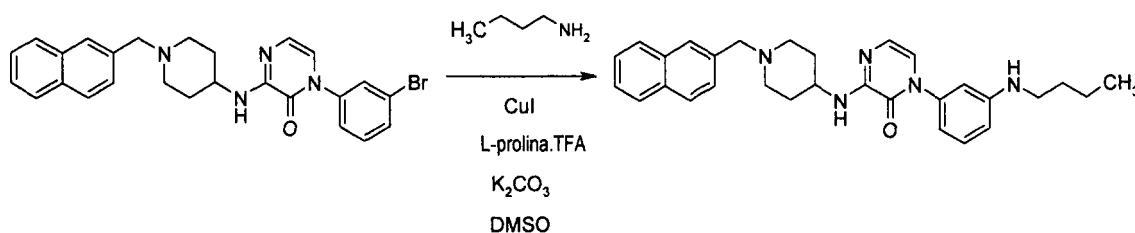
B8. Preparación del compuesto final 1-05

a) Preparación del compuesto final 5-12



El compuesto final 5-01 (400 mg, 1,19 mmol), 1-bromo-3-iodobenceno (508 mg, 1,79 mmol) y CuI (45 mg, 0,24 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (80 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 minuto. Se añadió luego *N,N*-dimetil-1,2-etanodiamina (54 μ l, 0,480 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos más. Se añadió K₃PO₄ (517 mg, 2,38 mmol), y la mezcla se calentó a 110°C durante 16 horas en un tubo sellado. El producto bruto se filtró sobre Celita, se lavó con DCM y se concentró el disolvente a vacío. El producto bruto resultante se lavó con agua, salmuera y se secó (MgSO₄). El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía abierta en DCM/(CH₃OH/NH₃) 9,5/0,5 para proporcionar 120 mg del compuesto final 5-12 (21%).

b) Preparación del compuesto final 1-05

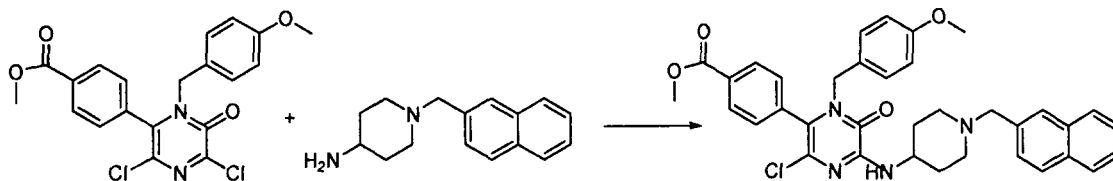


ES 2 342 116 T3

El compuesto final 5-12 (810 mg, 0,16 mmol), 1-butanamina (24 μ l, 0,24 mmol), CuI (6 mg, 0,032 mmol) y L-prolina. TFA (15 mg, 0,128 mmol) se suspendieron en DMSO (1 ml). Se añadió luego K_2CO_3 (44 mg, 0,32 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 24 horas en un tubo sellado. El producto bruto se filtró sobre Celita, se lavó con DCM y se concentró el disolvente a vacío. El producto bruto resultante se lavó con agua, salmuera y se secó ($MgSO_4$). Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía abierta en DCM/(CH_3OH/NH_3) 50/1 para proporcionar 40 mg del compuesto final 1-05 (52%).

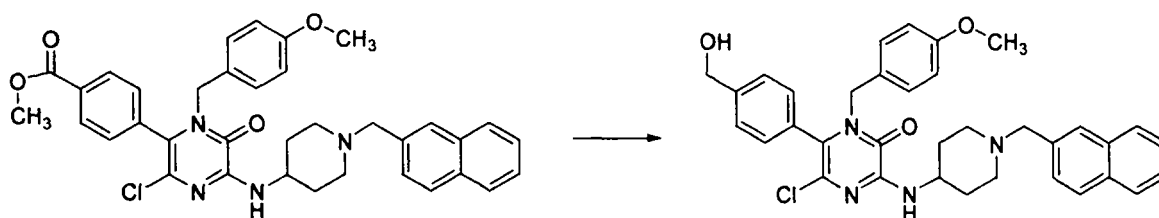
B9. Preparación del compuesto final 8-05

a) Preparación del compuesto final 8-04



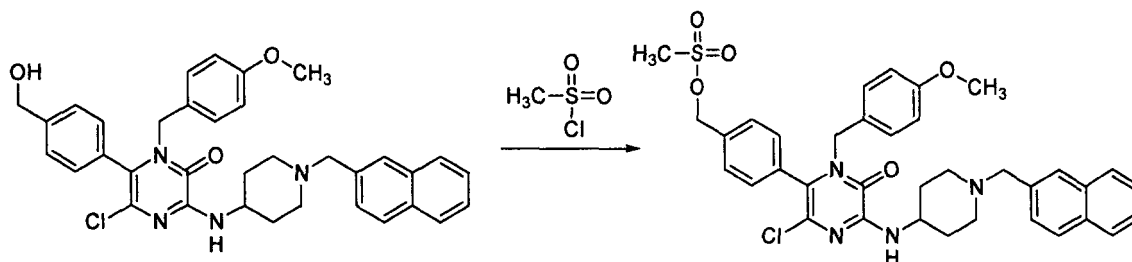
A una mezcla de compuesto intermedio 5 (0,756 mmol) y compuesto intermedio 6 (0,787 mmol) en tolueno/ CH_3OH (9/1 (2 ml), se añadió K_2CO_3 (105 mmol). La reacción se calentó bajo irradiación con microondas a 130°C durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente y el aceite se purificó por cromatografía en columna (eluyente DCM/ CH_3OH 9/1); las fracciones seleccionadas se recogieron y se evaporó su disolvente obteniéndose 0,39 g (88%) de compuesto final 8-04 como un sólido blanco.

b) Preparación del compuesto final 8-03



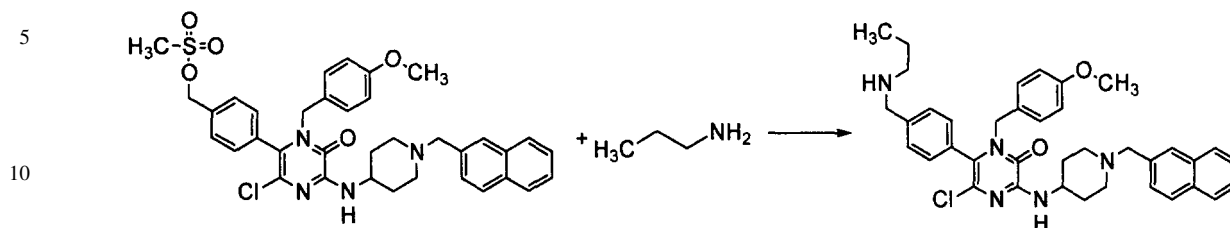
A una mezcla de compuesto final 8-04 (0,32 mmol) en THF (20 ml) se añadió DIBAL/THF (3,2 mmol) a -78°C. La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas. El producto bruto se filtró sobre Celita y se evaporó el disolvente; el residuo se trató con una solución de NaOH (4 ml) 4N y DCM (20 ml). El producto bruto se agitó durante 10 minutos y el compuesto final se extrajo con DCM (3 x 5 ml). El disolvente orgánico se evaporó y el aceite se purificó por cromatografía en columna (eluyente DCM/ CH_3OH 9/1); las fracciones seleccionadas se recogieron y se evaporó su disolvente, obteniéndose 0,125 g (65%) de compuesto final 8-03 como un sólido blanco.

c) Preparación del compuesto final 8-16



A una mezcla de compuesto final 8-03 (0,336 mmol) en DCM (10 ml) se añadieron cloruro de metanosulfonilo (0,37 mmol) y DiPEA (0,73 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el disolvente y el residuo se utilizó para el paso siguiente sin purificación alguna. Después de eliminar el disolvente, se obtuvo el compuesto final 8-16 como un aceite amarillo.

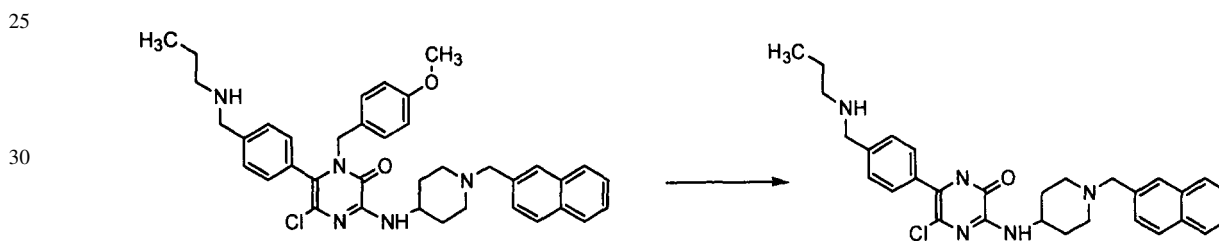
d) Preparación del compuesto final 8-05



15 Una mezcla del compuesto final 8-16 (0,2971 mmol), propilamina (0,3268 mmol), y K_2CO_3 (0,653 mmol) en CH_3CN (2 ml) se calentó bajo irradiación con microondas a $130^\circ C$ durante 10 minutos. Se evaporó el disolvente orgánico y el aceite se purificó por cromatografía en columna (eluyente DCM/ CH_3OH 9/1); las fracciones seleccionadas se recogieron y se evaporó su disolvente, obteniéndose 0,135 g (71%) del compuesto final 8-05 como un aceite.

20

B10. Preparación del compuesto final 7-02



35 Una mezcla del compuesto final 8-05 (0,16 mmol) en TFA (2 ml) se calentó bajo irradiación con microondas a $130^\circ C$ durante 15 minutos. Se evaporó el disolvente orgánico y el aceite se purificó por cromatografía en columna (eluyente DCM/ CH_3OH 9/1); las fracciones seleccionadas se recogieron y se evaporó su disolvente, obteniéndose 0,05 g (56%) del compuesto final 7-02.

40

Los compuestos siguientes se prepararon de acuerdo con los ejemplos, esquemas y procedimientos anteriores.

45

(Tabla pasa a página siguiente)

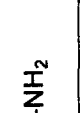
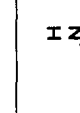

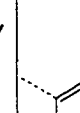

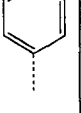
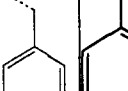
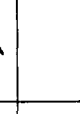
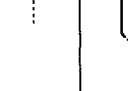
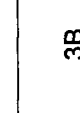
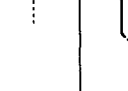
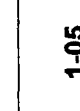
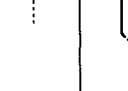
50

55

60

65

Tabla 1: Lista de compuestos para los cuales Q² es un resto de fórmula -NR¹R².

| Co.No. | Esquema | --X ² -- | --Q ² | Datos fisicoquímicos/ estereoquímicos |
|--------|---------|---|---|--|
| 1-01 | 5A |  | -NH ₂ | |
| 1-02 | 5A |  | -NH ₂ | |
| 1-03 | 5A |  | -NH ₂ | |
| 1-04 | 5A |  |  | |
| 1-05 | 3B |  |  | |
| 1-06 | 3A |  |  | |
| 1-07 | 3A |  |  | |
| 1-08 | 3A |  |  | |

| Co.No. | Esquema | --X ² -- | --Q ² | Datos fisicoquímicos/ estereoquímicos |
|--------|---------|---------------------|------------------|--|
| 1-09 | 4 | | | |
| 1-10 | 4 | | | |
| 1-11 | 4 | | | |
| 1-12 | 2A | | | |
| 1-13 | 4 | | | |
| 1-14 | 3A | | | |
| 1-15 | 2A | | | |
| 1-16 | 4 | | | |

| | | | | | |
|--|---|------------------------|-------------|-------------|-------------|
| | <p>Datos fisicoquímicos/ estereoquímicos</p> | | | | |
| | | <p>--Q²</p> | | | |
| | <p>--X²--</p> | | | | |
| | <p>Esquema</p> | <p>3A</p> | <p>4</p> | <p>4</p> | <p>4</p> |
| | <p>Co.No.</p> | <p>1-17</p> | <p>1-18</p> | <p>1-19</p> | <p>1-20</p> |

5

10

15

20

25

30

35

40

45

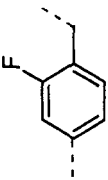
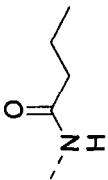
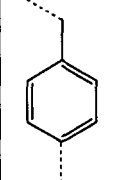
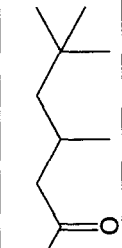
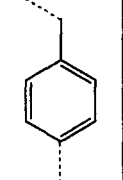
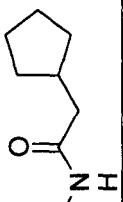
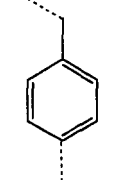
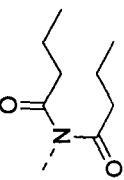
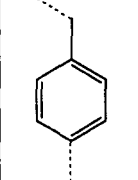
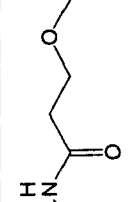
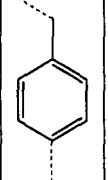
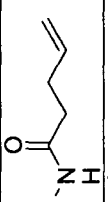
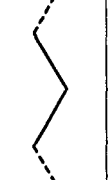
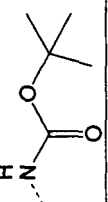
50

55

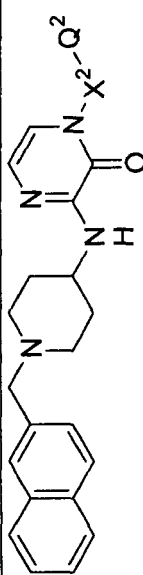
60

65

| Co.No. | Esquema | --X ² -- | --Q ² | Datos fisicoquímicos/ estereoquímicos |
|--------|---------|---------------------|------------------|--|
| 1-104 | 4 | | | |
| 1-21 | 3A | | | |
| 1-22 | 3A | | | .2 HCl |
| 1-23 | 5B | | | |
| 1-23 | 5B | | | |
| 1-24 | 5B | | | |
| 1-25 | 5B | | | |

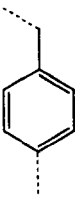
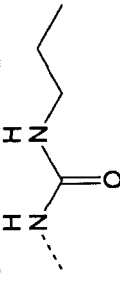
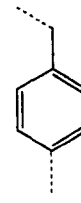
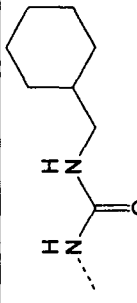
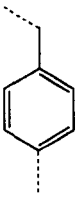
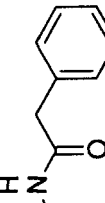
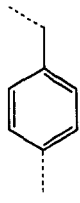
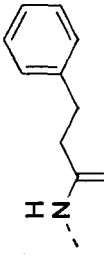
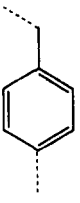
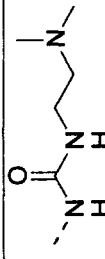
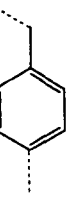
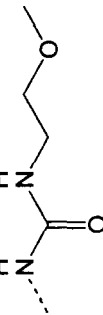
| Co.No. | Esquema | --X ² -- | --Q ² | Datos fisicoquímicos/ estereoquímicos |
|--------|---------|---|--|--|
| 1-26 | 5B |  |  | |
| 1-27 | 5B |  |  | |
| 1-28 | 5B |  |  | |
| 1-29 | 5D |  |  | |
| 1-30 | 5B |  |  | |
| 1-31 | 5B |  |  | |
| 1-32 | 2A |  |  | |

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



| Co.No. | Esquema | --X ² -- | --Q ² | Datos fisicoquímicos/ estereoquímicos |
|--------|---------|---------------------|------------------|--|
| 1-33 | 2B | | | |
| 1-34 | 2A | | | |
| 1-35 | 2A | | | |
| 1-36 | 5E | | | |
| 1-37 | 5B | | | |
| 1-38 | 4 | | | |
| 1-39 | 3A | | | |

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

| Co.No. | Esquema | --X ² -- | --Q ² | Datos fisicoquímicos/ estereoquímicos |
|--------|---------|---|--|--|
| 1-40 | 5D |  |  | |
| 1-41 | 5D |  |  | |
| 1-42 | 5B |  |  | |
| 1-43 | 5B |  |  | |
| 1-44 | 5D |  |  | |
| 1-45 | 5D |  |  | |

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

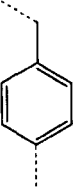
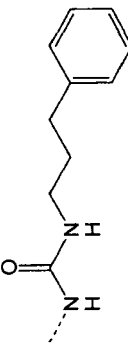
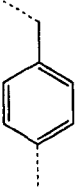
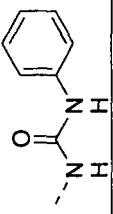

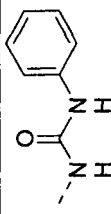
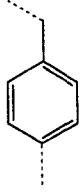
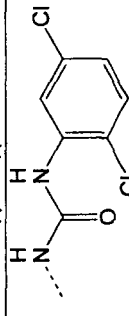
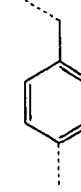
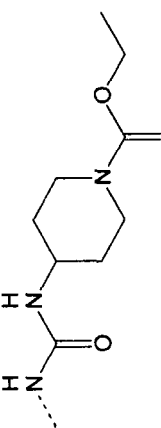
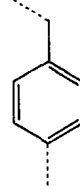
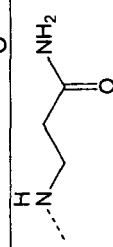
55

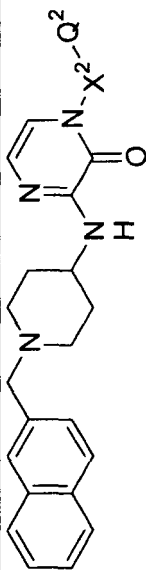
60

65

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

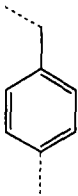
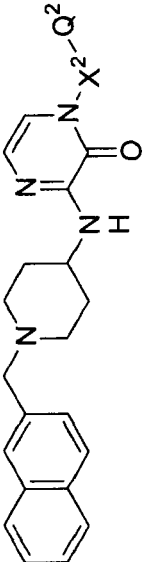
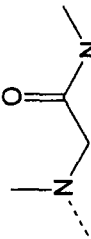
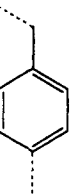
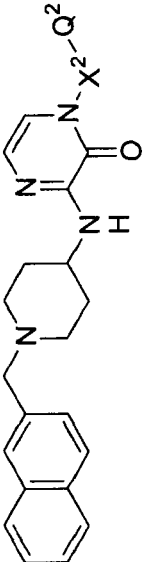

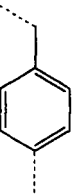
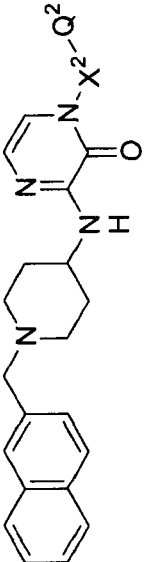

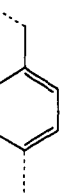
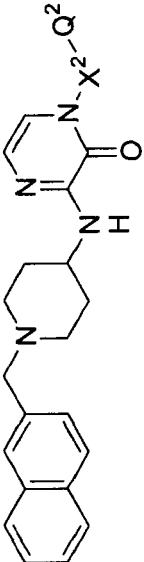

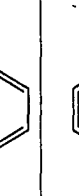
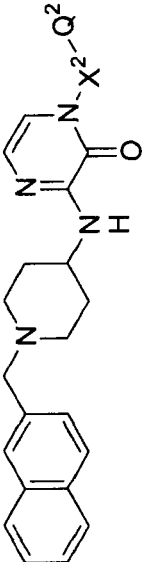

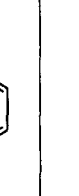
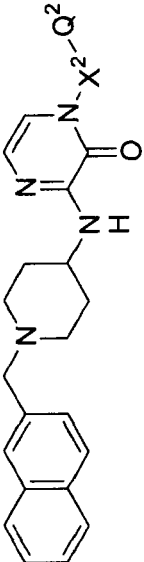

| Co.No. | Esquema | --X ² -- | --Q ² -- | Datos fisicoquímicos/ estereoquímicos |
|--------|---------|---------------------|---------------------|--|
| 1-46 | 5D | | | |
| 1-47 | 5D | | | |
| 1-48 | 5D | | | |
| 1-49 | 5D | | | |
| 1-50 | 5D | | | |

| Co.No. | Esquema | --X ² -- | --Q ² | Datos fisicoquímicos/ estereoquímicos |
|--------|---------|---|--|--|
| 1-51 | 5D |  |  | |
| 1-52 | 5D |  |  | |
| 1-53 | 5D |  |  | |
| 1-54 | 5D |  |  | |
| 1-55 | 5D |  |  | |
| 1-56 | 3A |  |  | |

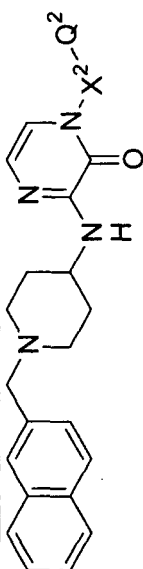


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

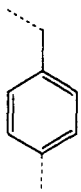
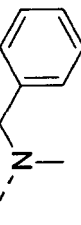
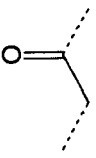
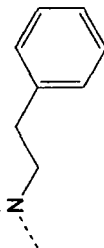
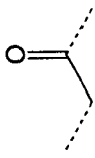

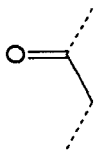
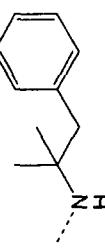

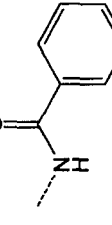
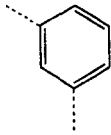
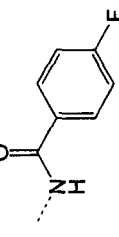
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

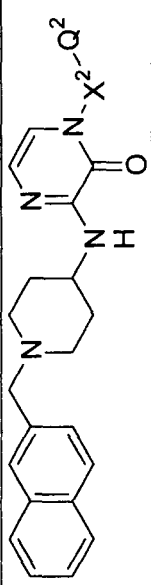
| Co.No. | Esquema | --X ² -- | --Q ² | Datos fisicoquímicos/ estereoquímicos |
|--------|---------|---|--|--|
| 1-57 | 3A |  |  |  |
| 1-58 | 5B |  |  |  |
| 1-59 | 5B |  |  |  |
| 1-60 | 3A |  |  |  |
| 1-61 | 3A |  |  |  |
| 1-62 | 5B |  |  |  |

| Co.No. | Esquema | --X ² -- | --Q ² | Datos fisicoquímicos/ estereoquímicos |
|--------|---------|---------------------|------------------|--|
| 1-63 | 4 | | | |
| 1-64 | 4 | | | |
| 1-65 | 4 | | | |
| 1-66 | 4 | | | |
| 1-67 | 5E | | | |
| 1-68 | 4 | | | |
| 1-69 | 4 | | | |



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

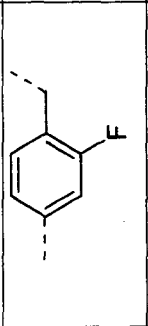
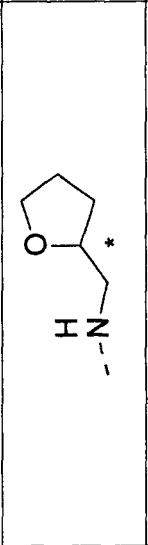
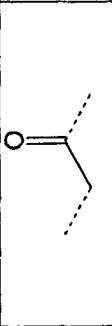
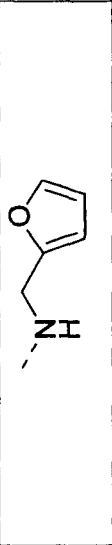
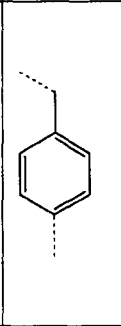
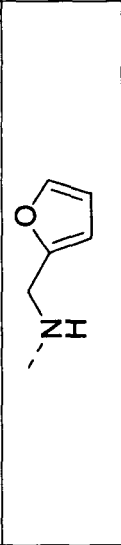
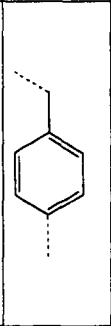

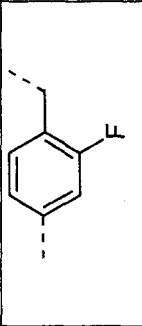
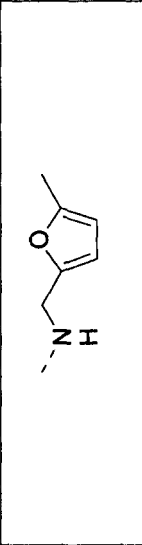
| Co.No. | Esquema | --X ² -- | --Q ² -- | Datos fisicoquímicos/ estereoquímicos |
|--------|---------|---|--|--|
| 1-70 | 3A |  |  | |
| 1-71 | 4 |  |  | |
| 1-72 | 4 |  |  | |
| 1-73 | 4 |  |  | |
| 1-74 | 5B |  |  | |
| 1-75 | 5B |  |  | |

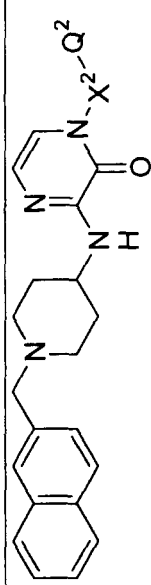


| | | | | | |
|--|----------------------|-----------------------|---------------------------------|-------------------------------|--|
| | <p>Co.No.</p> | <p>Esquema</p> | <p>--X²--</p> | <p>--Q²</p> | <p>Datos fisicoquímicos/estereoisoméricos</p> |
| | <p>1-76</p> | <p>5B</p> | | | |
| | <p>1-77</p> | <p>2A</p> | | | |
| | <p>1-78</p> | <p>3B</p> | | | <p>(RS)</p> |
| | <p>1-79a</p> | <p>3A</p> | | | <p>(RS)</p> |
| | <p>1-79b</p> | <p>3A</p> | | | <p>.2HCl, (RS)</p> |

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

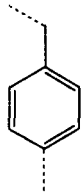
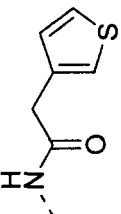
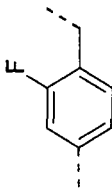

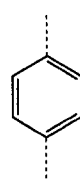

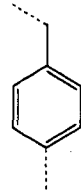
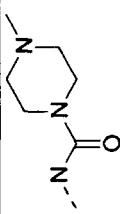
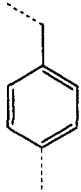
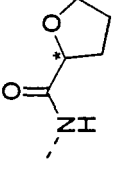
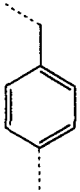
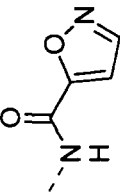
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

| Co.No. | Esquema | --X ² -- | --Q ² | Datos fisicoquímicos/estereoquímicos |
|--------|---------|---|--|--------------------------------------|
| 1-80 | 3A |  |  | (RS) |
| 1-81 | 4 |  |  | |
| 1-82 | 3A |  |  | |
| 1-83 | 3A |  |  | .2HCl |
| 1-84 | 3A |  |  | |

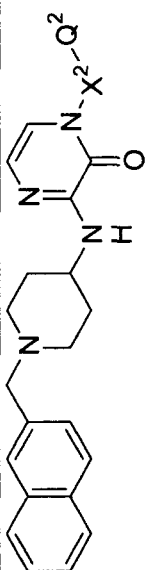


| | | | | | | |
|--|--|---------------|---------------|-----------------------|----------------------|-------------|
| | <p>Datos fisicoquímicos/estereoisomícos</p> | <p>--Q²--</p> | <p>--X²--</p> | <p>Esquema</p> | <p>Co.No.</p> | |
| | | | | | <p>4</p> | <p>1-85</p> |
| | | | | | <p>4</p> | <p>1-86</p> |
| | | | | | <p>3A</p> | <p>1-87</p> |
| | | | | | <p>4</p> | <p>1-88</p> |
| | | | | | <p>3B</p> | <p>1-89</p> |

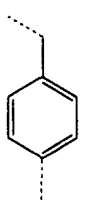
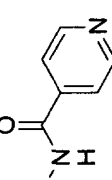
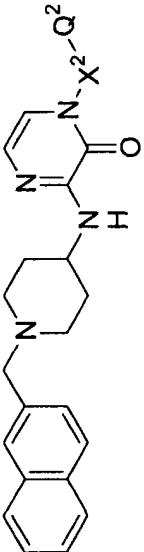
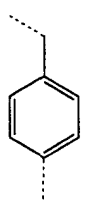
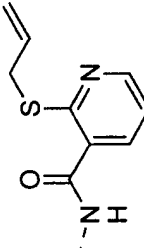
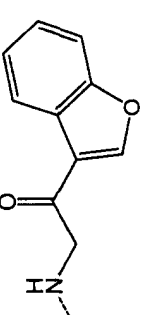
| | | | | | | |
|---|--------------------------------------|------|------|------|------|------|
| <p>General structure: A pyrimidinone ring with a piperidine ring attached to the 4-position and a naphthalene ring attached to the 2-position. The nitrogen at position 1 of the pyrimidinone is substituted with an X²-Q² group.</p> | Datos fisicoquímicos/estereoquímicos | | | | | |
| | --Q ² -- | | | | | |
| | --X ² -- | | | | | |
| | Esquema | 3A | 4 | 3B | 3A | 4 |
| | Co.No. | 1-90 | 1-91 | 1-92 | 1-93 | 1-94 |

| Co.No. | Esquema | --X ² -- | --Q ² | Datos fisicoquimicos/estereoquimicos |
|--------|---------|---|--|--------------------------------------|
| 1-95 | 5B |  |  | |
| 1-96 | 5B |  |  | .HCl |
| 1-97 | 5B |  |  | |
| 1-98 | 5D |  |  | |
| 1-99 | 5B |  |  | (RS) |
| 1-100 | 5B |  |  | |

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


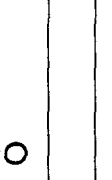

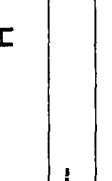

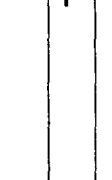

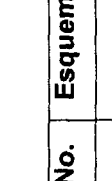
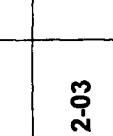
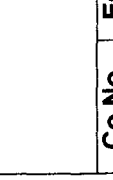
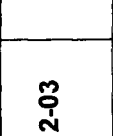



5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

| Co.No. | Esquema | --X ² -- | --Q ² | Datos fisicoquímicos/estereoquímicos |
|--------|---------|---|--|--|
| 1-101 | 5B |  |  |  |
| 1-102 | 5B |  |  | |
| 1-103 | 5E |  |  | |

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

Tabla 2: Lista de compuestos para los cuales Q² es un resto de fórmula -Pir.

| Co.No. | Esquema | --X ² -- | --Q ² -- |
|--------|---------|---|---|
| 2-01 | 2B |  |  |
| 2-02 | 3A |  |  |
| 2-03 | 3B |  |  |
| 2-04 | 3A |  |  |
| 2-05 | 4 |  |  |
| 2-06 | 4 |  |  |

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

| | | Co.No. | Esquema |
|------|----|--------|---------------------|
| 2-07 | 4 | | --Q ² |
| 2-08 | 4 | | --X ² -- |
| 2-09 | 2A | | |
| 2-10 | 2A | | |
| 2-11 | 3A | | |
| 2-12 | 3A | | |

5

10

15

20

25

30

35

40

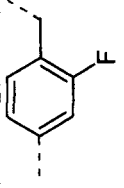
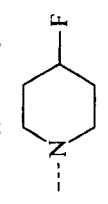
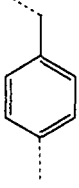
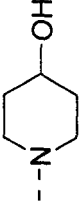
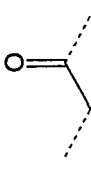
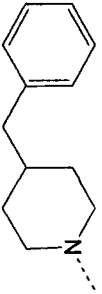
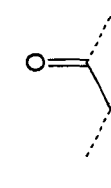
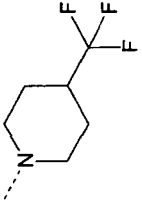
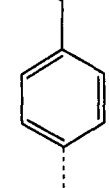
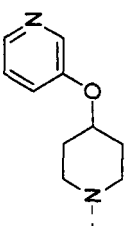
45

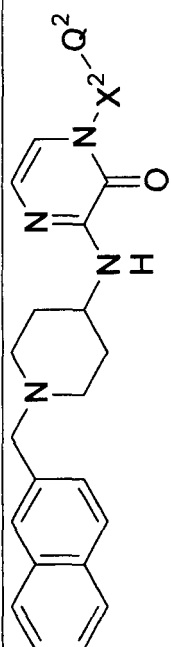
50

55

60

65

| Co.No. | Esquema | --X-- | --Q ² |
|--------|---------|---|---|
| 2-13 | 3A |  |  |
| 2-14 | 3A |  |  |
| 2-15 | 4 |  |  |
| 2-16 | 4 |  |  |
| 2-17 | 3A |  |  |



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

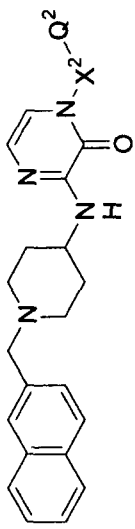
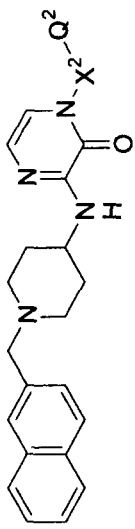
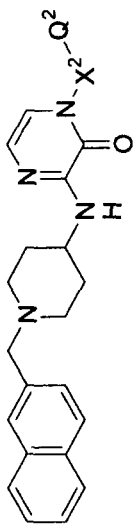
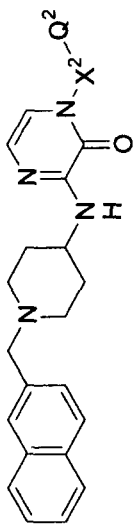
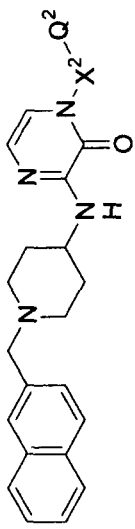
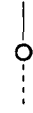
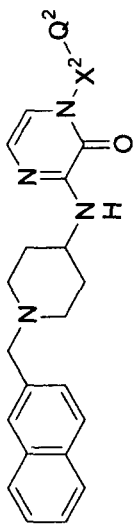

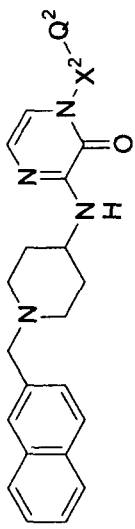
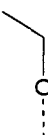
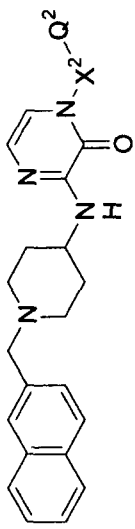
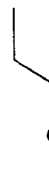
55

60

65

| | | | | |
|--|----------------|-------------|-------------|-------------|
| | --Q² | | | |
| | --X²-- | | | |
| | Esquema | 2A | 2A | 2A |
| | Co.No. | 2-18 | 2-19 | 2-20 |

Tabla 3: Lista de compuestos para los cuales Q² es un resto de fórmula -OR³.

| Co.No. | Esquema | --X ² -- | --Q ² | Datos fisicoquímicos/ estereoquímicos |
|--------|---------|--|---|--|
| 3-01 | 2A |  | -OH | |
| 3-02 | 2A |  | -OH | |
| 3-03 | 2A |  | -OH | |
| 3-15 | 2A |  | -OH | |
| 3-04 | 2A |  |  | |
| 3-05 | 2B |  |  | |
| 3-06 | 2A |  |  | |
| 3-07 | 2B |  |  | |

5

10

15

20

25

30

35

40




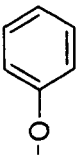

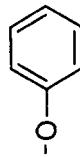

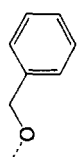

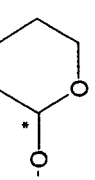
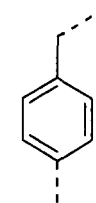
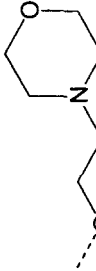
45

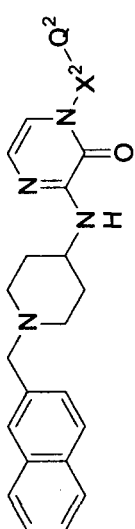
50

55

60

65

| Co.No. | Esquema | --X ² -- | --Q ² | Datos fisicoquimicos/ estereoquimicos |
|--------|---------|---|---|--|
| 3-08 | 2A |  |  | |
| 3-09 | 2A |  |  | |
| 3-10 | 2A |  |  | |
| 3-11 | 2A |  |  | |
| 3-12 | 2A |  |  | (RS) |
| 3-13 | 2B |  |  | |



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

| | | |
|---------------|--|------|
| | Datos fisicoquímicos/ estereoquímicos | |
| | --Q² | |
| | --X²-- | |
| | Esquema | 2B |
| Co.No. | 3-14 | |
| | | (RS) |

Tabla 4: Lista de compuestos para los cuales existen dos restos Q^2 iguales a $-OR^3$, considerados opcionalmente juntos para formar un resto $-OCH_2CH_2O-$.

| Co.No. | Esquema | $--X^2--$ | $--Q^1$ | $--Q^2$ |
|--------|---------|-----------|---------|---------|
| 4-01 | 2A | | | |
| 4-02 | 2A | | | |
| 4-03 | 2A | | | |
| 4-04 | 2A | | | |
| 4-05 | 2B | | | |

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

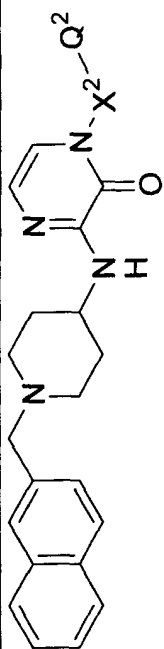
55

60

65

Tabla 5. Lista de compuestos para los cuales Q² es -H.

| Co.No. | Esquema | --X ² -- | --Q ² |
|--------|---------|---------------------|------------------|
| 5-01 | 1B | c.b. | -H |
| 5-02 | 2A | | -H |
| 5-03 | 2A | | -H |
| 5-04 | 2A | | -H |
| 5-05 | 2A | | -H |
| 5-06 | 2A | | -H |



5

10

15

20

25

30

35

40

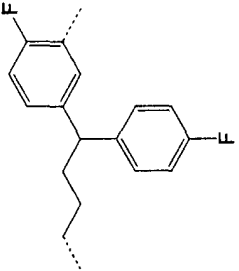
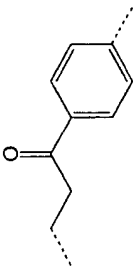
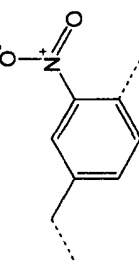
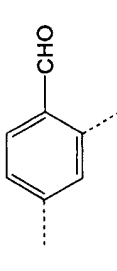
45

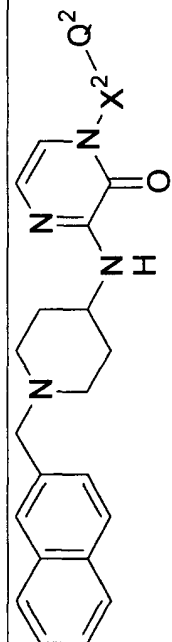
50

55

60

65

| Co.No. | Esquema | --X-- | --Q ² |
|--------|---------|---|------------------|
| 5-07 | 2A |  | H |
| 5-08 | 2A |  | H |
| 5-09 | 2A |  | H |
| 5-10 | 2B |  | H |



5

10

15

20

25

30

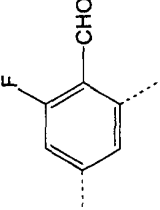
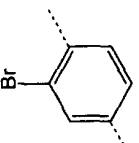
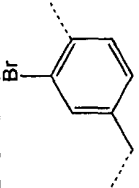
35

40

45

50

55

| Co.No. | Esquema | --X ² -- | --Q ² |
|--------|---------|---|------------------|
| 5-11 | 2B |  | -H |
| 5-12 | 2B |  | -H |
| 5-13 | 2A |  | -H |

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

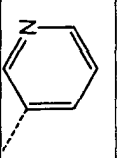
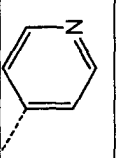
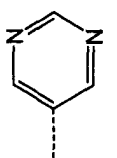
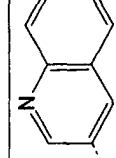
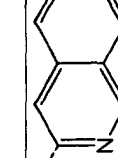


45

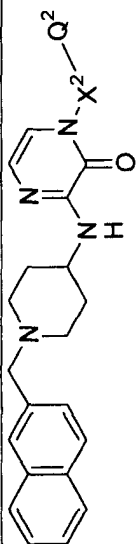
50

55

60

65

| Co.No. | Esquema | --X ² -- | --Q ² |
|--------|---------|---|---|
| 6-06 | 2B | c.b. |  |
| 6-07 | 2B | c.b. |  |
| 6-08 | 2B | c.b. |  |
| 6-09 | 2B | c.b. |  |
| 6-10 | 2A | ---CH ₂ --- |  |
| 6-11 | 2A |  |  |



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

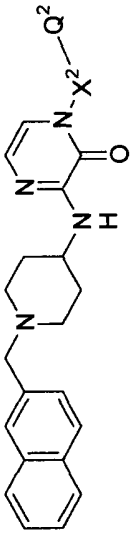
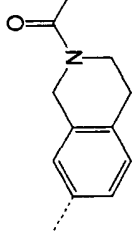
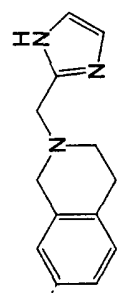
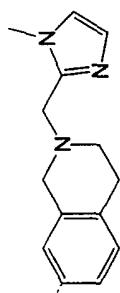

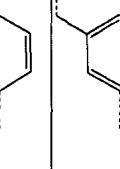
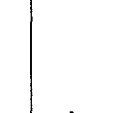
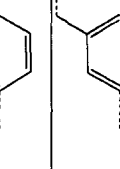
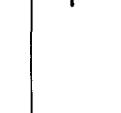
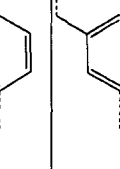
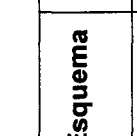
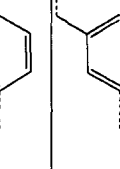

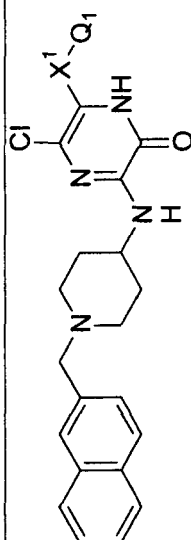
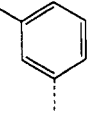
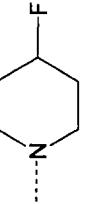
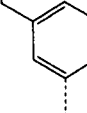
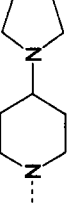
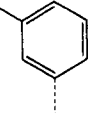
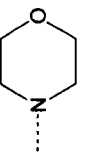
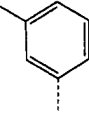
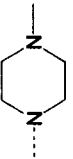
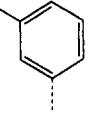
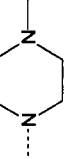
| Co.No. | Esquema | --X ¹ -- | --Q ² -- |
|--------|---------|---------------------|---|
| 6-12 | 5E | c.b. |  |
| 6-13 | 5B | c.b. |  |
| 6-14 | 5E | c.b. |  |
| 6-15 | 5E | c.b. |  |

Tabla 7: Lista de compuestos para los cuales Q¹ es un resto de fórmula -H, -NR¹R² o -Pir

| Co.No. | Esquema | --X ¹ -- | --Q ¹ | Datos fisicoquímicos/ estereoquímicos |
|--------|---------|--|---|--|
| 7-01 | 6 |  | -H | .CF ₃ COOH |
| 7-02 | 6 |  |  | .2CF ₃ COOH |
| 7-03 | 6 |  |  | .2CF ₃ COOH |
| 7-04 | 6 |  |  | .2CF ₃ COOH, (RS) |
| 7-05 | 6 |  |  | .2CF ₃ COOH |



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

| Co.No. | Esquema | --X ¹ -- | --Q ¹ | Datos fisicoquímicos/ estereoquímicos |
|--------|---------|---|---|--|
| 7-06 | 6 |  |  | .2CF ₃ COOH |
| 7-07 | 6 |  |  | .2CF ₃ COOH |
| 7-08 | 6 |  |  | .2CF ₃ COOH |
| 7-09 | 6 |  |  | .2CF ₃ COOH |
| 7-10 | 6 |  |  | .3CF ₃ COOH |

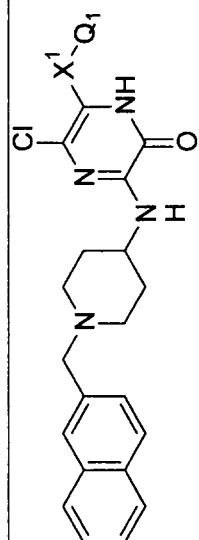
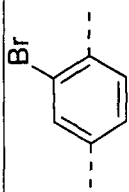
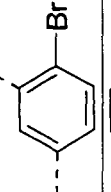
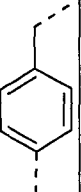
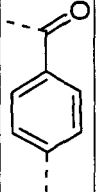
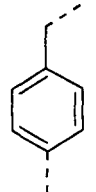
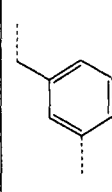
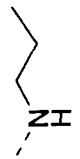
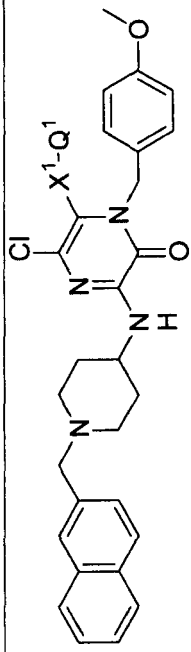


Tabla 8: Lista de compuestos para los cuales Q¹ es un resto de fórmula -H, -OR³, -NR¹R² o -Pir.

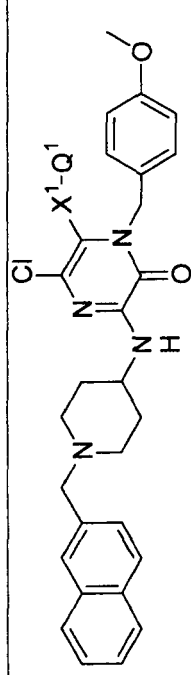
| Co.No. | Esquema | --X ¹ -- | --Q ¹ | Datos fisicoquímicos/ estereoquímicos |
|--------|---------|---|---|--|
| 8-01 | 6 |  | --H | |
| 8-02 | 6 |  | --H | |
| 8-03 | 6 |  | --OH | |
| 8-04 | 6 |  | --O | |
| 8-16 | 6 |  | --O-SO ₂ CH ₃ | |
| 8-05 | 6 |  |  | |

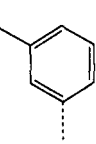
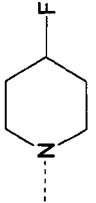
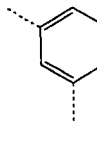
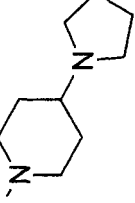
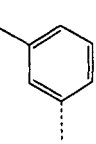
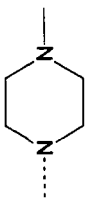
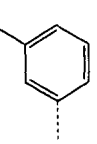
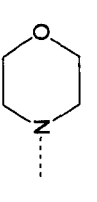


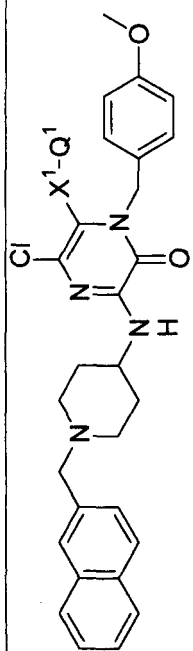
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

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

| Co.No. | Esquema | --X'-- | --Q' | Datos fisicoquímicos/ estereoquímicos |
|--------|---------|--------|------|--|
| 8-06 | 6 | | | |
| 8-07 | 6 | | | (RS) |
| 8-08 | 6 | | | (RS) |
| 8-09 | 6 | | | |
| 8-10 | 6 | | | |
| 8-11 | 6 | | | |



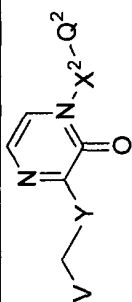
| Co.No. | Esquema | --X ¹ -- | --Q ¹ | Datos fisicoquímicos/ estereoquímicos |
|--------|---------|---|---|--|
| 8-12 | 6 |  |  | |
| 8-13 | 6 |  |  | |
| 8-14 | 6 |  |  | |
| 8-15 | 6 |  |  | |

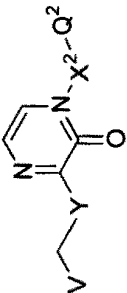
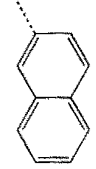
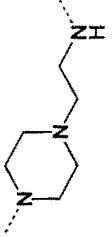

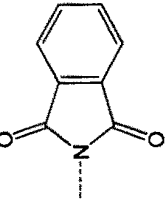
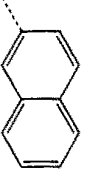
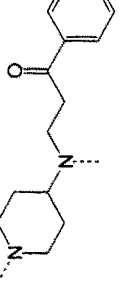
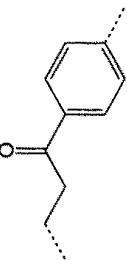
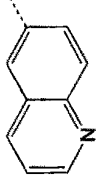
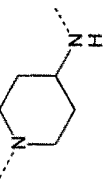
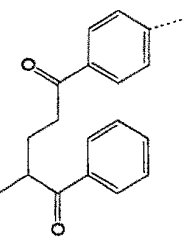
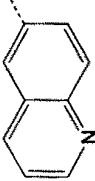
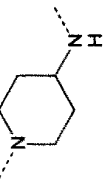
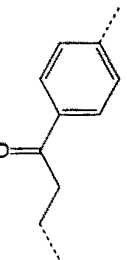


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

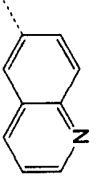
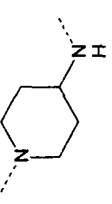

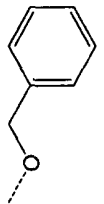
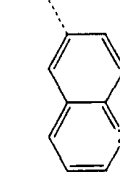
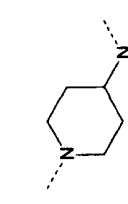
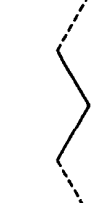
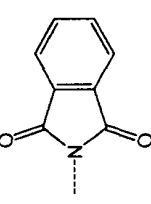
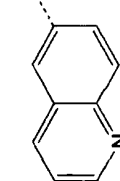
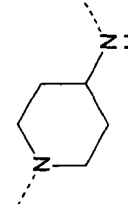
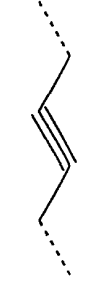
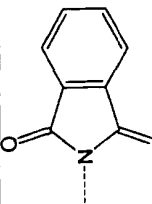
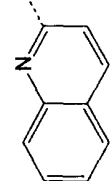
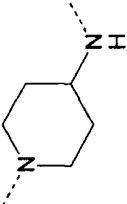
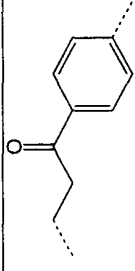
Tabla 9: Lista de compuestos donde V es distinto de 2-naftilo o Y es distinto de aminopiperidinio.

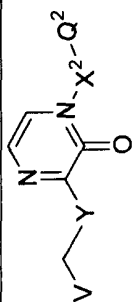
| Co.No. | Esquema | V-- | --Y-- | --X ² -- | --Q ² | Datos fisicoquímicos/ estereoquímicos |
|--------|---------|-----|-------|---------------------|------------------|--|
| 9-23 | 2A | | | | -NH ₂ | .2CF ₃ COOH |
| 9-24 | 2A | | | | | |
| 9-25 | 2A | | | | | |
| 9-26 | 2A | | | | -H | |
| 9-01 | 2A | | | | | .CF ₃ COOH |

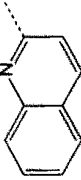
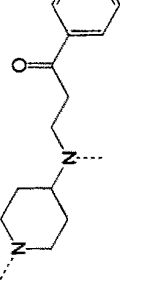
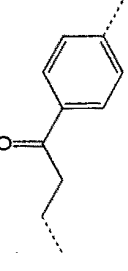
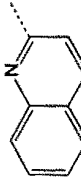
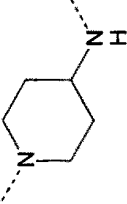

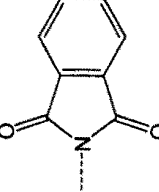
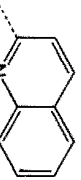
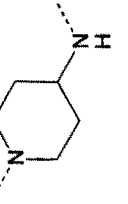

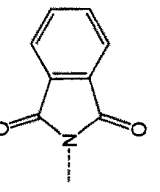
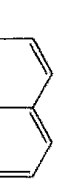
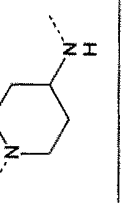

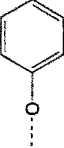


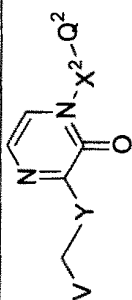
|  | Co.No. | Esquema | V-- | --Y-- | --X2-- | --Q2 | Datos fisicoquímicos/ estereoquímicos |
|---|--------|---------|---|---|--|---|--|
| | 9-02 | 2A |  |  |  |  | .CF ₃ COOH |
| | 9-03 | 2A |  |  |  | H | |
| | 9-04 | 2A |  |  |  | H | |
| | 9-05 | 2A |  |  |  | H | |

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

| Co.No. | Esquema | V-- | --Y-- | --X ² -- | --Q ² | Datos fisicoquimicos/ estereoquimicos |
|--------|---------|---|---|--|--|--|
| 9-06 | 2A |  |  |  |  | |
| 9-07 | 2A |  |  |  |  | .3CF ₃ COOH |
| 9-30 | 2A |  |  |  |  | .3CF ₃ COOH |
| 9-08 | 2A |  |  |  | -H | |



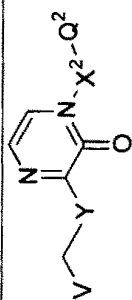
| Co.No. | Esquema | V-- | --Y-- | --X ² -- | --Q ² | Datos fisicoquímicos/ estereoquímicos |
|--------|---------|---|---|--|---|--|
| 9-09 | 2A |  |  |  | --H | |
| 9-10 | 2A |  |  |  |  | .3CF ₃ COOH |
| 9-11 | 2A |  |  |  |  | .3CF ₃ COOH |
| 9-12 | 2A |  |  |  |  | |

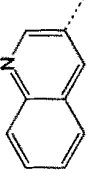
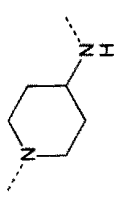

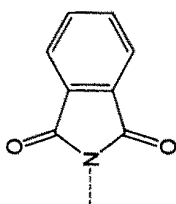
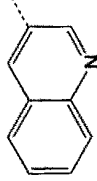
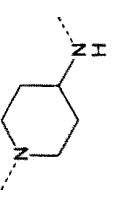
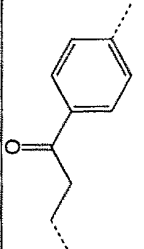
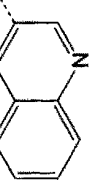
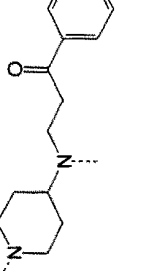
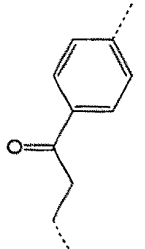
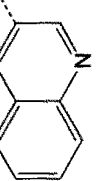
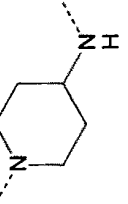




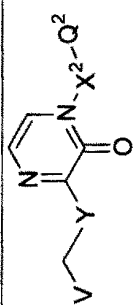
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

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

| Co.No. | Esquema | V-- | --Y-- | --X ² -- | --Q ² | Datos fisicoquímicos/ estereoquímicos |
|--------|---------|-----|-------|---------------------|------------------|--|
| 9-13 | 1B | | | c.b. | --H | |
| 9-14 | 2A | | | | | |
| 9-15 | 2A | | | | | |
| 9-16 | 2A | | | | | |
| 9-17 | 2A | | | | | |

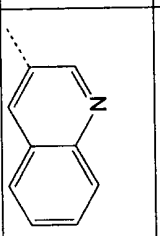
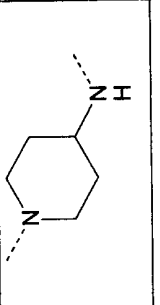
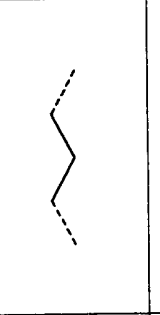
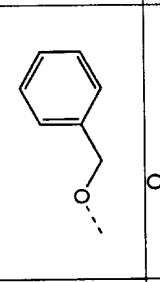
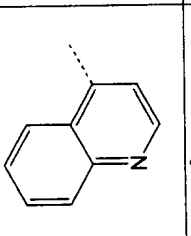
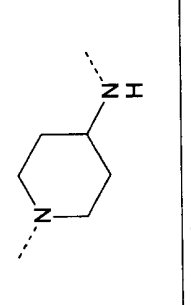
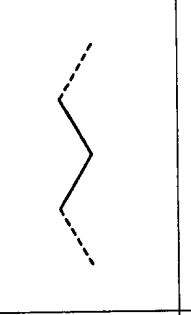
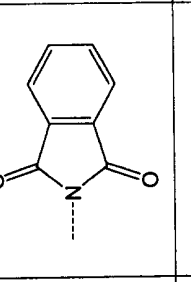
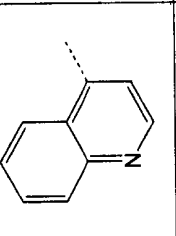
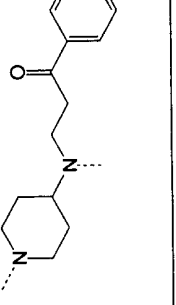
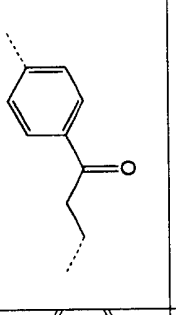
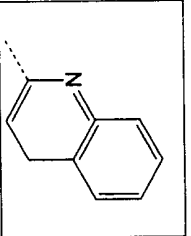
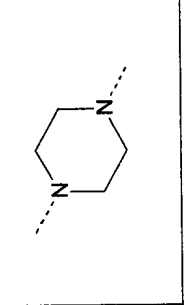
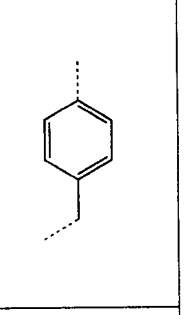


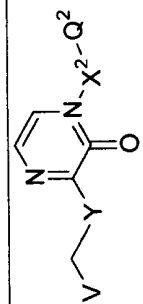
| Co.No. | Esquema | V-- | --Y-- | --X ² -- | --Q ² | Datos fisicoquímicos/ estereoquímicos |
|--------|---------|---|---|--|---|--|
| 9-18 | 2A |  |  |  |  | .3CF ₃ COOH |
| 9-19 | 2A |  |  |  | H | H |
| 9-20 | 2A |  |  |  | H | H |
| 9-21 | 2A |  |  |  |  | |



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

| Co.No. | Esquema | V-- | --Y-- | --X ² -- | --Q ² | Datos fisicoquimicos/ estereoquimicos |
|--------|---------|---|---|--|---|--|
| 9-22 | 2A |  |  |  |  | |
| 9-27 | 2A |  |  |  |  | |
| 9-28 | 2A |  |  |  | H | |
| 9-29 | 2A |  |  |  | H | |



C. Ejemplo farmacológico

General

5 La interacción de los compuestos de fórmula (I) con los receptores adrenoceptores α_{2C} se evaluó en experimentos de fijación de radioligandos *in vitro*. En general, una concentración baja de un radioligando con una afinidad de fijación alta para un receptor o transportador particular se incubaba 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 cuenta 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 del 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. El radioligando utilizado para la fijación de los receptores $h\alpha_{2C}$, $h\alpha_{2C}$ y $h\alpha_{2C}$ (sic) era [3H]-rauwolscina.

Ejemplo C.1

Experimento de Fijación para el Adrenoceptor α_{2C}

20 *Cultivo de células y preparación de membrana*

Células CHO, transfectadas de manera estable con cDNA de los receptores humanos adrenérgicos α_{2A} , α_{2B} o α_{2C} , se cultivaron en Medio de Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM)/Mezcla de nutrientes F12 de Ham (relación 1:1) (Gibco, Gante, Bélgica) complementado con 10% de suero de ternero fetal desactivado por calor (Life Technologies, Merelbeke-Bélgica) y antibióticos (100 UI/ml penicilina G, 100 μ g/ml sulfato de estreptomicina, 110 μ g/ml ácido pirúvico y 100 μ g/ml L-glutamina). Un día antes de la recolección, se indujeron las células con butirato de sodio 5 mM. Después de alcanzar 80-90% de confluencia, las células se rasparon en solución salina tamponada con fosfato sin Ca^{2+} y Mg^{2+} y se recogieron por centrifugación a 1500 x g durante 10 minutos. Las células se homogeneizaron en Tris-HCl 50 mM utilizando un homogeneizador Ultraturax y se centrifugaron durante 10 minutos a 23.500 x g. El sedimento se lavó una sola vez por resuspensión y rehomogeneización, y el sedimento final se resuspendió en Tris-HCl, se dividió en partes alícuotas de 1 ml y se guardó a $-70^{\circ}C$.

Experimento de fijación para los subtipos de receptor adrenérgico α_2

35 Se descongelaron membranas y se rehomogeneizaron en tampón de incubación (glicilglicina 25 mM, pH 8,0). En un volumen total de 500 μ l, se incubaron 2-10 μ g de proteína con [3H]rauwolscina (NET-722) (New England Nuclear, EE.UU.) (concentración final 1 nM) con o sin competidor durante 60 minutos a $25^{\circ}C$, seguido por filtración rápida sobre un filtro GF/B utilizando un cosechador Filtermate 196 (Packard, Meriden, CT). Los filtros se lavaron concienzudamente con tampón de lavado enfriado en hielo (Tris-HCl 50 mM de pH 7,4). La radiactividad fijada al filtro se determinó por recuento de centelleo en un Topcount (Packard, Meriden, CT) y los resultados se expresaron como cuentas por minuto (cpm). La fijación inespecífica se determinó en presencia de oximetazolina 1 μ M para los receptores $h\alpha_{2A}$ y $h\alpha_{2B}$ y espiroxatrina 1 μ M para los receptores $h\alpha_{2C}$.

Experimento de fijación para el transportador 5-HT

45 Se descongelaron membranas de plaquetas humanas (Oceanix Biosciences Corporation, Hanover, MD, EE.UU.), se diluyeron en tampón (Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM y KCl 5 mM) y se homogeneizaron rápidamente (máximo 3 segundos) con un homogeneizador Ultraturax. En un volumen total de 250 μ l, se incubaron 50-100 μ g de proteína con [3H]paroxetina (NET-869) (New England Nuclear, EE.UU.) (concentración final 0,5 nM) con o sin competidor durante 60 min a $25^{\circ}C$. La incubación se detuvo por filtración rápida de la mezcla de incubación sobre filtros GF-B, prehumidificados con 0,1% de polietilenamina, utilizando un cosechador Filtermate 196 (Packard, Meriden, CT). Los filtros se lavaron concienzudamente con tampón enfriado en hielo y la radiactividad de los filtros se contó en un contador de centelleo de líquido Topcount (Packard, Meriden, CT). Los datos se expresaron como cpm. Se utilizó imipramina (a concentración final 1 μ M) para determinar la fijación inespecífica.

55 *Análisis de los datos y resultados*

Los datos de los ensayos en presencia de compuesto se calcularon como porcentaje de la fijación total medida en ausencia de compuesto de test. Se generaron automáticamente curvas de inhibición, representando gráficamente el porcentaje de fijación total frente al valor del logaritmo de la concentración del compuesto de test, y las curvas sigmoidales de inhibición se ajustaron utilizando regresión no lineal. Los valores pCI_{50} de los compuestos de test se derivaron de las curvas individuales.

65 Todos los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) producían una inhibición al menos en el sitio $h\alpha_{2C}$ (pero a menudo también en los sitios $h\alpha_{2A}$ y $h\alpha_{2B}$) mayor que 50% (pCI_{50}) a una concentración de test comprendida entre $10^{-6}M$ y $10^{-9}M$ de una manera dependiente de la concentración.

Para un número seleccionado de compuestos, que abarcan la mayor parte de las diversas realizaciones de la fórmula (I), los resultados de los estudios *in vitro* se dan en la Tabla 10.

ES 2 342 116 T3

TABLA 10

Datos farmacológicos para los compuestos de acuerdo con la invención

| Co.No. | h- α 2A pCl ₅₀ | h- α 2C pCl ₅₀ | h-5HTT pCl ₅₀ |
|--------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| 1-80 | 6,6 | 8,6 | 8,5 |
| 2-13 | 7,2 | 8,4 | 8,2 |
| 2-18 | 7,1 | 8,4 | 8,4 |
| 6-15 | 7,0 | 8,4 | 8,0 |
| 2-19 | 6,9 | 8,4 | 7,9 |
| 3-13 | 6,7 | 8,4 | 8,3 |
| 3-14 | 6,6 | 8,4 | 7,8 |
| 1-100 | 6,3 | 8,4 | 7,9 |
| 6-12 | 7,5 | 8,3 | 7,4 |
| 1-96 | 7,1 | 8,3 | 8,0 |
| 1-79a | 6,8 | 8,3 | 8,5 |
| 6-14 | 7,1 | 8,2 | 7,8 |
| 1-07 | 6,9 | 8,2 | 8,1 |
| 1-79b | 6,8 | 8,2 | 8,6 |
| 3-07 | 6,8 | 8,2 | 7,7 |
| 2-17 | 6,6 | 8,2 | 8,6 |
| 2-12 | 7,3 | 8,1 | 8,4 |
| 1-58 | 7,1 | 8,1 | 8,2 |
| 1-08 | 6,9 | 8,1 | 8,0 |
| 1-14 | 6,9 | 8,1 | 7,8 |
| 1-26 | 6,4 | 8,1 | 8,1 |
| 2-20 | 6,4 | 8,1 | 7,8 |
| 2-06 | 6,4 | 8,1 | 6,5 |
| 1-76 | 6,2 | 8,1 | 8,2 |
| 1-99 | 6,2 | 8,1 | 7,7 |
| 1-23 | 7,4 | 8,0 | 8,2 |
| 6-13 | 6,9 | 8,0 | 7,6 |
| 2-14 | 6,8 | 8,0 | 8,3 |
| 1-84 | 6,7 | 8,0 | 8,5 |
| 2-11 | 6,7 | 8,0 | 8,1 |
| 1-78 | 6,7 | 8,0 | 7,8 |
| 1-06 | 6,6 | 8,0 | 7,7 |
| 9-10 | 6,2 | 8,0 | 6,2 |
| 1-02 | 7,3 | 7,9 | 7,2 |
| 1-44 | 7,2 | 7,9 | 8,1 |
| 3-08 | 7,1 | 7,9 | 8,0 |
| 1-17 | 7,1 | 7,9 | 7,9 |
| 1-82 | 6,8 | 7,9 | 8,3 |

ES 2 342 116 T3

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

| Co.No. | h-α2A pCl ₅₀ | h-α2C pCl ₅₀ | h-5HTT pCl ₅₀ |
|--------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 1-61 | 6,7 | 7,9 | 8,0 |
| 1-89 | 6,7 | 7,9 | 7,8 |
| 1-32 | 6,7 | 7,9 | 7,5 |
| 1-90 | 6,6 | 7,9 | 8,1 |
| 1-87 | 6,6 | 7,9 | 7,9 |
| 1-97 | 6,5 | 7,9 | 7,8 |
| 1-66 | 6,5 | 7,9 | 7,2 |
| 9-11 | 6,5 | 7,9 | 6,7 |
| 1-05 | 7,4 | 7,8 | 7,7 |
| 1-39 | 7,1 | 7,8 | 7,2 |
| 2-02 | 6,9 | 7,8 | 8,3 |
| 1-98 | 6,8 | 7,8 | 8,3 |
| 1-22 | 6,7 | 7,8 | 7,8 |
| 1-21 | 6,6 | 7,8 | 7,8 |
| 1-57 | 6,6 | 7,8 | 7,3 |
| 1-92 | 6,5 | 7,8 | 7,9 |
| 1-01 | 6,7 | 7,7 | 7,7 |
| 1-69 | 6,7 | 7,7 | 7,3 |
| 1-104 | 6,7 | 7,7 | 6,9 |
| 1-68 | 6,7 | 7,7 | 6,8 |
| 1-93 | 6,5 | 7,7 | 7,8 |
| 1-71 | 6,5 | 7,7 | 6,9 |
| 1-95 | 6,4 | 7,7 | 8,2 |
| 1-11 | 6,3 | 7,7 | 7,7 |
| 1-53 | 6,2 | 7,7 | 8,1 |
| 6-16 | 7,2 | 7,6 | 6,8 |
| 1-88 | 7,1 | 7,6 | 8,5 |
| 2-03 | 7,0 | 7,6 | 7,9 |
| 2-08 | 7,0 | 7,6 | 7,2 |
| 2-04 | 6,9 | 7,6 | 7,5 |
| 1-63 | 6,8 | 7,6 | 7,2 |
| 1-83 | 6,7 | 7,6 | 8,3 |
| 1-60 | 6,7 | 7,6 | 8,0 |
| 2-10 | 6,7 | 7,6 | 6,8 |
| 1-56 | 6,6 | 7,6 | 7,8 |

ES 2 342 116 T3

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

| Co.No. | h- α 2A pCl ₅₀ | h- α 2C pCl ₅₀ | h-5HTT pCl ₅₀ |
|--------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| 3-11 | 6,6 | 7,6 | 7,7 |
| 1-86 | 6,6 | 7,6 | 7,6 |
| 3-01 | 6,6 | 7,6 | 7,0 |
| 1-04 | 6,6 | 7,6 | 6,6 |
| 1-24 | 6,5 | 7,6 | 8,2 |
| 1-35 | 6,5 | 7,6 | 7,4 |
| 1-16 | 6,5 | 7,6 | 6,6 |
| 1-77 | 6,4 | 7,6 | 7,2 |
| 1-20 | 6,4 | 7,6 | 7,0 |
| 1-101 | 6,3 | 7,6 | 8,2 |
| 9-16 | 6,3 | 7,6 | 6,0 |
| 1-67 | 6,2 | 7,6 | 6,8 |
| 4-05 | 7,7 | 7,5 | 8,0 |
| 6-02 | 6,9 | 7,5 | 7,6 |
| 1-64 | 6,8 | 7,5 | 6,9 |
| 1-81 | 6,8 | 7,5 | 6,2 |
| 1-72 | 6,7 | 7,5 | 7,2 |
| 1-12 | 6,7 | 7,5 | 6,6 |
| 2-01 | 6,6 | 7,5 | 7,7 |
| 9-02 | 6,6 | 7,5 | 7,3 |
| 2-15 | 6,6 | 7,5 | 6,7 |
| 1-31 | 6,5 | 7,5 | 8,1 |
| 1-70 | 6,5 | 7,5 | 8,0 |
| 1-30 | 6,5 | 7,5 | 7,8 |
| 1-10 | 6,4 | 7,5 | 7,8 |
| 1-45 | 6,4 | 7,5 | 7,6 |
| 1-42 | 6,3 | 7,5 | 8,3 |
| 1-28 | 6,3 | 7,5 | 8,1 |
| 1-47 | 6,3 | 7,5 | 7,6 |
| 1-103 | 6,2 | 7,5 | 6,8 |
| 1-74 | 6,1 | 7,5 | 6,9 |
| 9-30 | 5,7 | 7,5 | 8,1 |
| 6-03 | 7,3 | 7,4 | 7,3 |
| 8-11 | 6,9 | 7,4 | 7,5 |
| 6-05 | 6,9 | 7,4 | 7,4 |

ES 2 342 116 T3

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

| Co.No. | h-α2A pCl ₅₀ | h-α2C pCl ₅₀ | h-5HTT pCl ₅₀ |
|--------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 9-08 | 6,9 | 7,4 | 6,2 |
| 1-65 | 6,8 | 7,4 | 6,8 |
| 1-09 | 6,7 | 7,4 | 7,7 |
| 1-18 | 6,7 | 7,4 | 7,1 |
| 5-04 | 6,7 | 7,4 | 6,4 |
| 1-43 | 6,6 | 7,4 | 8,2 |
| 9-03 | 6,6 | 7,4 | 7,4 |
| 2-05 | 6,6 | 7,4 | 6,7 |
| 1-48 | 6,5 | 7,4 | 8,0 |
| 1-59 | 6,5 | 7,4 | 7,5 |
| 1-29 | 6,4 | 7,4 | 7,7 |
| 1-73 | 6,4 | 7,4 | 6,8 |
| 1-49 | 6,3 | 7,4 | 7,4 |
| 1-46 | 6,3 | 7,4 | 7,2 |
| 1-37 | 6,2 | 7,4 | 7,9 |
| 1-25 | 6,2 | 7,4 | 7,9 |
| 5-08 | 7,0 | 7,3 | 7,8 |
| 8-09 | 7,0 | 7,3 | 7,3 |
| 3-10 | 6,9 | 7,3 | 7,8 |
| 1-03 | 6,7 | 7,3 | 6,7 |
| 6-04 | 6,6 | 7,3 | 7,5 |
| 9-09 | 6,5 | 7,3 | 6,9 |
| 1-62 | 6,4 | 7,3 | 7,5 |
| 6-06 | 6,4 | 7,3 | 7,0 |
| 1-36 | 6,3 | 7,3 | 6,8 |
| 1-94 | 6,2 | 7,3 | 5,7 |
| 1-75 | 7,0 | 7,2 | 8,4 |
| 5-02 | 6,8 | 7,2 | 7,0 |
| 3-06 | 6,7 | 7,2 | 7,1 |
| 6-07 | 6,7 | 7,2 | 7,0 |
| 6-01 | 6,6 | 7,2 | 7,7 |
| 6-10 | 6,6 | 7,2 | 6,9 |
| 1-102 | 6,5 | 7,2 | 7,8 |
| 1-91 | 6,5 | 7,2 | 7,8 |
| 5-10 | 6,5 | 7,2 | 7,0 |

ES 2 342 116 T3

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

| Co.No. | h-α2A pCl ₅₀ | h-α2C pCl ₅₀ | h-5HTT pCl ₅₀ |
|--------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 5-11 | 6,4 | 7,2 | 7,4 |
| 1-19 | 6,4 | 7,2 | 7,1 |
| 3-03 | 6,4 | 7,2 | 6,8 |
| 1-38 | 6,4 | 7,2 | 5,8 |
| 1-52 | 6,3 | 7,2 | 8,1 |
| 9-12 | 6,3 | 7,2 | 6,1 |
| 1-13 | 6,3 | 7,2 | 5,7 |
| 1-27 | 6,2 | 7,2 | 7,7 |
| 1-41 | 6,2 | 7,2 | 7,2 |
| 9-07 | 5,8 | 7,2 | 7,3 |
| 9-18 | 5,7 | 7,2 | 6,0 |
| 3-05 | 7,0 | 7,1 | 7,4 |
| 8-12 | 7,0 | 7,1 | 6,9 |
| 8-10 | 6,8 | 7,1 | 7,5 |
| 5-09 | 6,7 | 7,1 | 7,3 |
| 1-51 | 6,4 | 7,1 | 7,8 |
| 2-07 | 6,4 | 7,1 | 7,2 |
| 1-33 | 6,3 | 7,1 | 7,6 |
| 4-04 | 6,3 | 7,1 | 6,8 |
| 9-01 | 6,2 | 7,1 | 7,5 |
| 3-12 | 6,2 | 7,1 | 7,1 |
| 1-85 | 6,1 | 7,1 | 7,5 |
| 4-02 | 6,1 | 7,1 | 6,6 |
| 3-04 | 6,0 | 7,1 | 6,4 |
| 5-03 | 6,7 | 7,0 | 6,0 |
| 1-34 | 6,6 | 7,0 | 7,1 |
| 3-09 | 6,5 | 7,0 | 7,9 |
| 1-55 | 6,2 | 7,0 | 7,2 |
| 3-02 | 6,2 | 7,0 | 6,7 |
| 7-10 | 6,2 | 7,0 | 6,7 |
| 6-11 | 6,1 | 7,0 | 6,9 |
| 4-03 | 6,0 | 7,0 | 6,5 |
| 1-40 | 5,9 | 7,0 | 7,3 |
| 4-01 | 5,9 | 7,0 | 6,7 |
| 6-09 | 6,7 | 6,9 | 7,3 |

ES 2 342 116 T3

| Co.No. | h-α2A pCl ₅₀ | h-α2C pCl ₅₀ | h-5HTT pCl ₅₀ |
|--------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 5-13 | 6,7 | 6,9 | 6,9 |
| 7-09 | 6,5 | 6,9 | 6,8 |
| 1-15 | 6,4 | 6,9 | 5,5 |
| 8-14 | 6,3 | 6,9 | 7,3 |
| 8-13 | 6,3 | 6,9 | 6,9 |
| 5-01 | 6,3 | 6,9 | 5,9 |
| 2-16 | 6,3 | 6,9 | 5,9 |
| 7-04 | 6,2 | 6,9 | 6,4 |
| 9-14 | 6,2 | 6,9 | 5,4 |
| 7-05 | 6,1 | 6,9 | 6,2 |
| 9-17 | 5,4 | 6,9 | 5,6 |
| 8-15 | 6,5 | 6,8 | 6,9 |
| 5-07 | 6,5 | 6,8 | 6,8 |
| 8-06 | 6,3 | 6,8 | 7,1 |
| 8-07 | 6,3 | 6,8 | 7,0 |
| 7-02 | 6,3 | 6,8 | 6,6 |
| 9-15 | 6,2 | 6,8 | 6,2 |
| 2-09 | 6,0 | 6,8 | 6,3 |
| 9-04 | 5,9 | 6,8 | 7,5 |
| 8-08 | 6,5 | 6,7 | 7,2 |
| 5-05 | 6,4 | 6,7 | 6,5 |
| 6-08 | 6,2 | 6,7 | 6,7 |
| 7-07 | 6,2 | 6,7 | 6,6 |
| 7-03 | 6,1 | 6,7 | 6,1 |
| 1-54 | 6,0 | 6,7 | 6,8 |
| 1-50 | 5,9 | 6,7 | 7,2 |
| 9-21 | 5,9 | 6,7 | 5,7 |
| 8-03 | 6,7 | 6,6 | 6,9 |
| 5-06 | 6,6 | 6,6 | 6,6 |
| 8-05 | 6,3 | 6,6 | 6,9 |
| 7-06 | 5,9 | 6,6 | 6,0 |
| 9-06 | 5,9 | 6,5 | 7,4 |
| 9-25 | 6,2 | 6,4 | 5,9 |
| 9-20 | 5,5 | 6,4 | 6,4 |
| 9-13 | 5,5 | 6,4 | < 5,0 |

| Co.No. | h- α 2A pCl ₅₀ | h- α 2C pCl ₅₀ | h-5HTT pCl ₅₀ |
|--------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| 9-24 | 5,3 | 6,4 | < 5,0 |
| 9-29 | 6,2 | 6,3 | < 5,0 |
| 7-08 | 5,8 | 6,3 | 5,9 |
| 9-19 | 5,4 | 6,2 | 5,8 |
| 9-28 | < 5,0 | 6,2 | 6,7 |
| 9-05 | 5,8 | 6,1 | 7,6 |
| 7-01 | 5,8 | 6,1 | 6,3 |
| 9-22 | 5,4 | 6,1 | 5,3 |
| 9-27 | < 5,0 | 6,1 | 6,2 |
| 9-23 | 6,4 | 6,0 | 5,9 |
| 9-26 | 6,3 | 6,0 | 5,6 |
| 8-04 | 5,9 | 5,9 | 6,1 |
| 8-01 | 5,5 | 5,8 | 6,2 |
| 8-02 | 5,9 | 5,7 | 5,7 |

D. Ejemplos de composición

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

Ejemplo D.1

40 *Gotas orales*

Se disuelven 500 gramos del i.a. en 0,5 l de ácido 2-hidroxiopropanoico 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 bien. 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. para un volumen de 50 l, proporcionando una solución de gotas orales que comprende 10 mg/ml de i.a. La solución resultante se introduce en envases adecuados.

Ejemplo D.2

50 *Solución oral*

Se disuelven 9 gramos de 4-hidroxibenzoato de metilo y 1 gramo de 4-hidroxibenzoato de propilo en 4 l de agua purificada hirviente. En 3 l de esta solución se disuelven primeramente 10 gramos de ácido 2,3-dihidroxiutanodioico y después de ello 20 gramos del i.a. La última solución se combina 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, 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 contiene 5 mg del ingrediente activo por cucharada de té (5 ml). La solución resultante se introduce en envases adecuados.

60 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 mezcla bien y se humidifica después de ello con una solución de 5 gramos de dodecil-sulfato de sodio y 10 gramos de polivinilpirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla de polvo húmedo se tamiza, se seca y se tamiza nuevamente. Se añaden

ES 2 342 116 T3

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.

Recubrimiento

5 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 10 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.

Ejemplo D.4

15 *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 hirviente 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. La solución se enfría a la temperatura ambiente y se complementa con agua para inyección en cant. suf. hasta 1 l, dando una solución que comprende 4 mg/ml del i.a. La solución se esteriliza por filtración y se introduce en envases estériles.

Datos fisicoquímicos

25 *Procedimiento general*

El gradiente de HPLC fue suministrado por un HP 1100 de Agilent Technologies que comprendía una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador, un horno de columna (ajustado a 40°C) y un detector de red de diodos (DAD). El flujo de la columna se desvió a un detector MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. Se utilizó nitrógeno como el gas nebulizador. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. La adquisición de los datos se realizó con software MassLynx-OpenLynx.

E.1 LCMS - Procedimiento 1

35 Como adición al procedimiento general: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en un cartucho XDB-C18 (3,5 μm , 4,6 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1 ml/min. Las condiciones de gradiente utilizadas son: 80% A (solución de acetato de amonio 0,5 g/l), 10% B (acetonitrilo), 10% C (metanol) hasta 50% B y 50% C en 6,0 minutos, hasta 100% B al cabo de 6,5 minutos, mantenido hasta los 7,0 minutos y equilibrado a las condiciones iniciales a los 7,6 minutos hasta los 9,0 minutos. Volumen de inyección 5 μl .

40 Los espectros de masas de alta resolución (Tiempo de Vuelo, TOF) se adquirieron por escaneo desde 100 a 750 en 1,0 segundos utilizando un tiempo de residencia de 1,0 segundos. El voltaje de la aguja del capilar era 2,5 kV para modo de ionización positivo y 2,9 kV para modo de ionización negativo. El voltaje del cono era 20V para ambos modos de ionización positivo y negativo. Como sustancia patrón para la calibración "lock mass" se utilizó leucina-encefalina.

E.2 LCMS - Procedimiento 2

50 Como adición al procedimiento general: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en un cartucho XDB-C18 (3,5 μm , 4,6 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1 ml/min. Las condiciones de gradiente utilizadas son: 80% A (solución de acetato de amonio 0,5 g/l), 10% B (acetonitrilo), 10% C (metanol) hasta 50% B y 50% C en 6,0 minutos, hasta 100% B a los 6,5 minutos, mantenido hasta 7,0 minutos y equilibrado a las condiciones iniciales a los 7,6 minutos hasta los 9,0 minutos. Volumen de inyección 5 μl . Los espectros de masas de alta resolución (Tiempo de Vuelo, TOF) se adquirieron únicamente en el modo de ionización positivo por escaneo desde 100 a 750 en 0,5 segundos utilizando un tiempo de residencia de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar era 2,5 kV y el voltaje del cono era 20V. Como sustancia patrón para la calibración "lock mass" se utilizó leucina-encefalina.

E.3 LCMS - Procedimiento 3

60 Además del procedimiento general: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en un cartucho XDB-C18 (3,5 μm , 4,6 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1 ml/min. Las condiciones de gradiente utilizadas son: 80% A (solución de acetato de amonio 0,5 g/l), 10% B (acetonitrilo), 10% C (metanol) hasta 50% B y 50% C en 6,0 minutos, hasta 100% B a los 6,5 minutos, mantenido hasta 7,0 minutos y equilibrado a las condiciones iniciales a los 7,6 minutos hasta los 9,0 minutos. Volumen de inyección 5 μl . Los espectros de masas de alta resolución (Tiempo de Vuelo, TOF) se adquirieron por escaneo desde 100 a 750 en 0,5 segundos utilizando un tiempo de residencia de 0,3 segundos. El voltaje de la aguja capilar era 2,5 kV para modo de ionización positivo y 2,9 kV para modo de ionización negativo. El voltaje del cono era 20 V para ambos modos de ionización, positivo y negativo. Como sustancia estándar para la calibración "lock mass" se utilizó leucina-encefalina.

ES 2 342 116 T3

E.4 LCMS - Procedimiento 4

En adición al procedimiento general: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna ACE-C18 (3,0 μm , 4,6 x 30 mm) de Advanced Chromatography Technologies, con un caudal de 1,5 ml/min. Las condiciones de gradiente utilizadas son: 80% A (0,5 g/l solución de acetato de amonio), 10% B (acetonitrilo), 10% C (metanol) hasta 50% B y 50% C en 6,5 minutos, hasta 100% B a los 7 minutos y equilibrado a las condiciones iniciales a los 7,5 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección, 5 μl . Los espectros de masas de alta resolución (Tiempo de Vuelo, TOF) se adquirieron únicamente en el modo de ionización positivo por escaneo de 100 hasta 750 en 0,5 segundos utilizando un tiempo de residencia de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar era 2,5 kV para el modo de ionización positivo y el voltaje del cono era 20 V. Como sustancia patrón para la calibración "lock mass" se utilizó leucina-enkefalina.

E.5 LCMS - Procedimiento 5

En adición al procedimiento general: Igual que el procedimiento 4, excepto que se utilizó un volumen de inyección de 10 μl .

E.6 LCMS - Procedimiento 6

En adición al procedimiento general: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en un cartucho XDB-C8 (3,5 μm , 4,6 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1 ml/min. Las condiciones de gradiente utilizadas son: 80% A (solución de acetato de amonio 0,5 g/l), 10% B (acetonitrilo), 10% C (metanol) hasta 50% B y 50% C en 6,0 minutos, hasta 100% B a los 6,5 minutos, mantenido hasta 7,0 minutos y equilibrado a las condiciones iniciales a los 7,6 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección, 5 μl . Los espectros de masas de alta resolución (Tiempo de Vuelo TOF) se adquirieron por escaneo desde 100 hasta 750 en 0,5 segundos utilizando un tiempo de residencia de 0,3 segundos. El voltaje de la aguja capilar era 2,5 kV para modo de ionización positivo y 2,9 kV para modo de ionización negativo. El voltaje del cono era 20 V para ambos modos de ionización positivo y negativo. Como sustancia patrón para la calibración "lock mass" se utilizó leucina-enkefalina.

E.7 LCMS - Procedimiento 7

En adición al procedimiento general: Igual que el procedimiento 2, excepto que se utilizó un volumen de inyección de 10 μl .

E.8 LCMS - Procedimiento 8

En adición al procedimiento general: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en un cartucho XDB-C18 (3,5 μm , 4,6 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1 ml/min. Las condiciones de gradiente utilizadas son: 80% A (solución de acetato de amonio 0,5 g/l), 10% B (acetonitrilo), 10% C (metanol) hasta 50% B y 50% C en 6,0 minutos, hasta 100% B a los 6,5 minutos, mantenido hasta 7,0 minutos y equilibrado a las condiciones iniciales a los 7,6 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección, 5 μl . Los espectros de masas de baja resolución (detector ZQ, cuadrupolo) se adquirieron por escaneo desde 100 a 1000 en 1,0 segundos utilizando un tiempo de residencia de 0,3 segundos. El voltaje de la aguja capilar era 3 kV. El voltaje del cono era 20 V y 50 V para modo de ionización positivo y 20 V para modo de ionización negativo.

E.9 LCMS - Procedimiento 9

En adición al procedimiento general: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna XT-C18 (3,5 μm , 4,6 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1 ml/min. Las condiciones de gradiente utilizadas son: 80% A (solución de bicarbonato de amonio, 1 g/l), 10% B (acetonitrilo), 10% C (metanol) hasta 50% B y 50% C en 6,0 minutos, hasta 100% B a los 6,5 minutos, mantenida hasta 7,0 minutos y equilibrada a las condiciones iniciales a los 7,6 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección, 5 μl . Los espectros de masas de alta resolución (Tiempo de Vuelo TOF) se adquirieron únicamente en modo de ionización positivo por escaneo desde 100 a 750 en 0,5 segundos utilizando un tiempo de residencia de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar era 2,5 kV y el voltaje del cono era 20 V. Como sustancia patrón para la calibración "lock mass" se utilizó leucina-enkefalina.

E.10 Puntos de fusión

Para algunos compuestos, los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos en un aparato Mettler FP62. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 3 ó 10°C/minuto. La temperatura máxima era 300°C. El punto de fusión se leyó de una pantalla digital.

ES 2 342 116 T3

TABLA 11

Datos analíticos

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

| Co. No. | R _t | (MH) ⁺ | Procedimiento | Punto de fusión (°C) |
|---------|----------------|-------------------|---------------|----------------------|
| 1-01 | 4,15 | 440 | 2 | |
| 1-02 | 3,80 | 454 | 1 | |
| 1-03 | 3,03 | 392 | 1 | |
| 1-04 | 3,26 | 406 | 6 | |
| 1-05 | 5,86 | 482 | 4 | 117,5 |
| 1-06 | 4,61 | 482 | 2 | |
| 1-07 | 4,53 | 486 | 4 | |
| 1-08 | 4,79 | 504 | 4 | |
| 1-09 | 5,15 | 496 | 2 | 210,1 |
| 1-10 | 4,39 | 496 | 4 | |
| 1-11 | 4,72 | 510 | 4 | |
| 1-12 | 3,51 | 420 | 6 | |
| 1-13 | 4,52 | 448 | 1 | |
| 1-14 | 5,15 | 500 | 4 | |
| 1-15 | 3,63 | 420 | 1 | |
| 1-16 | 5,27 | 488 | 1 | |
| 1-17 | 5,40 | 522 | 7 | |
| 1-18 | 5,90 | 538 | 1 | |
| 1-19 | 5,73 | 572 | 1 | |
| 1-20 | 5,96 | 598 | 1 | |
| 1-21 | 5,57 | 512 | 2 | |
| 1-22 | 4,96 | 498 | 2 | |
| 1-23 | 4,90 | 496 | 4 | |
| 1-24 | 5,14 | 510 | 2 | |
| 1-25 | 4,79 | 540 | 4 | |
| 1-26 | 4,84 | 528 | 4 | 95 |
| 1-27 | 6,35 | 580 | 2 | |
| 1-28 | 5,75 | 550 | 2 | |
| 1-29 | 5,93 | 580 | 4 | |
| 1-30 | 4,73 | 526 | 2 | |
| 1-31 | 5,23 | 522 | 2 | |
| 1-32 | 5,91 | 492 | 1 | |
| 1-33 | 5,85 | 540 | 2 | |
| 1-34 | 5,71 | 554 | 1 | |

ES 2 342 116 T3

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

| Co. No. | R _t | (MH) ⁺ | Procedimiento | Punto de fusión (°C) |
|---------|----------------|-------------------|---------------|----------------------|
| 1-35 | 5,79 | 506 | 8 | |
| 1-36 | 5,63 | 526 | 7 | |
| 1-37 | 4,98 | 568 | 2 | |
| 1-38 | 4,20 | 444 | 1 | |
| 1-39 | 5,63 | 525 | 9 | |
| 1-40 | 5,05 | 525 | 2 | |
| 1-41 | 5,95 | 579 | 2 | 104 |
| 1-42 | 5,48 | 558 | 2 | |
| 1-43 | 5,65 | 572 | 2 | |
| 1-44 | 4,57 | 554 | 2 | |
| 1-45 | 4,68 | 541 | 2 | |
| 1-46 | 4,81 | 555 | 2 | |
| 1-47 | 4,77 | 569 | 2 | 185,9 |
| 1-48 | 5,39 | 573 | 2 | |
| 1-49 | 5,71 | 605 | 2 | |
| 1-50 | 5,92 | 659 | 2 | |
| 1-51 | 5,80 | 601 | 2 | 151,2 |
| 1-52 | 5,46 | 559 | 7 | |
| 1-53 | 5,02 | 511 | 7 | |
| 1-54 | 6,37 | 627 | 7 | |
| 1-55 | 5,22 | 638 | 2 | |
| 1-56 | 4,92 | 511 | 9 | |
| 1-57 | 5,24 | 539 | 2 | |
| 1-58 | 4,45 | 567 | 2 | |
| 1-59 | 4,59 | 567 | 2 | |
| 1-60 | 5,01 | 539 | 7 | |
| 1-61 | 4,50 | 525 | 7 | |
| 1-62 | 4,38 | 567 | 2 | |
| 1-63 | 5,10 | 482 | 1 | |
| 1-64 | 4,81 | 468 | 1 | |
| 1-65 | 4,91 | 486 | 1 | |
| 1-66 | 4,88 | 500 | 1 | |
| 1-67 | 4,83 | 482 | 2 | |
| 1-68 | 4,73 | 482 | 1 | |
| 1-69 | 5,02 | 496 | 1 | |

ES 2 342 116 T3

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

| Co. No. | R _t | (MH) [†] | Procedimiento | Punto de fusión (°C) |
|---------|----------------|-------------------|---------------|----------------------|
| 1-70 | 6,69 | 544 | 2 | |
| 1-71 | 5,03 | 496 | 1 | |
| 1-72 | 5,26 | 510 | 1 | |
| 1-73 | 5,64 | 524 | 1 | |
| 1-74 | 4,97 | 496 | 2 | |
| 1-75 | 5,26 | 548 | 4 | |
| 1-76 | 5,03 | 562 | 4 | |
| 1-77 | 5,20 | 512 | 7 | |
| 1-78 | 5,12 | 510 | 4 | > 300 |
| 1-79a | 5,13 | 524 | 2 | > 300 |
| 1-79b | 5,28 | 524 | 2 | |
| 1-80 | 5,00 | 542 | 4 | |
| 1-81 | 4,42 | 472 | 1 | |
| 1-82 | 5,64 | 520 | 2 | |
| 1-83 | 5,92 | 534 | 2 | |
| 1-84 | 5,56 | 552 | 4 | |
| 1-85 | 6,98 | 628 | 2 | |
| 1-86 | 4,49 | 549 | 5 | |
| 1-87 | 5,09 | 553 | 4 | |
| 1-88 | 5,74 | 565 | 9 | 172,3 |
| 1-89 | 5,32 | 555 | 5 | |
| 1-90 | 5,23 | 531 | 7 | |
| 1-91 | 4,73 | 567 | 7 | 271 |
| 1-92 | 4,96 | 539 | 5 | 195,3 |
| 1-93 | 4,68 | 553 | 2 | |
| 1-94 | 3,89 | 505 | 1 | |
| 1-95 | 5,36 | 564 | 2 | |
| 1-96 | 4,94 | 615 | 4 | |
| 1-97 | 4,58 | 567 | 5 | 183,4 |
| 1-98 | 4,67 | 566 | 2 | |
| 1-99 | 4,52 | 538 | 4 | 84 |
| 1-100 | 4,48 | 535 | 4 | |
| 1-101 | 4,86 | 545 | 2 | |
| 1-102 | 5,76 | 617 | 2 | 117,7 |
| 1-103 | 5,61 | 550 | 7 | |

ES 2 342 116 T3

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

| Co. No. | R _t | (MH) ⁺ | Procedimiento | Punto de fusión (°C) |
|---------|----------------|-------------------|---------------|----------------------|
| 1-104 | 5,84 | 558 | 1 | |
| 2-01 | 5,04 | 508 | 2 | |
| 2-02 | 5,60 | 523 | 9 | |
| 2-03 | 5,49 | 509 | 2 | |
| 2-04 | 4,69 | 523 | 7 | |
| 2-05 | 5,20 | 537 | 1 | |
| 2-06 | 5,28 | 551 | 1 | |
| 2-07 | 5,72 | 565 | 1 | |
| 2-08 | 4,73 | 524 | 2 | 271,4 |
| 2-09 | 4,28 | 448 | 1 | |
| 2-10 | 5,12 | 446 | 1 | 161,2 |
| 2-11 | 5,73 | 508 | 2 | |
| 2-12 | 5,95 | 526 | 7 | |
| 2-13 | 5,54 | 544 | 4 | |
| 2-14 | 4,89 | 524 | 7 | |
| 2-15 | 5,77 | 550 | 1 | |
| 2-16 | 4,98 | 528 | 1 | |
| 2-17 | 5,36 | 601 | 4 | |
| 2-18 | 5,73 | 534 | 2 | 172,8 |
| 2-19 | 5,45 | 522 | 1 | 76,5 |
| 2-20 | 5,45 | 532 | 2 | 96,3 |
| 3-01 | 3,87 | 379 | 3 | |
| 3-02 | 4,02 | 393 | 8 | |
| 3-03 | 4,24 | 407 | 3 | |
| 3-04 | 4,63 | 421 | 8 | |
| 3-05 | 5,57 | 469 | 2 | 196,5 |
| 3-06 | 5,17 | 449 | 8 | |
| 3-07 | 5,64 | 483 | 4 | 159,8 |
| 3-08 | 5,26 | 463 | 1 | |
| 3-09 | 5,75 | 455 | 8 | |
| 3-10 | 5,91 | 469 | 8 | |
| 3-11 | 5,96 | 483 | 8 | |
| 3-12 | 5,42 | 463 | 3 | |
| 3-13 | 4,80 | 554 | 4 | 153,9 |
| 3-14 | 5,22 | 525 | 4 | |

ES 2 342 116 T3

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

| Co. No. | R _t | (MH) ⁺ | Procedimiento | Punto de fusión (°C) |
|---------|----------------|-------------------|---------------|----------------------|
| 3-15 | 3,24 | 455 | 2 | |
| 4-01 | 5,28 | 451 | 3 | |
| 4-02 | 5,53 | 465 | 3 | |
| 4-03 | 4,93 | 437 | 3 | |
| 4-04 | 4,67 | 435 | 8 | |
| 4-05 | 5,49 | 469 | 2 | |
| 5-01 | 3,69 | 335 | 1 | |
| 5-02 | 4,97 | 377 | 1 | |
| 5-03 | 3,95 | 391 | 1 | |
| 5-04 | 5,01 | 433 | 1 | |
| 5-05 | 4,22 | 388 | 8 | |
| 5-06 | 6,11 | 439 | 1 | |
| 5-07 | 6,54 | 579 | 8 | |
| 5-08 | 5,55 | 467 | 3 | |
| 5-09 | 5,29 | 470 | 1 | |
| 5-10 | 5,13 | 439 | 2 | |
| 5-11 | 4,82 | 457 | 4 | |
| 5-13 | 5,84 | 503 | 1 | |
| 6-01 | 5,89 | 418 | 2 | |
| 6-02 | 5,42 | 450 | 2 | |
| 6-03 | 5,42 | 450 | 2 | |
| 6-04 | 5,94 | 467 | 2 | |
| 6-05 | 5,38 | 417 | 2 | 152,8 |
| 6-06 | 4,47 | 412 | 2 | > 300 |
| 6-07 | 4,58 | 412 | 2 | 125,1 |
| 6-08 | 4,31 | 413 | 2 | |
| 6-09 | 5,35 | 462 | 2 | |
| 6-10 | 5,41 | 476 | 1 | |
| 6-11 | 3,33 | 460 | 4 | |
| 6-12 | 4,56 | 510 | 4 | |
| 6-13 | 4,6 | 508 | 5 | |
| 6-14 | 4,57 | 546 | 5 | 134,7 |
| 6-15 | 4,97 | 560 | 4 | |
| 6-16 | 5,00 | 412 | 2 | |
| 7-01 | 6,56 | 523 | 2 | |

ES 2 342 116 T3

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

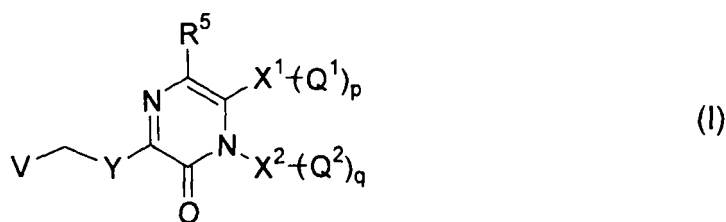
| Co. No. | R _t | (MH) ⁺ | Procedimiento | Punto de fusión (°C) |
|---------|----------------|-------------------|---------------|----------------------|
| 7-02 | 4,98 | 516 | 4 | |
| 7-03 | 5,38 | 520 | 4 | |
| 7-04 | 5,46 | 558 | 4 | |
| 7-05 | 5,96 | 542 | 4 | |
| 7-06 | 6,06 | 560 | 4 | |
| 7-07 | 5,82 | 597 | 2 | |
| 7-08 | 5,70 | 544 | 4 | |
| 7-09 | 6,07 | 543 | 2 | |
| 7-10 | 5,41 | 557 | 4 | |
| 8-01 | 6,98 | 643 | 2 | |
| 8-02 | 7,04 | 643 | 2 | |
| 8-03 | 6,12 | 595 | 2 | |
| 8-04 | 6,72 | 623 | 2 | |
| 8-05 | 5,83 | 636 | 4 | |
| 8-06 | 6,01 | 640 | 4 | |
| 8-07 | 6,14 | 678 | 4 | |
| 8-08 | 6,52 | 678 | 2 | |
| 8-09 | 6,66 | 662 | 4 | |
| 8-10 | 5,91 | 678 | 4 | |
| 8-11 | 5,89 | 678 | 4 | |
| 8-12 | 6,56 | 680 | 4 | |
| 8-13 | 6,72 | 717 | 2 | |
| 8-14 | 6,15 | 677 | 4 | |
| 8-15 | 6,3 | 664 | 4 | |
| 9-01 | 5,63 | 508 | 2 | |
| 9-02 | 5,19 | 551 | 2 | |
| 9-03 | 6,22 | 599 | 3 | |
| 9-04 | 5,36 | 600 | 2 | |
| 9-05 | 4,38 | 468 | 2 | |
| 9-06 | 4,93 | 484 | 2 | |
| 9-07 | 4,23 | 523 | 2 | |
| 9-08 | 4,85 | 468 | 2 | |
| 9-09 | 5,72 | 600 | 2 | |
| 9-10 | 4,64 | 523 | 2 | |
| 9-11 | 4,75 | 533 | 2 | |

ES 2 342 116 T3

| Co. No. | R _t | (MH) ⁺ | Procedimiento | Punto de fusión (°C) |
|---------|----------------|-------------------|---------------|----------------------|
| 9-12 | 5,30 | 470 | 2 | |
| 9-14 | 4,67 | 464 | 2 | |
| 9-15 | 5,10 | 456 | 2 | |
| 9-16 | 5,34 | 484 | 2 | |
| 9-17 | 4,59 | 523 | 2 | |
| 9-18 | 4,63 | 533 | 2 | |
| 9-19 | 4,74 | 468 | 2 | |
| 9-20 | 5,60 | 600 | 2 | |
| 9-21 | 4,54 | 464 | 2 | |
| 9-22 | 5,23 | 484 | 2 | |
| 9-23 | 4,45 | 440 | 1 | |
| 9-24 | 4,46 | 406 | 1 | |
| 9-25 | 6,03 | 540 | 1 | |
| 9-26 | 5,93 | 411 | 1 | |
| 9-27 | 4,78 | 523 | 2 | |
| 9-28 | 5,76 | 600 | 2 | |
| 9-29 | 4,87 | 412 | 1 | |
| 9-30 | 4,37 | 533 | 2 | |

REIVINDICACIONES

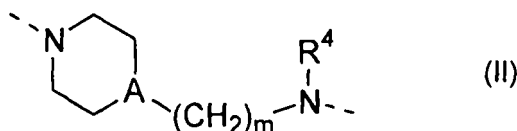
1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I)



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

V es un radical naftilo, en donde una unidad CH en el resto naftilo puede estar reemplazada opcionalmente por un átomo N;

Y es un radical bivalente de fórmula (II) (II)



en donde

A es un átomo de nitrógeno o de carbono;

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

R⁴ se selecciona del grupo de hidrógeno; alquilo y fenilcarboxilalquilo;

R⁵ se selecciona del grupo de hidrógeno y halo;

X¹, X² son cada uno, independientemente uno de otro, un enlace covalente, un radical hidrocarbonado (C₁₋₈) saturado o insaturado, en donde una o más unidades bivalentes -CH₂- y/o una o más unidades monovalentes CH₃ pueden estar reemplazadas opcionalmente por una unidad fenilo respectiva bivalente o monovalente; y en donde uno o más átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por un radical seleccionado del grupo de oxo; (C₁₋₃)alquiloxi; halo; ciano; nitro; formilo; hidroxi; amino; trifluorometilo; mono- y di((C₁₋₃)alquil) amino; carboxi; y tio;

p, q son cada uno, independientemente uno de otro, un número entero igual a 1 o 2;

Q¹, Q² son cada uno, independientemente uno de otro, un radical seleccionado del grupo de hidrógeno; -NR¹R²; Pir; -OR³ y Het; en donde dos radicales -OR³ pueden considerarse juntos para formar un radical bivalente -O-(CH₂)_r-O- en donde r es un número entero igual a 1, 2 ó 3;

R¹ y R² son cada uno, independientemente uno de otro, un radical seleccionado del grupo de hidrógeno; alquilo; alqueno; alquino; arilo; arilalquilo; alquilcarbonilo; alquencarbonilo; alquiloxi; alquioxialquilo; alquilo-xicarbonilo; alquioxialquilcarbonilo; alquilo-xicarbonilalquilo; alquilo-xicarbonilalquilcarbonilo; alquilsul-fonilo; arilcarbonilo; ariloxialquilo; arilalquilcarbonilo; arilsulfonilo; Het; Het-alquilo; Het-alquilcarbonilo; Het-carbonilo; Het-carbonilalquilo; alquil-NR^aR^b; carbonil-NR^aR^b; carbonilalquil-NR^aR^b; alquilcarbonil-NR^aR^b; y alquilcarbonilalquil-NR^aR^b; en donde R^a y R^b se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquioxialquilo, alquilo-xicarbonilalquilo, arilo, arilalquilo, Het y alquil-NR^cR^d, en donde R^c y R^d son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo;

Pir es un radical que contiene al menos un N, por el cual está unido al radical X, seleccionados del grupo de pirrolidinilo; imidazolidinilo; pirazolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; pirrolilo; pirrolinilo; imidazolini-lo; pirrazolinilo; pirrolilo; imidazolilo; pirazolilo; triazolilo; azepilo; diazepilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; indolilo; isoindolilo; indolinilo; indazolilo; bencimidazolilo; y 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo; en donde cada radical Pir está sustituido opcionalmente por 1, 2 o 3 radicales seleccionados del grupo de hidroxi; halo; oxo; (C₁₋₃)alquilo; trifluorometilo; fenilo; bencilo; pirrolidinilo; y piridiniloxi;

ES 2 342 116 T3

R³ es un radical seleccionado del grupo de hidrógeno; alquilo; arilo; arilalquilo; Het; y Het-alquilo;

Het es un radical heterocíclico seleccionados del grupo de pirrolidinilo; imidazolidinilo; pirazolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; pirrolilo; pirrolinilo; imidazolinilo; pirrazolinilo; pirrolilo; imidazolilo; pirazolilo; triazolilo; piridinilo; piridazinilo; pirimidinilo; pirazinilo; triazinilo; azepilo; diazepilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; indolilo; isoindolilo; indolinilo; indazolilo; bencimidazolilo; 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo; furilo; tienilo; oxazolilo; isoxazolilo; tiazolilo; tiadiazolilo; isotiazolilo; dioxolilo; ditanilo; tetrahidrofurilo; tetrahidropiranilo; quinolinilo; isoquinolinilo; quinoxalinilo; benzoxazolilo; bencisoxazolilo; benzotiazolilo; bencisotiazolilo; benzofuranilo; benzotienilo; benzopiperidinilo; cromenilo; e imidazo[1,2-*a*]piridinilo; en donde cada radical Het está sustituido opcionalmente por uno o más radicales seleccionados del grupo de halo; oxo; (C₁₋₃)alquilo; (C₁₋₃)alquilcarbonilo; (C₁₋₃)alqueniltio; imidazolil-(C₁₋₃)alquilo; y (C₁₋₃)alquiloxicarbonilo;

arilo es naftalenilo o fenilo, sustituido cada uno opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, independientemente cada uno de otro, seleccionados del grupo de oxo; (C₁₋₃)alquilo; (C₁₋₃)alquiloxi; halo; ciano; nitro; formilo; hidroxilo; amino; trifluorometilo; mono- y di((C₁₋₃)alquil)amino; carboxi; y tio;

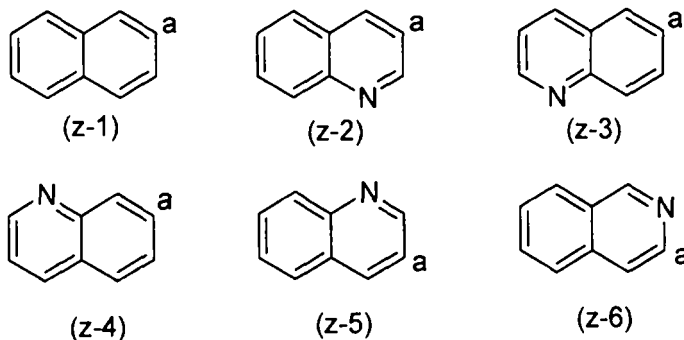
alquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono unido a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; en donde cada radical está sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales seleccionados del grupo de oxo; (C₁₋₃)alquiloxi; halo; ciano; nitro; formilo; hidroxilo; amino; carboxi; y tio;

alquenilo es un radical alquilo como se ha definido anteriormente, que tiene adicionalmente uno o más enlaces dobles;

alquinilo es un radical alquilo como se ha definido anteriormente, que tiene adicionalmente uno o más enlaces triples; y

arilalquilo es un radical alquilo como se ha definido anteriormente, que tiene adicionalmente uno o más grupos CH₃ reemplazados por fenilo.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque V se selecciona del grupo de radicales (z-1), (z-2), (z-3), (z-4), (z-5) y (z-6):



3. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque A es un átomo de carbono, m es cero y R⁴ es hidrógeno.

4. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque el resto -CH₂-Y está unido a V por el átomo designado por "a".

5. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque R⁵ es cloro.

6. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque cada uno de X¹ y X², independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo de un enlace covalente; -CH₂-; -CH₂CH₂-; -CH₂CH₂CH₂-; -CH₂CH₂CH₂CH₂-; -CH₂CH=CHCH₂-; -CH₂C≡CCH₂-; -CH(CH₃)CH(CH₃)-; -C(=O)CH₂-; -C(=O)CH₂CH₂-; -C(=O)CH₂CH₂CH₂-; -CH₂C(=O)-; -CH₂CH₂C(=O)-; -CH₂CH₂CH₂C(=O)-; -CH₂CH₂CH₂CH₂C(=O)-; -CH₂CH₂C(=O)CH₂-; -C₆H₄-; -CH₂C₆H₄-; -CH₂CH₂C₆H₄-; -CH₂CH₂CH₂C₆H₄-; -C₆H₄CH₂-; -C₆H₄CH₂CH₂-; -C₆H₄CH₂CH₂CH₂-; -CH₂C₆H₄CH₂-; -CH₂CH₂C₆H₄CH₂CH₂-; -C₆H₄C(=O)-; -C₆H₄CH₂C(=O)-; -C₆H₄CH₂CH₂C(=O)-; y -CH₂CH₂C(=O)C₆H₄-.

ES 2 342 116 T3

7. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque cada uno de X^1 y X^2 , independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo de un enlace covalente: $-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$; $-\text{C}_6\text{H}_4-$; $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$; $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$; $-\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(=\text{O})-$; $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$; $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$; y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_4-$.

8. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque uno o más átomos de hidrógeno en cada uno de X^1 y X^2 están reemplazados opcionalmente por un radical seleccionado del grupo de oxo; (C_{1-3}) alquiloxi; halo; ciano; nitro; y formilo.

9. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado** porque X^1 es un enlace covalente, Q^1 es hidrógeno y p es 1.

10. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque R^1 y R^2 son cada uno, independientemente uno de otro, un radical seleccionado del grupo de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; arilalquilo; alquilcarbonilo; alquenilcarbonilo; alquiloxialquilo; alquioxicarbonilo; alquiloxialquilcarbonilo; alquioxicarbonilalquilo; alquioxicarbonilalquilcarbonilo; arilcarbonilo; ariloxialquilo; arilalquilcarbonilo; Het-alquilo; Het-alquilcarbonilo; Het-carbonilo; Het-carbonilalquilo; alquil- NR^aR^b ; carbonil- NR^aR^b ; carbonilalquil- NR^aR^b ; alquilcarbonil- NR^aR^b ; y alquilcarbonilalquil- NR^aR^b ; en donde cada uno de R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxialquilo, alquioxicarbonilalquilo, arilo, arilalquilo, Het y alquil- NR^aR^d , en donde R^c y R^d son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo.

11. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado** porque Pir es un radical que contiene al menos un N, por el cual está unido al radical X, seleccionados del grupo de pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; imidazolilo; morfolinilo; isoindolilo; en donde cada radical Pir está sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 radicales seleccionados del grupo de hidroxilo; halo, oxo; (C_{1-3}) alquilo; trifluorometilo; fenilo, bencilo, pirrolidinilo; y piridiniloxi.

12. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** porque Het es un radical heterocíclico seleccionados del grupo de piperidinilo; piperazinilo; triazolilo; piridinilo; pirimidinilo; morfolinilo; indolilo; furilo; tienilo; isoxazolilo; tiazolilo; tetrahidrofurilo; tetrahidropiranilo; quinolinilo; isoquinolinilo; benzofuranilo; benzotienilo; y benzopiperidinilo; donde cada radical Het está sustituido opcionalmente con uno o más radicales seleccionados del grupo de oxo; (C_{1-3}) alquilo; (C_{1-3}) alquilcarbonilo; e imidazolil- (C_{1-3}) alquilo.

13. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado** porque arilo es fenilo, sustituido opcionalmente con 1, 2, ó 3 sustituyentes, independientemente cada uno de otro, seleccionados del grupo de (C_{1-3}) alquilo; halo y trifluorometilo.

14. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque:

V se selecciona del grupo de radicales (z-1), (z-2), (z-3), (z-5) y (z-6); en donde el resto $-\text{CH}_2-\text{Y}-$ está unido a V por el átomo designado por "a";

Y es un radical bivalente de fórmula (II) en donde A es un átomo de nitrógeno o de carbono; m es un número entero igual a cero o 2; y R^4 se selecciona del grupo de hidrógeno; alquilo y fenilcarboxilalquilo;

R^5 se selecciona del grupo hidrógeno y halo;

X^1 , X^2 se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo de un enlace covalente: $-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$; $-\text{C}_6\text{H}_4-$; $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$; $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$; $-\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(=\text{O})-$; $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$; $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$; y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_4-$; y en donde uno o más átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por un radical seleccionado del grupo de oxo; (C_{1-3}) alquiloxi; halo; ciano; nitro; y formilo;

p, q son cada uno, independientemente uno de otro, un número entero igual a 1 ó 2;

Q^1 , Q^2 son cada uno, independientemente uno de otro, un radical seleccionado del grupo de hidrógeno; $-\text{NR}^1\text{R}^2$; Pir; $-\text{OR}^3$ y Het; en donde dos radicales $-\text{OR}_3$ pueden tomarse juntos para formar un radical bivalente $-\text{O}(\text{CH}_2)_r-\text{O}-$ en donde r es un número entero igual a 1, 2 ó 3;

R^1 , R^2 son cada uno, independientemente uno de otro, un radical seleccionado del grupo de hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; arilalquilo; alquilcarbonilo; alquenilcarbonilo; alquiloxialquilo; alquioxicarbonilo; alquiloxialquilcarbonilo; alquioxicarbonilalquilo; alquioxicarbonilalquilcarbonilo; arilcarbonilo; ariloxialquilo; arilalquilcarbonilo; Het-alquilo; Het-alquilcarbonilo; Het-carbonilo; Het-carbonilalquilo; alquil- NR^aR^b ; carbonil- NR^aR^b ; carbonilalquil- NR^aR^b ; alquilcarbonil- NR^aR^b ; y alquilcarbonilalquil- NR^aR^b ; en donde R^a y R^b se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo de hidrógeno, alquilo, alquilcar-

ES 2 342 116 T3

bonilo, alquiloalquilo, alquilocarbonilalquilo, arilo, arilalquilo, Het y alquil-NR^cR^d, en donde R^c y R^d son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo;

5 Pir es un radical que contiene al menos un N, por el cual está unido al radical X, seleccionados del grupo de pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; imidazolilo; morfolinilo; isoindolilo; en donde cada radical Pir está sustituido opcionalmente por 1, 2 o 3 radicales seleccionados del grupo de hidroxilo; halo; oxo; (C₁₋₃)alquilo; trifluorometilo; fenilo; bencilo; pirrolidinilo; y piridinilo;

10 R³ es un radical seleccionado del grupo de hidrógeno; alquilo; arilo; arilalquilo; Het; y Het-alquilo;

15 Het es un radical heterocíclico seleccionados del grupo de piperidinilo; piperazinilo; triazolilo; piridinilo; pirimidinilo; morfolinilo; indolilo; furilo; tienilo; isoxazolilo; tiazolilo; tetrahidrofurilo; tetrahidropirano; quinolinilo; isoquinolinilo; benzofuranilo; benzotienilo; y benzopiperidinilo; en donde cada radical Het está sustituido opcionalmente por uno o más radicales seleccionados del grupo de oxo; (C₁₋₃)alquilo; (C₁₋₃)alquilcarbonilo; e imidazolil-(C₁₋₃)alquilo;

arilo es fenilo, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, independientemente cada uno de otro, seleccionados del grupo de (C₁₋₃)alquilo; halo; y trifluorometilo;

20 alquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono unido a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; en donde cada radical está sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales seleccionados del grupo de oxo; (C₁₋₃)alquiloxi; halo; ciano; nitro; formilo; hidroxilo; amino; carboxi; y tio;

alqueno es un radical alquilo como se ha definido anteriormente, que tiene adicionalmente uno o más enlaces dobles;

30 alquino es un radical alquilo como se ha definido anteriormente, que tiene adicionalmente uno o más enlaces triples; y

arilalquilo es un radical alquilo como se ha definido anteriormente, que tiene adicionalmente uno o más grupos CH₃ reemplazados por fenilo.

15. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso como medicamento.

40 16. 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 14.

45 17. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizada** porque comprende adicionalmente uno o más compuestos distintos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos.

18. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 y 17, **caracterizada** porque se encuentra en una forma adecuada para ser administrada por vía oral.

50 19. Proceso para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizado** porque un vehículo farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

55 20. Proceso para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, **caracterizado** porque un vehículo farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y uno o más compuestos distintos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos.

60 21. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en las cuales el antagonismo del receptor adrenérgico α_2 , en particular antagonismo del receptor adrenérgico α_{2C} es de uso terapéutico.

65 22. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, trastornos de estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos relacionados con el estrés asociados con depresión y/o ansiedad, trastornos cognitivos, trastornos de la personalidad, trastornos esquizoafectivos, enfermedad de Parkinson, demencia del tipo Alzheimer, afecciones de dolor crónico, enfermedades neurodegenerativas, trastornos de adicción, trastornos del estado de ánimo y disfunción sexual.

ES 2 342 116 T3

23. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en combinación con uno o más compuestos distintos seleccionados del grupo de antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, trastornos de estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos relacionados con el estrés asociados con depresión y/o ansiedad, 5 trastornos cognitivos, trastornos de la personalidad, trastornos esquizoafectivos, enfermedad de Parkinson, demencia del tipo Alzheimer, afecciones de dolor crónico, enfermedades neurodegenerativas, trastornos de adicción, trastornos del estado de ánimo y disfunción sexual.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65