



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 286 689**

(51) Int. Cl.:

C07D 207/09 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04791555 .8**

(86) Fecha de presentación : **15.10.2004**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1680400**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **19.07.2006**

(54) Título: **Derivados de N-[fenil(pirrolidin-2-il)metil]benzamida y N-[azepan-2-il]fenilmetil]benzamida, su preparación y su aplicación en terapéutica.**

(30) Prioridad: **17.10.2003 FR 03 12143**

(73) Titular/es: **Sanofi-Aventis
174, avenue de France
75013 Paris, FR**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2007

(72) Inventor/es: **Dargazanli, Gihad;
Estenne-Bouhtou, Geneviève;
Medaisko, Florence y
Rakotoarisoa, Nathalie**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2007

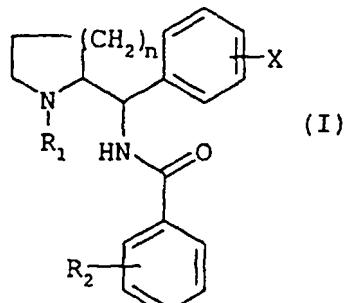
(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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 N-[fenil(pirrolidin-2-il)metil]benzamida y N-[(azepan-2-il)fenilmethyl]benzamida, su preparación y su aplicación en terapéutica.

5 La presente invención tiene por objeto compuestos que responden a la fórmula general (I):



en la que

n representa el número 1 ó 3.

R_1 representa bien un átomo de hidrógeno, bien un grupo alquilo C_1-C_7 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de flúor, bien un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , bien un grupo (C_3-C_7)cicloalquil-alquilo C_1-C_3 , bien un grupo fenil-alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metoxi, bien un grupo alquenilo C_2-C_4 , o bien un grupo alquinilo C_2-C_4 ;

X representa bien un átomo de hidrógeno bien uno o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos trifluorometilo, alquilos C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ lineales o ramificados.

R_2 representa bien un átomo de hidrógeno, bien uno o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógeno, y los grupos trifluorometilo, alquilos C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , lineales o ramificados, cicloalquilos C_3-C_7 , fenilo, ciano, acetilo, benzoilo, S-alquilos C_1-C_6 , (C_1-C_6) alquil-sulfonilos, carboxi y (C_1-C_6) alcoxi-carbonilos, bien un grupo de fórmula general NR_3R_4 , $SO_2NR_3R_4$ o $CONR_3R_4$, en las que R_3 y R_4 representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o cicloalquilo C_3-C_7 , o forman, con el átomo de nitrógeno que los soporta, un ciclo pirrolidinio, piperidinio o morfolinio.

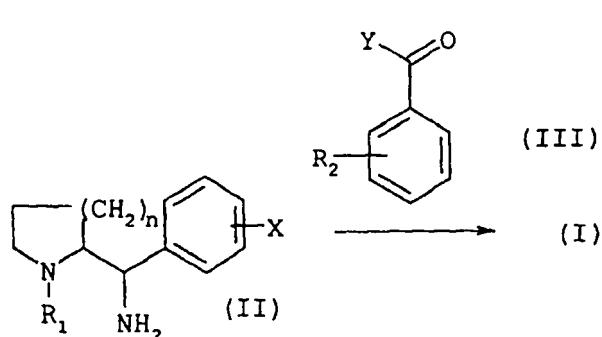
40 Los compuestos de fórmula general (I) pueden existir en forma de racematos treo ($1R,2R$; $1S,2S$) o eritro ($1S,2R$; $1R,2S$) o en forma de enantiómeros; pueden existir en el estado de bases libres o de sales de adición a ácidos.

Compuestos de estructura análoga a la de los compuestos de la invención se describen en la patente US-5254569 como analgésicos, diuréticos, anticonvulsivos, anestésicos, sedativos, cerebroprotectores, por un mecanismo de acción sobre los receptores opiáceos.

Los compuestos de la invención presentan una actividad particular como inhibidores específicos de los transportadores de la glicina glyt1 y/o glyt2.

Los compuestos de fórmula general (I) en la que R_1 es diferente de un átomo de hidrógeno se pueden preparar mediante un procedimiento ilustrado por el esquema I siguiente.

Esquema 1



ES 2 286 689 T3

Se efectúa un acoplamiento de una diamina de fórmula general (II) de configuración relativa treo o eritro o en mezcla, en la que R₁, y X son como tal como se han definido anteriormente (con R₁ diferente de un átomo de hidrógeno) con un ácido activado o un cloruro de ácido de fórmula general (III) en la que Y representa un grupo nucleófugo, tal como un átomo de halógeno y R₂ es tal como se ha definido anteriormente, utilizando los métodos conocidos por el experto en la técnica.

Se pueden obtener los compuestos de fórmula general (I) eritro o treo puros según todos los métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo por separación por cromatografía líquida de alta eficacia.

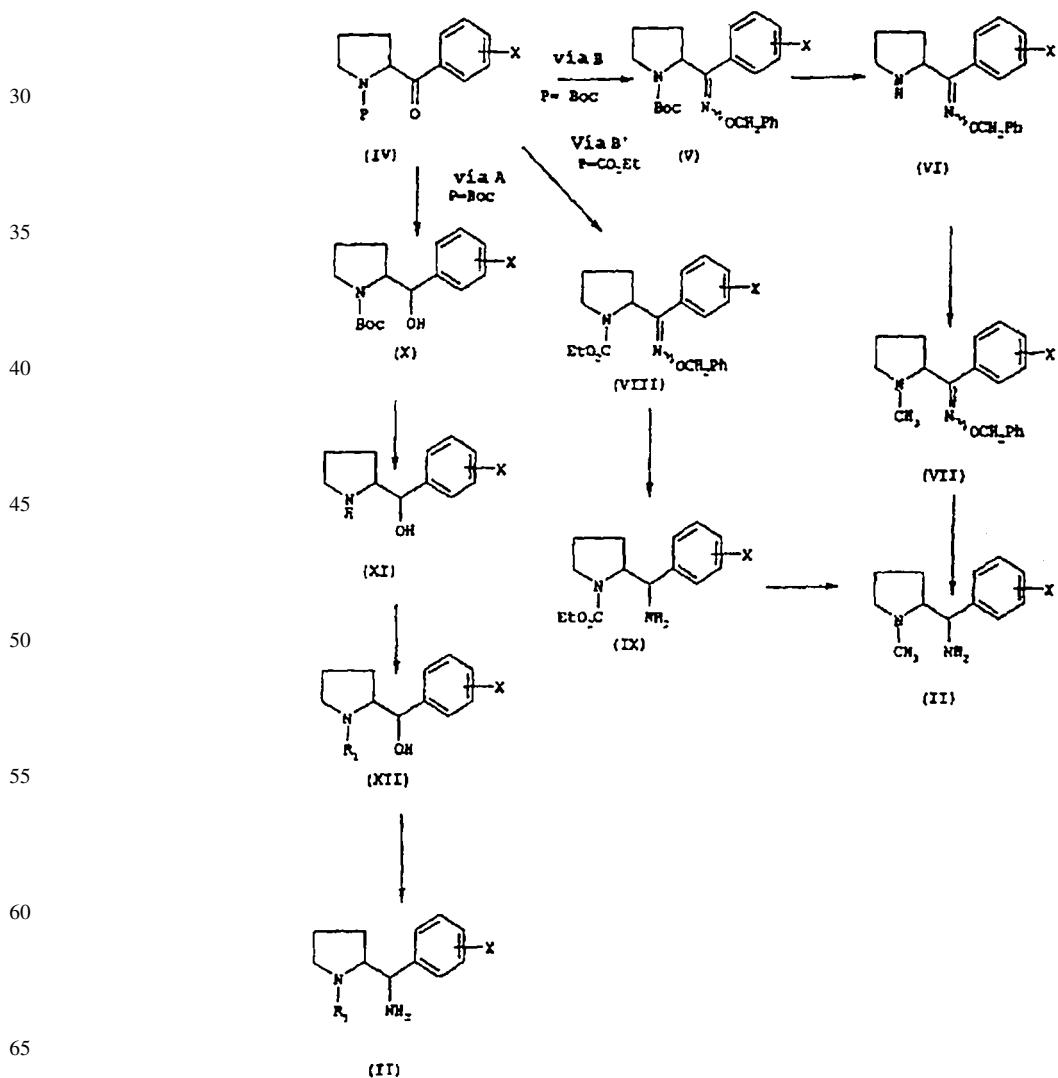
- 10 Para $n=1$ con R_1 diferente del átomo de hidrógeno y X tal como se ha definido anteriormente, la diamina de fórmula general (II), de configuración relativa treo o eritro o en mezcla, puede prepararse por el procedimiento ilustrado en el esquema 2 vía A.

Se puede reducir la cetona IV en la que P representa Boc hasta alcohol (X) eritro/treo cuya relación depende de la naturaleza del hidruro utilizado según el método descrito en *J.Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1986, 412-413. El grupo protector se elimina luego según un método clásico, en una mezcla de diclorometano y de ácido trifluoroacético. Se obtiene así el aminoalcohol (XI) sobre el que se procede a continuación a una N-alquilación por medio de un derivado halogenado de fórmula R_1Z , y de una base del tipo carbonato de potasio para dar el aminoalcohol funcionalizado de fórmula general (XII).

- Finalmente en las condiciones clásicas de Mitsunobu, según un método descrito en *Bull. Soc. Chim. Belg.* (106), 1997, 77-84 en presencia de ácido hidrazoico y de trifenilfosfina, se obtiene la diamina de fórmula general (II).

25

Esquema 2



ES 2 286 689 T3

Para $n=1$ con $R_1 = \text{CH}_3$ y X tal como se ha definido anteriormente se puede obtener igualmente la diamina de fórmula general (II), de configuración relativa treo o eritro o en mezcla, según las vías B y B' del esquema 2 y según el esquema 3.

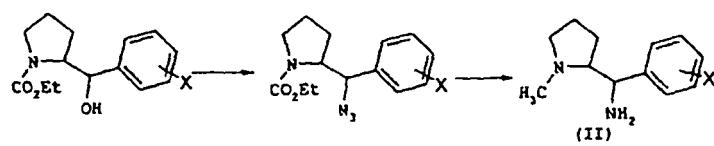
- 5 Según la vía B, se hace reaccionar la cetona (IV) en la que X es tal como se ha definido anteriormente, con el hidrocloruro de la bencilhidroxilamina a reflujo de piridina para proporcionar una mezcla de oxima (V) que se desprotege con ácido trifluoroacético para obtener la amina libre (VI).

La metilación de la pirrolidina se efectúa clásicamente a reflujo de formaldehído y de ácido fórmico para generar el compuesto (VII). Finalmente la hidrogenación catalizada por el paladio sobre carbono de este compuesto, en un disolvente alcohólico en presencia de cloruro de hidrógeno acuoso conduce a la diamina de fórmula general (II).

Según la vía B', se puede hacer reaccionar la cetona de fórmula general (IV) en la que P representa CO_2Et y X es tal como se ha definido anteriormente, con el hidrocloruro de la bencilhidroxilamina a reflujo de etanol para proporcionar una mezcla de oximas (VIII) sobre las que se practica una hidrogenación catalizada por paladio sobre carbono en un disolvente alcohólico en presencia de cloruro de hidrógeno acuoso para proporcionar el carbamato (IX). La reducción del carbamato de fórmula general (IX) por hidruro doble de aluminio y litio a reflujo de un disolvente tal como éter conduce a la diamina de fórmula general (II).

Según el esquema 3, el aminoalcohol (XIII) se transforma en nitruro (XIV) en las condiciones clásicas de Mitsunobu, según un método descrito en *J.Org. Chem.*, (64), 1999, 6106-6111. La reducción del carbamato nitruro (XIV) por hidruro doble de aluminio y litio a reflujo de un disolvente tal como tetrahidrofurano conduce a una mezcla de diaminas de fórmula general (II).

Esquema 3



La diamina de fórmula general (II) de configuración relativa treo o eritro en la que R_1 es diferente de un átomo de hidrógeno y $n = 3$ puede prepararse por un procedimiento ilustrado en el esquema 4 que sigue.

40

(Esquema pasa a página siguiente)

45

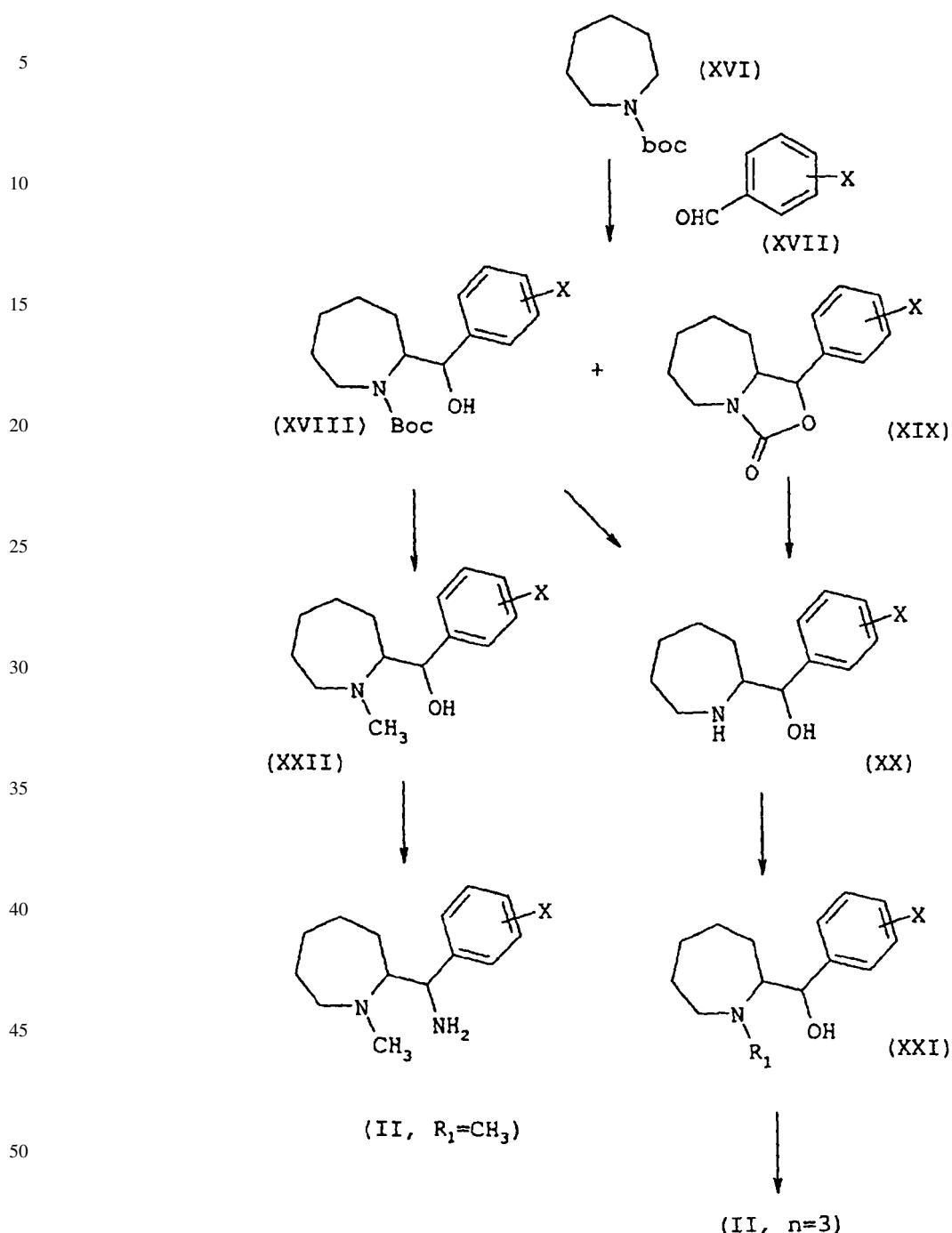
50

55

60

65

Esquema 4



Se realiza la alfa-litación del azepano de fórmula general (XVI) en la que Boc representa un grupo 1,1-dimetiletoxicarbonilo, con *sec*-butilolithio en presencia de TMEDA (*N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina) en un disolvente etáreo tal como éter dietílico a -78°C, para hacer reaccionar la litioamina formada *in situ* con el benzaldehido de fórmula general (XVII) según un método descrito en *J. Org. Chem.*, (58), 5, 1993, 1109-1117.

Se obtiene así una mezcla de alcohol de fórmula general (XVIII) de configuración eritro y de carbamato cíclico de fórmula general (XIX) de configuración treo. El carbamato de fórmula general (XVIII) de configuración eritro puede reducirse luego en *N*-metilaminoalcohol eritro de fórmula general (XXII) por la acción de un hidruro mixto tal como el hidruro doble de aluminio y de litio, en un disolvente etáreo tal como tetrahidrofurano, entre la temperatura ambiente y la temperatura de refluxo.

Luego se transforma el alcohol eritro de fórmula general (XXII) en el intermedio eritro de fórmula general (II) en la que R₁ representa un grupo metilo, en dos etapas: primero, se transforma la función alcohol en grupo nucleófugo, por

ES 2 286 689 T3

ejemplo, un grupo metanosulfonato, por acción de cloruro de mesilo, en un disolvente clorado tal como diclorometano, y en presencia de una base tal como trietilamina, entre 0°C y la temperatura ambiente, y luego se hace reaccionar el grupo nucleófugo con amoniaco licuado a -50°C, en un alcohol tal como etanol, en un medio cerrado tal como un autoclave, entre -50°C y la temperatura ambiente.

5 Se puede desproteger igualmente el carbamato de fórmula general (XVIII) de configuración eritro por medio de una base fuerte tal como potasa acuosa, en un alcohol tal como metanol para obtener el aminoalcohol correspondiente de fórmula general (XX). En las mismas condiciones de hidrólisis, el carbamato cíclico treo de fórmula general (XIX) conduce al aminoalcohol treo de fórmula general (XX).

10 Luego, se procede a una N-alquilación por medio de un derivado halogenado de fórmula R_1Z , en la que R_1 es tal como se ha definido anteriormente, pero diferente de un átomo de hidrógeno, y Z representa un átomo de halógeno, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, en un disolvente polar tal como *N,N*-dimetilformamida, entre la temperatura ambiente y 100°C para conducir al derivado alquilado de fórmula general (XXI). Luego se trata este
15 último como se ha descrito a propósito del alcohol de fórmula general (XXII).

20 Los compuestos de fórmula general (I) en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula general (I) en la que R_1 representa bien un grupo fenilmetilo opcionalmente sustituido y a desproteger el nitrógeno del ciclo de piperidina, por ejemplo por un agente oxidante o por un ácido de Lewis
25 tal como tribromuro de boro, o por hidrogenólisis bien un grupo alquenilo, preferentemente alilo, seguido de una desprotección por un complejo de Pd° para obtener un compuesto de fórmula general (I) en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno

30 Además los compuestos quirales de fórmula general (I) pueden obtenerse igualmente bien por separación de los compuestos racémicos por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC por sus iniciales en inglés) sobre columna quiral, bien a partir de la amina quiral obtenida bien por resolución de la amina racémica de fórmula general (II) por utilización de un ácido quiral, tal como ácido tartárico, ácido canforsulfónico, ácido dibenzoiltartárico, N-acetileucina, por recristalización fraccionada y preferentemente de una sal diastereoisomérica en un disolvente de tipo alcohol, bien por síntesis quiral según la vía B' o A a partir de la cetona de fórmula general (IV) quiral del esquema 2, bien también a partir del alcohol quiral de fórmula general (XIII) del esquema 3.

35 La cetona de fórmula general (IV) racémica puede prepararse según un método descrito en Tetrahedron Lett., (38) (5), 1997, 783-786; Tetrahedron, (59), 2003, 1083-1094. En serie quiral la cetona de fórmula general (IV) o los alcoholes quirales de fórmulas generales (X) o (XIII) pueden prepararse según un método descrito en la solicitud de patente internacional WO03004468 y en J.Chem.Soc. Perkin Trans I, 1987, 1465-1471. La perhidroazepina de fórmula general (XVI) puede prepararse según un método descrito en J.Org. Chem., (58), 5, 1993, 1109-1117;

40 Los ejemplos que aparecen a continuación ilustran la preparación de algunos compuestos de la invención. Los microanálisis elementales, y los espectros IR y de RMN y el HPLC en columna quiral confirman las estructuras y las purezas enantioméricas de los compuestos obtenidos.

Los números indicados entre paréntesis en los títulos de los ejemplos corresponden a los de la 1^a columna en la tabla dada a continuación.

45 En los nombres de los compuestos, el guión “-” forma parte de la palabra, y el guión “-” no sirve más que para el corte al final de la línea; debe suprimirse en ausencia de corte, y no debe reemplazarse ni con un guión normal ni por un espacio.

Ejemplo 1

50 (Compuesto N° 1)

Hidrocloruro de treo-2-cloro-N-[(1-metilpirrolidin-2-il)fenilmetil]-3-trifluorometilbenzamida 1:1

55 1.1. 2-[[*(benciloxi)imino*](fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

En un matraz de fondo redondo de 1000 ml, dotado de agitación magnética, se introdujeron 8,8 g (31,36 mmoles) de 2-benzoilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 5,6 g (35,15 mmoles) de hidrocloruro de bencilhidroxilamina en solución en 100 ml de etanol absoluto y 35 ml de sosa 1M y se calentó a refluo durante 16 h.

60 Después de evaporación hasta sequedad del medio de reacción bajo presión reducida, se diluyó el residuo en agua y diclorometano, se separó la fase acuosa, y se extrajo con diclorometano. Después de lavado de las fases orgánicas reunidas, secado sobre sulfato de sodio y evaporación del disolvente bajo presión reducida, se purificó el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano.

65 Se obtuvieron así 8 g de producto en forma de aceite.

ES 2 286 689 T3

1.2. Fenil(pirrolidin-2-il)metanona *O*-bencilogoxima

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, dotado de agitación magnética, se introdujeron 8 g (20 mmoles) 2-[(bencilogoximino)(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en solución en 400 ml de una mezcla de ácido trifluoroacético al 30% en diclorometano y se agitó 4 h a temperatura ambiente. Después de evaporación hasta sequedad del medio de reacción bajo presión reducida, se diluyó el residuo en amoniaco y diclorometano, se separó la fase acuosa, y se extrajo con diclorometano. Después de lavado de las fases orgánicas reunidas, secado sobre sulfato de sodio y evaporación del disolvente bajo presión reducida, se purificó el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol.

10 Se obtuvieron 4 g de producto.

1.3 (1-metilpirrolidin-2-il)(fenil)metanona *O*-bencilogoxima

15 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, dotado de agitación magnética, se introdujeron 1,2 g (4,28 mmoles) de fenil(pirrolidin-2-il)metanona *O*-bencilogoxima en 4 ml de una mezcla (1/1) de ácido fórmico y de formaldehído acuoso al 37% y se calentó a reflujo durante 16 h.

20 Después de evaporación hasta sequedad del medio de reacción bajo presión reducida, se diluyó el residuo en amoniaco y diclorometano, se separó la fase acuosa, y se extrajo con diclorometano. Después de lavado de las fases orgánicas reunidas, secado sobre sulfato de sodio y evaporación del disolvente bajo presión reducida, se purificó el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol.

25 Se obtuvieron 1,05 g de producto.

1.4 [(1-metilpirrolidin-2-il)fenil]metilamina

30 En un reactor Parr bajo atmósfera de nitrógeno se situaron 1,05 g (3,56 mmoles) de (1-metilpirrolidin-2-il)fenil metanona *O*-bencilogoxima en solución en una mezcla de 20 ml de etanol y de 10 ml cloruro de hidrógeno 1N en presencia de una punta de espátula de paladio sobre carbono al 10%. Se situaron los reactivos bajo atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 8 h.

35 Después de filtración del catalizador y evaporación del filtrado bajo presión reducida, se diluyó el residuo en amoniaco y diclorometano, se separó la fase acuosa, y se extrajo con diclorometano. Después de lavado de las fases orgánicas reunidas, secado sobre sulfato de sodio y evaporación del disolvente bajo presión reducida, se obtuvieron así 0,54 g de producto en forma de un aceite que se utilizó bruto en la etapa siguiente.

1.5 Hidrocloruro de *treo*-2-cloro-*N*-(1-metilpirrolidin-2-il)fenilmethyl]-3-trifluorometilbenzamida 1:1

40 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, bajo atmósfera de nitrógeno se situaron 0,54 g (2,84 mmoles) de [(1-metilpirrolidin-2-il)fenil]metilamina y 0,41 g de carbonato de potasio en solución en 7 ml de diclorometano a 0°C. Se añadió una solución de 0,72 g (2,97 mmoles) de cloruro del ácido 2-cloro-3-trifluorometilbenzoico en solución en 3 ml de diclorometano y se dejó 16 h a temperatura ambiente.

45 Se diluyó la mezcla de reacción en agua y diclorometano, se separó la fase acuosa, y se extrajo con diclorometano. Después de lavado de las fases orgánicas reunidas, secado sobre sulfato de sodio y evaporación del disolvente bajo presión reducida, se purificó el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Se aislaron así 110 mg de *treo*-2-cloro-*N*-(1-metilpirrolidin-2-il)fenilmethyl]-3-trifluorometilbenzamida.

50 Se disolvió este último en algunos ml de propan-2-ol, se añadieron 6 ml de una solución 0,1N de cloruro de hidrógeno en propan-2-ol, y se concentró la mezcla bajo presión reducida con el fin de reducir el volumen del disolvente. Después de trituración se aislaron finalmente 0,10 g de hidrocloruro en forma de un sólido.

55 Punto de fusión: 96-110°C.

Ejemplo 2

(Compuesto N° 2)

60 Hidrocloruro de *treo*-4-amino-3,5-dicloro-*N*-(1-metilpirrolidin-2-il)fenilmethyl]-benzamida 1:1

En un matraz de fondo redondo de 100 ml dotado de agitación magnética se introdujeron 0,975 g (4,73 mmoles) de ácido 4-amino-3,5-diclorobenzoico, 0,639 g (4,73 mmoles) de hidroxibenzotriazol 0,906 g (4,73 mmoles) de hidrocloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida en solución en 50 ml de diclorometano. Se dejó 30 min. a temperatura ambiente y se añadieron 0,9 g (4,73 mmoles) de [(1-metilpirrolidin-2-il)fenil]metilamina en solución en 20 ml de diclorometano y se dejó a temperatura ambiente durante la noche.

ES 2 286 689 T3

Después de hidrólisis con agua y dilución con diclorometano se separó la fase acuosa, y se extrajo con diclorometano. Después de lavado de las fases orgánicas reunidas, secado sobre sulfato de sodio y evaporación del disolvente bajo presión reducida, se purificó el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol.

5 Se obtuvieron 0,19 g de producto aceitoso.

Se disolvió este último en algunos ml de propan-2-ol, se añadieron 20 ml de una solución 0,1N de cloruro de hidrógeno en propan-2-ol, y se concentró la mezcla bajo presión reducida con el fin de reducir el volumen del disolvente.
10 Después de trituración se aislaron finalmente 0,19 g de hidrocloruro en forma de un sólido.

Punto de fusión: 155-162°C.

Ejemplo 3

15 (Compuesto N° 3)

Treo-N-[(1-alilpirrolidin-2-il)fenil metil]-2-cloro-3-trifluorometilbenzamida 1:1

20 3.1 Eritro-2-[hidroxi(fenilmetil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

En un matraz de tres bocas de 250 ml dotado de agitación magnética, bajo atmósfera de nitrógeno, se situaron 3 g (10,89 mmoles) de 2-benzoilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en solución en 110 ml de tetrahidrofurano a -70°C. Se añadieron gota a gota 29 ml (43,58 mmoles) de una solución de hidruro de diisobutilaluminio 1,5M en tolueno. Se dejó 2 horas a -70°C y se dejó remontar a -20°C. Se hidrolizó entonces con precaución con 50 ml de metanol. Después de evaporación de la mezcla de reacción bajo presión reducida, se diluyó el residuo en cloruro de hidrógeno 1N y diclorometano, se separó la fase acuosa, y se extrajo con diclorometano. Después de lavado de las fases orgánicas reunidas, secado sobre sulfato de sodio y evaporación del disolvente bajo presión reducida, se obtuvieron 2,8 g de una mezcla que contenía mayoritariamente el diastereoisómero eritro-2-[hidroxi(fenilmetil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo que se utilizó bruto en la etapa siguiente.

3.2. Trifluoroacetato de eritro-fenil(pirrolidin-2-il)metanol

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, dotado de agitación magnética, se situaron 5g (21,99 mmoles) de eritro-2-[hidroxi(fenilmetil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en solución en una mezcla de 75 ml de diclorometano y de 30 ml de ácido trifluoroacético y se agitó la mezcla. Se dejó a temperatura ambiente durante 2 horas.

El medio de reacción se evaporó bajo presión reducida.

40 Se obtuvieron así 5 g de una mezcla que contenía trifluoroacetato de eritro-fenil(pirrolidin-2-il)metanol que se utilizó en la etapa siguiente.

3.3 Eritro-(1-alilpirrolidinil-2-il)fenil)metanol

45 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, dotado de agitación magnética, se situaron 5 g (17,16 mmoles) de trifluoroacetato de eritrofenil(pirrolidin-2-il)metanol, 5,9 g (43 mmoles) de carbonato de potasio y 1,8 ml (20,6 mmoles) de bromuro de alilo en solución en 50 ml de acetonitrilo, y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h.

50 Después de evaporación hasta sequedad del medio de reacción bajo presión reducida, se diluyó el residuo en amoníaco y diclorometano, se separó la fase acuosa, y se extrajo con diclorometano. Después de lavado de las fases orgánicas reunidas, secado sobre sulfato de sodio y evaporación del disolvente bajo presión reducida, se purificó el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol.

55 Se obtuvieron así 1,1g de una mezcla que contenía eritro- (1-alilpirrolidinil-2-il)fenil)metanol.

3.4. Eritro-[(1-alilpirrolidinil-2-il)fenil]metil]amina

En un matraz de tres bocas de 100 ml dotado de agitación magnética bajo atmósfera de nitrógeno se introdujeron 1,1 g (5,06 mmoles) de eritro-1-(alilpirrolidinil-2-il)fenil)metanol y 1,6 g (6,07 mmoles) de trifenilfosfina en solución en 15 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 6 ml de una solución 1M en benceno (6 mmoles) de ácido hidrazoico. A esta solución se añadieron, gota a gota, una solución de 1,09 ml (0,56 mmoles) de diisopropilcarbodiimida en 10 ml de tetrahidrofurano. Se calentó a 40°C durante 16h luego se añadieron 1,3 g (5,06 mmoles) de trifenilfosfina, se agitó durante 30 min. luego se añadieron 0,6 ml de agua y se continuó la agitación durante 6 h.

65 Se hidrolizó con cloruro de hidrógeno 1 N y se diluyó con cloroformo. Se basificó la fase acuosa con amoniaco y se extrajo varias veces con cloroformo. Después de lavado de las fases orgánicas reunidas, secado sobre sulfato de sodio y evaporación del disolvente bajo presión reducida. Se obtuvo 1 g de un aceite naranja que contenía treo-[(1-alilpirrolidinil-2-il)fenil]metil]amina que se utilizó bruto en la etapa siguiente.

ES 2 286 689 T3

3.5 *Treo-N-[(1-alilpirrolidin-2-il)fenil metil]-2-cloro-3-trifluorometilbenzamida*

Según el modo operatorio descrito en el ejemplo 1.5, partiendo de 1 g (4,62 mmoles) de treo [(1-alilpirrolidin-2-il)fenil]amina, 1,13 g (4,62 mmoles) de cloruro de ácido 2-cloro-3-trifluorometilbenzoico y 0,64 g (4,62 mmoles) de carbonato de potasio, se obtuvieron 20 mg de un aceite que cristalizó.

Punto de fusión: 117-123°C.

Ejemplo 4

(Compuesto Nº 4)

Hidrocloruro de 3-(aminosulfonil)-4-cloro-N-[(S)-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il](fenil)metil]benzamida 1:1

4.1. 2-[(Benciloxi)imino]fenilmethylpirrolidin-1-carboxilato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, dotado de agitación magnética, se introdujeron 1,36 g (5,5 mmoles) de 2-benzoilpirrolidin-1-carboxilato de etilo en solución de 30 ml de etanol y se añadieron 1,75 g (10,96 mmoles) de hidrocloruro de bencilhidroxilamina y se calentó la mezcla a reflujo durante 12 h. Después de evaporación del disolvente bajo presión reducida, se retomó el residuo en acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. Se obtuvieron 1,95 g de un aceite amarillo que se purificó por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y de ciclohexano.

Se obtuvieron 1,56 g de producto.

4.2 (S)-2-[(S)-amino(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de etilo y [fenil(-pirrolidin-2-il)metil]carbamato de etilo

En un reactor Parr de 250 ml, se introdujeron 1,56 g (4,43 mmoles) de [(benciloxi)imino]fenilmethylpirrolidin-1-carboxilato de etilo en 40 ml de etanol y 8 ml de cloruro de hidrógeno 1N, se añadieron 0,15 g de paladio sobre carbono al 10% y se situó la mezcla bajo atmósfera de hidrógeno durante 7 h.

Después de filtración del catalizador y evaporación del filtrado bajo presión reducida, se diluyó el residuo en amoniaco y diclorometano, se separó la fase acuosa, y se extrajo con diclorometano. Después de lavado de las fases orgánicas reunidas, secado sobre sulfato de sodio y evaporación del disolvente bajo presión reducida, se obtuvo 1 g de una mezcla que contenía (S)-2-[(S)-amino(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de etilo y [fenil(-pirrolidin-2-il)metil]carbamato de etilo, que se utilizó bruto en la etapa siguiente.

4.3 [(S)-[(2S)-(1-metilpirrolidin-2-il)]fenil]metilamina

En un matraz de fondo redondo de 100 ml dotado de agitación magnética, bajo atmósfera de nitrógeno, se introdujo 1 g (4 mmoles) de la mezcla que contenía (S)-2-[(S)-amino(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de etilo y [fenil(-pirrolidin-2-il)metil]carbamato de etilo en solución en 20 ml de éter anhidro a 0°C. Se añadieron 0,8 g (21 mmoles) de hidruro doble de aluminio y litio en porciones y se calentó a reflujo durante 5 h.

Después de enfriamiento, se trató sucesivamente con 0,8 ml de agua, 0,8 ml de sosa al 15% y 2,4 ml de agua.

Después de filtración sobre Celite®, se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido (0,7 g) por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano de metanol y de amoniaco.

Se obtuvieron 0,12 g de producto en forma de aceite amarillo.

4.4 *Hidrocloruro de 3-(aminosulfonil)-4-cloro-N-[(S)-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il](fenil)metil]benzamida 1:1*

Según el modo operatorio descrito en el ejemplo 2, partiendo de 0,12 g (0,63 mmoles) de [(S)-[(2S)-(1-metilpirrolidin-2-il)]fenil]metilamina, 0,12 g (0,63 mmoles) de hidrocloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, 0,085 g (0,63 mmoles) de hidroxibenzotriazol y 0,14 g (0,63 mmoles) de ácido 4-cloro-3-sulfonilbenzoico, se obtuvieron, después de tratamiento y purificación por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano y de metanol, 0,12 g de 3-(aminosulfonil)-4-cloro-N-[(S)-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il](fenil)metil]benzamida.

Se disolvió este último en algunos ml de propan-2-ol, se añadieron 20 ml de una solución 0,1N de cloruro de hidrógeno en propan-2-ol, y se concentró la mezcla bajo presión reducida con el fin de reducir el volumen del disolvente. Después de trituración se aislaron finalmente 0,09 g de hidrocloruro en forma de un sólido blanco.

Punto de fusión: 165-170°C.

ES 2 286 689 T3

Ejemplo 5

(Compuesto N° 5)

5 *Hidrocloruro de eritro-4-amino-3-cloro-N-[1-metilpirrolidinil-2-il](fenil)metil]-5-(trifluorometil)benzamida 1:1*

5.1 *Eritro-[azido(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de etilo*

En un matraz de tres bocas de 500 ml dotado de agitación magnética bajo atmósfera de argón, se situaron 2,9 g (11,6 mmoles) de treo-[hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de etilo en solución en 150 ml de tetrahidrofurano a 0°C. Se añadieron 4,57 g (17,4 mmoles) de trifénilfosfina y 35 mmoles de una solución de ácido hidrazoico en tolueno. Se añadieron gota a gota 2,74 ml (17,4 mmoles) de azidocarboxilato de etilo se dejó agitando durante 24 h.

Se añadió sosa 1N y se retomó la mezcla retomada con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. Se obtuvieron 10 g de un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se obtuvieron así 1,17 g de eritro-[azido(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de etilo.

5.2 *Eritro-[(1-metilpirrolidin-2-il)fenil]metil]amina*

En un matraz de tres bocas de 100 ml dotado de agitación magnética bajo argón, se situaron 0,8 g (21,32 mmoles) de hidruro doble de litio y aluminio en 25 ml de tetrahidrofurano y se añadió una solución de 1,17 g (4,26 mmoles) de eritro-[azido(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de etilo en 10 ml de tetrahidrofurano y se calentó la mezcla a 70°C durante 2 h.

Después de enfriamiento, se trató sucesivamente con 0,8 ml de agua, 0,8 ml de sosa al 15% y 2,4 ml de agua.

Después de filtración sobre Celite®, se evaporó el filtrado bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla de diclorometano, metanol y amoniaco. Se obtuvieron así 0,16 g de eritro-[(1-metilpirrolidin-2-il)fenil]metil]amina y 0,15 g de [metilfenil(pirrolidinil-2-il)metil]amina.

5.3 *Hidrocloruro de eritro-4-amino-3-cloro-N-[1-metilpirrolidinil-2-il](fenil)metil]-5-(trifluorometil)benzamida 1:1*

Según el modo operatorio descrito en el ejemplo 2, partiendo de 0,073 g (0,38 mmoles) de eritro-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil]amina, 0,074 g (0,38 mmoles) de hidrocloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, 0,052 g (0,38 mmoles) de hidroxibenzotriazol y 0,092 g (0,63 mmoles) de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometilbenzoico, se obtuvieron después de tratamiento y purificación por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano y metanol, 0,089 g de eritro-4-amino-3-cloro-N-[1-metilpirrolidinil-2-il](fenil)metil]-5-(trifluorometil)benzamida.

Se disolvió este último en algunos ml de propan-2-ol, se añadieron 20 ml de una solución 0,1N de cloruro de hidrógeno en propan-2-ol, y se concentró la mezcla bajo presión reducida con el fin de reducir el volumen del disolvente. Después de trituración se aislaron finalmente 0,07 g de hidrocloruro en forma de un sólido blanco.

Punto de fusión: 130-140°C.

Ejemplo 6

(Compuesto N° 6)

50 *Hidrocloruro de 3-(aminosulfonil)-4-cloro-N-[(R)-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il](fenil)metil]benzamida 1:1*

Utilizando el método de síntesis del ejemplo 5 partiendo del aminoalcohol treo quiral (2S)-2-[2-(S)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-1-carboxilato de etilo, se obtuvieron 0,12 g de hidrocloruro de 3-(aminosulfonil)-4-cloro-N-[(R)-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il](fenil)metil]benzamida 1:1.

Punto de fusión: 190-192°C.

Ejemplo 7

(Compuesto N° 7)

60 *Hidrocloruro de eritro-2-cloro-N-[(R)-[(2S)-1-metilazepan-2-il](fenil)metil]-3-(trifluorometil)benzamida 1:1*

65 7.1 *2-[Hidroxi(fenil)metil]azepan-1-carboxilato de terc-butilo*

En un matraz de tres bocas de 250 ml dotado de agitación magnética bajo atmósfera de argón, se situaron 5 g (25,09 mmoles) de azepan-1-carboxilato de terc-butilo y 3,8 ml (25,09 mmoles) de tetrametilendiamina en solución en 30 ml

ES 2 286 689 T3

de éter anhidro a -75°C. Se añadieron gota a gota 21 ml (27,60 mmoles) de sec-butil-litio 1,3M en ciclohexano. Se dejó subir la temperatura hasta -50°C en 3 h (solución A).

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, dotado de agitación magnética bajo atmósfera de argón, se situaron 3,8 ml (37,63 mmoles) de benzaldehído en 10 ml de éter anhidro (solución B).

Se enfriaron las 2 soluciones a -75°C y se introdujo la solución A en la solución B controlando la temperatura. Después del final de la adición, se dejó remontar a temperatura ambiente y se dejó agitando una noche.

10 Despues de hidrólisis con una disolución saturada de cloruro de amonio, se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo. Despues de lavado de las fases orgánicas reunidas, secado sobre sulfato de sodio y evaporación del disolvente bajo presión reducida, se purificó el residuo (10 g) por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano.

15 Se obtuvieron así 2g de 2-[hidroxi(fenil)metil]azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo.

7.2 (1-Metilazepan-2-il)fenil)metanol

20 En un matraz de dos bocas de 100 ml bajo atmósfera de nitrógeno, dotado de agitación magnética y provisto de un refrigerante, se situó en suspensión en 10 ml de tetrahidrofurano 1,2 g (32,74 mmoles) de hidruro doble de litio y de aluminio.

25 Se añadió gota a gota una solución de 2 g (6,55 mmoles) de 2-[hidroxi(fenil)metil]azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo en 10 ml de tetrahidrofurano y se calentó a reflujo durante 5 h.

Despues de enfriamiento, se añadieron 5,5 ml de una solución 0,1M de tartrato doble de potasio y de sodio y se agitó una noche a temperatura ambiente.

30 Despues de filtración del insoluble bajo presión reducida y enjuagado con tetrahidrofurano, se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se obtuvieron 1,36 g de un aceite que se purificó por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano, metanol y amoniaco.

Se obtuvieron 0,95 g de (1-metilazepan-2-il)fenil)metanol.

7.3 [(1-Metilazepan-2-il)fenil)metil]amina

En un matraz de fondo redondo de 100 ml bajo atmósfera de nitrógeno dotado de agitación magnética se situaron 0,95 g (4,33 mmoles) de (1-metilazepan-2-il)fenil)metanol, 0,6 ml (4,33 mmoles) de trietilamina en solución en 20 ml de diclorometano a 0°C. Se añadieron 0,34 ml de cloruro de mesilo y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h.

40 Despues de evaporación de los disolventes bajo presión reducida se retomó el residuo en 20 ml de etanol y se añadió una solución de amoniaco licuado en un autoclave enfriado a -50°C. Se cerró el autoclave y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 48 h.

45 Se diluyó la mezcla de reacción en agua y diclorometano. Se extrajo la fase acuosa 3 veces con diclorometano. Despues de lavado de las fases orgánicas reunidas, secado sobre sulfato de sodio y evaporación del disolvente bajo presión reducida, se obtuvieron 1,7 g de [(1-metilazepan-2-il)fenil)metil]amina en forma de aceite que se utilizó bruto en la etapa siguiente.

7.4 Hidrocloruro de eritro-2-cloro-N-(1-metilazepan-2-il)(fenil)metil]-3-(trifluorometil)benzamida 1:1

Según el modo operatorio descrito en el ejemplo 2, partiendo de 1,7 g (7,79 mmoles) de [(1-metilazepan-2-il)fenil)metil]amina, 1,49 g (7,79 mmoles) de hidrocloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida, 1,05 g (7,79 mmoles) de hidroxibenzotriazol y 1,74 g (7,79 mmoles) de ácido 2-cloro-3-trifluorobenzoico, se obtuvieron después de tratamiento y purificación por cromatografía sobre gel de sílice 0,8 g de eritro-2-cloro-N-(1-metilazepan-2-il)(fenil)metil]-3-(trifluorometil)benzamida.

Se disolvió este último en algunos ml de propan-2-ol, se añadieron 20 ml de una solución 0,1N de cloruro de hidrógeno en propan-2-ol, y se concentró la mezcla bajo presión reducida con el fin de reducir el volumen del disolvente. 60 Despues de trituración se aislaron finalmente 0,48 g de hidrocloruro en forma de un sólido.

Punto de fusión: 124-126°C.

La tabla 1 que sigue ilustra las estructuras químicas y los puntos de fusión de algunos compuestos de la invención. 65 En la columna "Sal", - designa un compuesto en el estado de base, "HCl", designa un hidrocloruro y "tfa", designa un trifluoroacetato.

El compuesto 7 existe en forma de mezcla de eritro (7,5) y de treo (2,5).

TABLA 1

5	<p style="text-align: center;">(I)</p>							
10	Nº	Estereoquímica	R ₁	n	X	R ₂	Sal	F (°C)
20	1	treo (1R,2R 1S,2S)	CH ₃	1	H	2-Cl, 3-CF ₃	HCl	96-110
25	2	treo (1R,2R 1S,2S)	CH ₃	1	H	2,6-Cl ₂ , 4-NH ₂	HCl	155-162
30	3	treo (1R,2R 1S,2S)	alilo	1	H	2-Cl, 3-CF ₃	-	117-123
35	4	treo (1S,2S)	CH ₃	1	H	4-Cl, 3-SO ₂ NH ₂	HCl	165-170
40	5	eritro (1R,2S; 1R,2R)	CH ₃	1	H	3-Cl, 4-NH ₂ , 5-CF ₃	HCl	130-140
45	6	eritro (1R,2S)	CH ₃	1	H	4-Cl, 3-SO ₂ NH ₂	HCl	190-192
50	7	eritro (1R,2S; 1R,2R)	CH ₃	3	H	2-Cl, 3-CF ₃	HCl	124-126

Los compuestos de la invención se sometieron a una serie de ensayos farmacológicos que han evidenciado su interés como sustancias con actividades terapéuticas.

Estudio del transporte de la glicina en las células SK-N-MC que expresan el transportador humano glyt1 nativo

La captura de [¹⁴C]glicina se estudió en células SK-N-MC (células neuro-epiteliales humanas) que expresan el transportador humano glyt1 nativo mediante la medida de la radioactividad incorporada en presencia o en ausencia del compuesto a ensayar. Se cultivan las células en monocapa durante 48 h en unas placas tratadas previamente con fibronectina al 0,02%. El día del experimento, el medio de cultivo se eliminó y las células se lavaron con un tampón Krebs-HEPES (ácido [4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico) a pH 7,4. Despues de 10 min de preincubación a 37°C en presencia bien de un tampón (lote testigo), bien del compuesto a ensayar a diferentes concentraciones o de 10 mM de glicina (determinación de la captura inespecífica), se añaden a continuación 10 µM de [¹⁴C]glicina (actividad específica 112 mCi/mmol). La incubación continuó durante 10 min. a 37°C, y la reacción se paró con 2 lavados con un tampón Krebs-HEPES a pH 7,4. La radioactividad incorporada por las células se estimó entonces después de añadir 100 µl de líquido centelleante y agitación durante 1 h. El recuento se lleva a cabo con un contador Microbeta TriluxTM. Se determina la eficacia del compuesto mediante la CI₅₀, concentración del compuesto que disminuye un 50% la captura específica de la glicina, definida por la diferencia de radiactividad incorporada por el lote testigo y el lote que ha recibido la glicina a 10 mM.

Los compuestos de la invención, en este ensayo, tenían una CI₅₀ del orden de 0,01 a 10 µM.

Estudio del transporte de glicina en homogeneizado de médula espinal de ratón

Se estudió la captura de la [¹⁴C]glicina por el transportador glyt2 en el homogeneizado de médula espinal de ratón mediante la medición de la radiactividad incorporada en presencia o en ausencia del compuesto a estudiar.

Después de eutanasia de los animales (ratones machos OF1 Iffa Crédo que pesaban 20 a 25 g el día del experimento), la médula ósea de cada animal se sacó rápidamente, se pesó y se conservó sobre hielo. Las muestras se homogeneizaron en un tampón de Krebs-HEPES (ácido [4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico), pH 7,4, a razón de 25 ml/g de tejido.

Se preincubaron 50 µl de homogeneizado durante 10 min a 25°C en presencia de tampón Krebs-HEPES, pH 7,4 y de compuesto a estudiar a diferentes concentraciones, o de 10 mM de glicina para determinar la captura no espe-

ES 2 286 689 T3

cífica. A continuación, se añade la [¹⁴C]glicina (actividad específica = 112 mCi/mmol) durante 10 min a 25°C a la concentración final de 10 µM. Se detiene la reacción mediante filtración con vacío y se estima la radiactividad por centelleo sólido mediante el recuento en un contador Microbeta Tri-luxTM. La eficacia del compuesto se determinó por la concentración CI₅₀ capaz de disminuir de 50% la captura específica de glicina, definida por la diferencia de radioactividad incorporada por el lote testigo y el lote que ha recibido la glicina a 10 mM.

Los compuestos de la invención, en este ensayo, tenían una CI₅₀ del orden de 0,1 a 10 µM.

Los resultados de los ensayos efectuados sobre los compuestos de la invención mostraron que son inhibidores del transportador de glicina glyt1 presentes en el cerebro y glyt2 presentes en la médula.

Estos resultados sugieren que los compuestos de la invención pueden utilizarse para el tratamiento de trastornos del comportamiento asociados a la demencia, de psicosis, en particular de la esquizofrenia (forma deficitaria y forma productiva) y de síntomas extrapiramidales agudos o crónicos inducidos por las neurolepsias, para el tratamiento de diversas formas de ansiedad, de ataques de pánico, de fobias, de trastornos obsesivos compulsivos, para el tratamiento de diferentes formas de depresión, incluida la depresión psicótica, para el tratamiento de trastornos debido al abuso o la abstinencia de alcohol, de trastornos del comportamiento sexual, de trastornos de la toma de alimento, y para el tratamiento de la migraña.

Además, los compuestos de la invención pueden utilizarse para el tratamiento de contracturas musculares dolorosas en reumatología y en patología raquídiana aguda, para el tratamiento de contracturas espásticas de origen medular o cerebral, para el tratamiento sintomático de dolores agudos y subagudos de intensidad ligera a moderada, para el tratamiento de dolores intensos y/o crónicos, de dolores neurógenos y algias rebeldes, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y de síntomas parkinsonianos de origen neurodegenerativo o inducidos por neurolepsias, para el tratamiento de epilepsias generalizadas primarias y secundarias, parciales de sintomatología simple o compleja, de formas mixtas y otros síndromes epilépticos como complemento de otro tratamiento antiepileptico, o en monoterapia, para el tratamiento de apneas del sueño, y para la neuroprotección.

Por estas razones, la presente invención tiene también como objetivo composiciones farmacéuticas que contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, en el estado de base, de sal o de solvato farmacéuticamente aceptable, y en mezcla, llegado el caso, con excipientes convenientes.

Dichos excipientes se escogen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden destinarse, por tanto, a la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica, rectal e intraocular.

Las formas unitarias de administración pueden ser, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones o suspensiones orales o inyectables, parches transdérmicos (“patch”), supositorios. Para la administración tópica se pueden considerar pomadas, lociones y colirios.

Dichas formas unitarias se dosifican para permitir una administración diaria de 0,01 a 20 mg de principio activo por kg de peso corporal, según la forma galénica.

Para preparar comprimidos, se añaden al principio activo, micronizado o no, un vehículo farmacéutico, que puede estar compuesto por diluyentes como, por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o almidón, y por adyuvantes de formulación, como aglutinantes (poli(vinilpirrolidona), hidroxipropil-metil-celulosa, etc), agentes fluidificantes, tales como sílice, lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, tribehenato de glicerol y estearilfumarato de sodio. Se pueden añadir también agentes humectantes o tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio.

Las técnicas de realización pueden ser la compresión directa, la granulación seca, la granulación húmeda o la fusión en caliente.

Los comprimidos pueden estar desnudos, revestidos en forma de grageas, por ejemplo con sacarosa, o recubiertos con diversos polímeros u otras materias apropiadas. Pueden concebirse para permitir una liberación rápida, retardada o prolongada del principio activo gracias a matrices polímeras o a polímeros específicas utilizados en el recubrimiento.

Para preparar cápsulas, se mezcla el principio activo con vehículos farmacéuticos secos (mezcla simple, granulación seca o húmeda, o bien, fusión en caliente), líquidos o semi-sólidos.

Las cápsulas pueden ser duras o blandas, recubiertas o no, de manera que tengan una actividad rápida, prolongada o retardada (por ejemplo para una forma entérica).

Una composición en forma de jarabe, de elixir o para la administración en forma de gotas puede contener el principio activo conjuntamente con un edulcorante, preferentemente acalórico, metilparabén o propilparabén como antiséptico, un agente saborizante y un colorante.

ES 2 286 689 T3

Los polvos y granulados dispersables en agua pueden contener el principio activo mezclado con agentes de dispersión o agentes humectantes, con agentes dispersantes, tales como poli(vinilpirrolidona), e igualmente con edulcorantes y agentes correctores del sabor.

5 Para la administración rectal, se recurre a supositorios preparados con aglutinantes que funden a la temperatura rectal, por ejemplo, manteca de cacao o poli(etilenglicos).

Para una administración parenteral, se utilizan suspensiones acuosas, disoluciones salinas isotónicas o disoluciones estériles inyectables que contienen agentes de dispersión y/o humectantes farmacológicamente compatibles, por
10 ejemplo, propilenglicol o butilenglicol.

El principio activo puede formularse igualmente en forma de microcápsulas, opcionalmente con uno o varios soportes o aditivos, o bien, con una matriz polimérica o con una ciclodextrina (parches transdérmicos, formas de liberación prolongada).

15 Las composiciones tópicas según la invención comprenden un medio compatible con la piel. Pueden presentarse principalmente en forma de disoluciones acuosas, alcohólicas o hidroalcohólicas, geles, emulsiones agua-en-aceite o aceite-en-agua que tienen el aspecto de una crema o de un gel, microemulsiones, aerosoles, o también en forma de dispersiones vesiculares que contienen lípidos iónicos y/o no iónicos. Estas formas galénicas se preparan según los
20 métodos habituales de los campos considerados.

Finalmente, las composiciones farmacéuticas según la invención pueden contener, además de un compuesto de fórmula general (I), otros principios activos que pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos y enfermedades indicados anteriormente.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

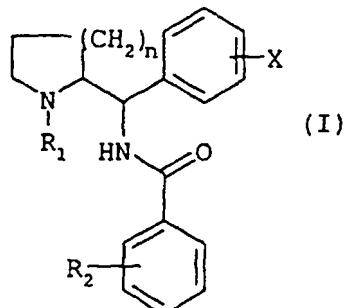
REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula general (I):

5

10

15



en la que

20

n representa el número 1 ó 3,

R₁ representa bien un átomo de hidrógeno, bien un grupo alquilo C₁-C₇ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de flúor, bien un grupo cicloalquilo C₃-C₇, bien un grupo (C₃-C₇)cicloalquil-alquilo C₁-C₃, bien un grupo fenil-alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metoxi, bien un grupo alquenilo C₂-C₄, o bien un grupo alquinilo C₂-C₄;

X representa bien un átomo de hidrógeno o bien uno o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos trifluorometilo, alquilos C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ lineales o ramificados,

30

35

R₂ representa bien un átomo de hidrógeno, bien uno o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógeno, y los grupos trifluorometilo, alquilos C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, lineales o ramificados, cicloalquilos C₃-C₇, fenilo, ciano, acetilo, benzoilo, S-alquilos C₁-C₆, (C₁-C₆)alquil-sulfonilos, carboxi y (C₁-C₆)alcoxi-carbonilos, bien un grupo de fórmula general NR₃R₄, SO₂NR₃R₄ o CONR₃R₄, en las que R₃ y R₄ representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o cicloalquilo C₃-C₇, o forman, con el átomo de nitrógeno que los soporta, un ciclo pirrolidinio, piperidinio o morfolinio.

en el estado de base o de sal de adición de ácido.

40 2. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque es de configuración relativa treo (1S,2S; 1R,2R).

3. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque es de configuración (1S,2S).

4. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque es de configuración (1R,2R).

45

5. Compuesto según la reivindicación 1, que se **caracteriza** por que es de configuración relativa eritro (1S,2R; 1R,2S).

50

6. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque es de configuración (1R,2S).

7. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque es de configuración (1S,2R).

8. Medicamento **caracterizado** porque consiste en un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

55

9. Composición farmacéutica, **caracterizada** porque contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, asociada a un excipiente.

10. Utilización de un compuesto según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de los trastornos del comportamiento asociados con la demencia, de psicosis, de diversas formas de ansiedad, de ataques de pánico, de fobias, de trastornos obsesivos compulsivos, de diferentes formas de depresión, de trastornos debidos al abuso o a la abstinencia de alcohol, de trastornos del comportamiento sexual, de trastornos de la ingesta de alimento y de la migraña.

65 11. Utilización de un compuesto según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de contracturas, del dolor, de la enfermedad de Parkinson y de los síntomas parkinsonianos, de epilepsias, de formas mixtas y de otros trastornos epilépticos como complemento de otro tratamiento antiepileptico, o en monoterapia, de apneas del sueño y para la neuroprotección.