



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 302 543**

51 Int. Cl.:

C07D 215/38 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04763307 .8**

86 Fecha de presentación : **15.07.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1646613**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.04.2006**

54

Título: **Derivados de quinolina y quinazolina con afinidad hacia receptores de tipo 5HT₁.**

30

Prioridad: **18.07.2003 GB 0316915**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.07.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.07.2008

73

Titular/es: **Glaxo Group Limited**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

72

Inventor/es: **Bergauer, Markus;**
Bertani, Barbara;
Biagetti, Matteo;
Bromidge, Steven Mark;
Falchi, Alessandro;
Leslie, Colin Philip;
Merlo, Giancarlo;
Pizzi, Domenica Antonia;
Rinaldi, Marilisa;
Stasi, Luigi Piero;
Tibasco, Jessica;
Vong, Antonio, Kuok, Keong y
Ward, Simon, Edward

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

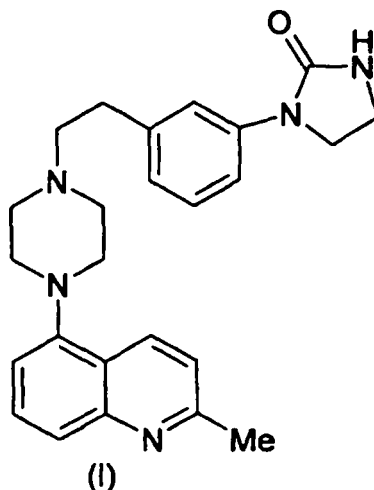
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 quinolina y quinazolina con afinidad hacia receptores de tipo 5HT₁.

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como medicamento en el tratamiento del SNC y otros trastornos.

La presente invención, por tanto, provee, en un primer aspecto, 1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable:



El compuesto de fórmula (I) puede formar sales de adición de ácido del mismo. Será evidente que para su uso en medicina, las sales del compuesto de fórmula (I) deberían ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables, adecuadas serán evidentes para los expertos en la materia e incluyen las descritas en J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, tales como las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, yodhídrico, metafosfórico o fosfórico; y ácidos orgánicos, p. ej. ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, trifluoroacético, málico, láctico, fórmico, propiónico, glicólico, glucónico, alcanforsulfónico, isotiónico, mícico, gentísico, isonicotínico, sacárico, glucurónico, furoico, glutámico, ascórbico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), etanosulfónico, pantoténico, esteárico, sulfínico, algínico y galacturónico; y ácido arilsulfónico, por ejemplo bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico; sales de adición de bases formadas con metales alcalinos y metales alcalinotérreos y bases orgánicas tales como N,N-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), lisina y procaína; y sales internas. El compuesto de fórmula (I) puede formar sales de adición de ácidos con menos de uno o uno o más equivalentes del ácido, por ejemplo para formar una sal de dihidrocloruro. La presente invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles. Las sales que tienen un anión o catión que no es fisiológicamente aceptable están dentro del alcance de la invención como intermedios útiles para la preparación de sales fisiológicamente aceptables y/o para su uso en situaciones no terapéuticas, por ejemplo, *in vitro*.

El compuesto de fórmula (I) se puede preparar en forma cristalina o no cristalina y, si se obtiene en forma cristalina, opcionalmente puede estar hidratado o solvatado. Esta invención incluye dentro de su alcance hidratos o solvatos estequiométricos así como compuestos que contienen cantidades variables de agua y/o disolvente.

Las afinidades del compuesto de la presente invención por los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} pueden determinarse por medio del siguiente ensayo. Se homogeneizan células CHO que expresan receptores 5-HT_{1B} (4 x 10⁷ células/ml) en tampón Tris y se almacenan en alícuotas de 1 ml. Células CHO que expresan receptores 5-HT_{1B} (4 x 10⁷ células/ml) se homogeneizan en tampón Tris y se almacenan en alícuotas de 1,5 ml. Células CHO que expresan receptores 5-HT_{1D} (1 x 10⁸ células/ml) se homogeneizan en tampón Tris y se almacenan en alícuotas de 1 ml. Se incubaba 0,4 ml de una suspensión celular con [³H]-5-HT (4 nM) para receptores 5-HT_{1B/1D} y [³H]WAY100635 (1 nM) para receptores 5-HT_{1A} en tampón Tris Mg HCl (pH 7,7) y el fármaco de prueba, a 37°C durante 45 minutos. Cada fármaco de prueba se ensaya a 10 concentraciones (concentración final 0,01 mM a 0,3 nM), con unión no específica usando 5-HT 0,01 mM. El volumen de ensayo total es de 0,5 ml. La incubación se detiene por filtración rápida usando un Packard Filtermate y se mide la radiactividad por recuento de centelleos Topcount. Se calculan los valores pK_i a partir del CI₅₀ generado por un programa de ajuste de curvas de mínimos cuadrados iterativo.

Alternativamente, la potencia funcional se puede medir mediante el siguiente protocolo de unión GTPγS. Las células utilizadas en el estudio son Células de Ovario de Hámster Chino (CHO), Riñón Embrionario Humano (HEK293). Las células se transfectaron con ADN que codifica los receptores humanos.

Línea celular

HEK293_5-HT1A

5 CHO_5-HT1B

CHO_5-HT1D

10 El compuesto se disolvió inicialmente en sulfóxido de dimetilo al 100% a una concentración de 10 mM. La dilución en serie de los fármacos en sulfóxido de dimetilo al 100% se llevaron a cabo usando un Biomek FX. La concentración final superior del compuesto fue de 3 uM en el ensayo. El compuesto de ensayo a un volumen de ensayo total (TAV) de 1,0% se añadió a una placa de ensayo de 384 pocillos (Costar) sólida y blanca. Se añadió 50% TAV de membranas preacopladas (durante 90 minutos a TA) 5 µg/pocillo) y perlas de ensayo de centelleo por proximidad de aglutinina de germen de trigo-poliestireno (RPNQ0260 Amersham International), (0,25 mg/pocillo) en HEPES 20 mM pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 3 mM y GDP 10 µM. La tercera adición fue una adición de 20% TAV de tampón, formato agonista, o una concentración final de ensayo C_{E80} (FAC) de agonista, formato antagonista de 5HT, preparado en tampón de ensayo. El ensayo se inició mediante la adición de 29% TAV de FAC de GTPS 0,38 nM. Después de todas las adiciones, las placas de ensayo se incubaron a TA durante 2-3 horas. Las placas de ensayo se contaron en un filtro Viewlux 613/55 durante 5 minutos. Las placas de ensayo se leyeron entre 2-6 horas después de la adición final.

20 El compuesto de fórmula (I) se ensayó y se observó que tenía afinidad hacia el receptor 5-HT_{1A}, con un valor pKi en el intervalo de 8,0 - 10,0. El compuesto de la presente invención también demostró afinidad comparable hacia los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}.

25 La actividad intrínseca del compuesto de la presente invención se puede determinar según el siguiente ensayo. Se homogeneizan membranas de células HEK293 que expresan establemente los receptores 5-HT_{1A} humanos y membranas de células CHO que expresan establemente los receptores 5-HT_{1B} humanos en tampón HEPES/EDTA y se conservan en alícuotas de 1 ml, y se realizan estudios de unión [³⁵S]GTPγS esencialmente como lo describen Lazareno *et al.*, (Life Sci., 1993, 52, 449) con leves modificaciones. Las membranas de 10⁶ células se preincuban a 30°C durante 30 minutos en tampón HEPES 20 mM (pH 7,4) en presencia de MgCl₂ (3 mM), NaCl (100 mM), GDP (10 µM) y ascorbato (0,2 mM), con o sin compuestos de prueba. La reacción comienza con la adición de 50 µl de [³⁵S]GTPγS (concentración de ensayo 100 pM) seguida de otros 30 minutos de incubación a 30°C. La unión no específica se determina usando GTPγS no radiomarcado (20 µM) antes de las membranas. La reacción se termina con filtración rápida a través de filtros de grado Whatman GF/B seguida 5 lavados de 1 ml con tampón HEPES enfriado con hielo (20 mM)/MgCl₂ (3 mM). La radiactividad se mide usando espectrometría de centelleos líquido. Este procedimiento se denomina en el presente documento como ensayo funcional [³⁵S]GTPγS.

40 La eficacia del compuesto de esta invención para inhibir la reabsorción de serotonina puede medirse en un ensayo de reabsorción de 5-HT midiendo la reabsorción de [³H]-5-HT en células LLCPK que expresan transportadores de serotonina de rata o ser humano. En síntesis, las células se cosechan y disponen en placas de 96 pocillos (10.000 células por pocillo). Después de 24 horas, las células se lavan 2x con HBSSH (disolución salina balanceada de Hanks + HEPES 20 mM). Se añaden 50 µl del compuesto de prueba o vehículo a cada pocillo y se incuba durante 10 min. Posteriormente, se añade [³H]5-HT (concentración final 25 nM) y la mezcla de prueba se incuba durante otros 7 min. La reacción se termina por aspiración de la mezcla de prueba y las células se lavan 6x con HBSSH. Se añaden 50 µl del cóctel de centello (Microscint-20, Packard) a las células y el fondo y la parte superior de la placa se sellan. Se leen las placas, 30 min más tarde, en un Packard TopCount.

50 Como alternativa: la potencia del compuesto por la unión al sitio de recaptación de serotonina puede evaluarse usando los ensayos de unión de [3H]citalopram realizados en células epiteliales de riñón de cerdo recombinantes transfectadas de manera estable con SERT humano (hSERT/LLCPK). Las células se desarrollaron en placas de Petri de 500cm². A 80% de confluencia, las células se cosechan en disolución salina tamponada con fosfato (PBS) que contiene EDTA 5 mM y se centrifugan a 900 g durante 8 min a 4°C. El sedimento se homogeneizó en 30-50 volúmenes de tampón de ensayo (Tris 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, pargilina 10 µM, ascorbato 0,1% (pH = 7,7)) y se centrifugan a 48000 g durante 20 minutos a 4°C. El sedimento se resuspendió en el mismo volumen y, después de una incubación a 37°C durante 20 minutos, se centrifugó como se ha indicado anteriormente y finalmente se recogieron alícuotas de 0,2 mg de proteína/ml en tampón de ensayo frío. Los ensayos de unión de [3H]citalopram, consistieron en 100 µl de compuesto de ensayo, tampón de ensayo (para definir la unión total) o una concentración final de paroxetina 10 µM en DMSO (para definir la unión no específica), 100 µl de [3H]citalopram a una concentración final de 0,25 nM y 200 µl de membranas diluidas en tampón de ensayo a una concentración de 2 µg/pocillo de proteína. Las membranas se añadieron últimas para iniciar la reacción y se incubaron a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se detuvo entonces por filtración rápida a través de una placa de filtro GF/B 96 pre-humedecida en polietilénimina (PEI) al 0,5% usando un recolector de células Packard. La placa de filtro 96 se lavó 3 veces con 1 ml/pocillo de disolución de NaCl al 0,9% fría y se contó la radiactividad en Packard TopCount.

65 El compuesto de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son para usar en el tratamiento de determinados trastornos del SNC como depresión (en donde el término incluye depresión bipolar, depresión unipolar, episodios simples o recurrentes de depresión mayor con o sin rasgos psicóticos, rasgos catatónicos, rasgos melancólicos, rasgos atípicos o inicio del posparto, trastorno afectivo estacional y distimia, trastornos depresivos provocados

por una afección médica general que incluyen, aunque sin limitarse a ellos, infarto de miocardio, diabetes, aborto espontáneo o provocado), trastornos de la ansiedad (que incluyen ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social), esquizofrenia, trastorno de pánico, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, dolor (particularmente dolor neuropático), trastornos de la memoria (que incluyen demencia, trastornos amnésicos y deterioro de la memoria asociado con el envejecimiento), trastornos de las conductas alimenticias (que incluyen anorexia nerviosa y bulimia nerviosa), disfunción sexual, trastornos del sueño (que incluyen alteraciones del ritmo circadiano, disomnia, insomnio, apnea del sueño y narcolepsia), abstinencia de abuso de drogas (como cocaína, etanol, nicotina, benzodiazepinas, alcohol, cafeína, fenciclidina y compuestos de tipo fenciclidina, opiáceos como cannabis, heroína, morfina, hipnóticos sedantes, anfetamina o drogas asociadas con anfetaminas como dextroanfetamina, metilamfetamina o sus combinaciones), trastornos motores tales como enfermedad de Parkinson, demencia en la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolepticos y discinesia tardía, como también otros trastornos psiquiátricos, y diversos trastornos gastrointestinales tales como síndrome de intestino irritable. El compuesto también puede ser útil para tratar tumores tales como tumores de próstata.

Debe entenderse que "tratamiento", como se usa en este documento, incluye tanto la profilaxis como el alivio de síntomas manifiestos.

Por tanto, la invención provee además el compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso como sustancia terapéutica, en particular en el tratamiento de un trastorno del SNC como depresión (en donde el término incluye depresión bipolar, depresión unipolar, episodios simples o recurrentes de depresión mayor con o sin rasgos psicóticos, rasgos catatónicos, rasgos melancólicos, rasgos atípicos o inicio del posparto, trastorno afectivo estacional y distimia, trastornos depresivos provocados por una afección médica general que incluyen, aunque sin limitarse a ellos, infarto de miocardio, diabetes, aborto espontáneo o provocado), trastornos de la ansiedad (que incluyen ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social), esquizofrenia, trastorno de pánico, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés posttraumático, dolor (particularmente dolor neuropático), trastornos de la memoria (que incluyen demencia, trastornos amnésicos y deterioro de la memoria asociado con el envejecimiento), trastornos de las conductas alimenticias (que incluyen anorexia nerviosa y bulimia nerviosa), disfunción sexual, trastornos del sueño (que incluyen alteraciones del ritmo circadiano, disomnia, insomnio, apnea del sueño y narcolepsia), abstinencia de abuso de drogas (como cocaína, etanol, nicotina, benzodiazepinas, alcohol, cafeína, fenciclidina y compuestos de tipo fenciclidina, opiáceos como cannabis, heroína, morfina, hipnóticos sedantes, anfetamina o drogas asociadas con anfetaminas como dextroanfetamina, metilamfetamina o sus combinaciones), trastornos motores tales como enfermedad de Parkinson, demencia en la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolepticos y discinesia tardía, como también otros trastornos psiquiátricos, y diversos trastornos gastrointestinales tales como síndrome de intestino irritable, y tumores tales como tumores de próstata.

En particular, la invención proporciona el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso como sustancia terapéutica, en el tratamiento de la depresión y/o la ansiedad.

El compuesto de la invención se puede administrar en combinación con otras sustancias activas tales como antagonistas de 5HT₃, antagonistas de NK-1, agonistas de serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación de noradrenalina (SNRI), antidepresivos tricíclicos y/o antidepresivos dopaminérgicos.

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

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

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

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

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

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

Se apreciará que los compuestos de la combinación o composición pueden administrarse simultáneamente (en la misma o en diferentes formulaciones farmacéuticas), por separado o secuencialmente.

La invención proporciona además un método de tratamiento de los trastornos anteriores en mamíferos, incluidos los seres humanos, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente segura y eficaz del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

ES 2 302 543 T3

En otro aspecto, la invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de los trastornos anteriores.

Para usar el compuesto de fórmula (I) en terapia, se formulará normalmente en una composición farmacéutica conforme a la práctica farmacéutica convencional. La presente invención proporciona también una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

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

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

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

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

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

El compuesto de la invención también se puede formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, conteniendo por ejemplo bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

El compuesto de la invención también se puede preparar como preparaciones de liberación prolongada. Estas formulaciones de actuación prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intramuscular) o por inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, los compuestos de la inven-

ción pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

Para la administración intranasal, el compuesto de la invención puede formularse como disoluciones para administración por medio de un dispositivo dosificador o de dosis unitarias o, como alternativa, como una mezcla en polvo con un vehículo adecuado para administración usando un dispositivo de liberación adecuado. De esta manera, el compuesto de fórmula (I) puede formularse para administración oral, bucal, parenteral, tópica (incluyendo oftálmica y nasal), de liberación retardada o rectal o en una forma adecuada para administración por inhalación o aspiración (a través de la boca o de la nariz).

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

La composición puede contener de 0,1% a 99% en peso, preferiblemente de 10% a 60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto usada en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente variará de manera usual con la gravedad de los trastornos, el peso del que los sufre, y otros factores similares. Sin embargo, como pauta general, pueden ser dosis unitarias adecuadas de 0,05 a 1000 mg, más convenientemente de 1,0 a 200 mg, y estas dosis pueden administrarse más de una vez al día, por ejemplo, dos o tres veces al día. Dicha terapia puede prolongarse durante varias semanas o varios meses.

Las Preparaciones y Ejemplos siguientes ilustran los compuestos de la presente invención y sus preparaciones.

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar convencionalmente mediante reacción con el ácido o derivado de ácido apropiado.

Descripción 1

Trifluorometanosulfonato de 2-metil-5-quinolinilo (D1)

Una disolución de 2-metilquinolin-5-ol (2,5 g; 1 eq) en diclorometano (25 mL) y piridina (6,4 mL; 5 eq) se enfrió hasta 0°C y se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (4,2 mL; 1,6 eq) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera inerte a temperatura ambiente durante 1 h, luego se vertió en agua (20 mL) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 15 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo/ciclohexano (4/6) para proporcionar el *compuesto del título* en 92% de rendimiento (4,2 g).

MS: (ES) m/z: 292,3 [MH⁺]. C₁₁H₈F₃NO₃S requiere 291.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 8,05 (d, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,64 (t, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 2,48 (s, 3 H).

Descripción 2

4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D2)

Se añadieron 1-piperazinacarboxilato de terc-butilo (1,6 g; 1,2 eq), carbonato de cesio (1,7 g; 1,5 eq), acetato de paladio (0,33 g; 0,14 eq) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,97 mg; 0,15 eq) a una disolución de trifluorometanosulfonato de 2-metil-5-quinolinilo (D1) en tolueno (20 mL) en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 8 horas. La reacción se inactivó a temperatura ambiente usando una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio (15 mL) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo/ciclohexano (3/7) para proporcionar el *compuesto del título* en 62% de rendimiento (1,4 g).

MS: (ES) m/z: 328,4 [MH]⁺. C₁₉H₂₅N₃O₂ requiere 327.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,40 (d, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,61 (t, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 7,06 (d, 1 H), 3,69 (sa, 4 H), 3,03 (s a, 4 H), 2,74 (s, 3 H), 1,51 (s, 9 H).

Descripción 3

2-Metil-5-(1-piperazinil)quinolina (D3)

5 Se agitó una disolución de 4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D2) (1,1 g) en una disolución al 25% de ácido trifluoroacético en diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se desaló mediante un cartucho SCX de 20 g para proporcionar el *compuesto del título* en 96% de rendimiento (0,74 g).

10 MS: (ES) m/z: 228,4 [MH]⁺. C₁₄H₁₇N₃ requiere 227.

¹H-NMR (300.MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 8,34 (d, 1 H), 7,57 (m, 2 H), 7,35 (m, 1 H), 7,06 (m, 1 H), 2,93 (m a, 8 H), 2,62 (s, 3 H).

15 Descripción 4

Metanosulfonato de 2-(3-nitrofenil)etilo (D4)

20 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,28 mL) a una disolución agitada de 2-(3-nitrofenil)etanol (0,5 g; 1 eq) en diclorometano (3 mL) y trietilamina (0,5 mL; 1,2 eq) a 0°C bajo una atmósfera inerte. La disolución se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (3 mL) y se extrajo en diclorometano (3 x 3 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de diclorometano/MeOH (98/2) para dar el *compuesto del título* en 84% de rendimiento (0,62 g).

25 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,15 (m, 2 H), 7,53 (m, 2 H), 4,45 (t, 2 H), 3,15 (t, 2H), 2,92 (s, 3 H).

Descripción 5

30 *2-Metil-5-{4-[2-(3-nitrofenil)etil]-1-piperazinil}quinolina (D5)*

35 Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,8 mL; 5 eq) a una disolución de 2-metil-5-(1-piperazinil)quinolina (D3) (0,2 g; 1 eq) y metanosulfonato de 2-(3-nitrofenil)etilo (D4) (0,22; 1 eq) en dimetilformamida (1,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 10 horas. La disolución oscura se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (3 mL) y salmuera (1 mL) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 3 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de diclorometano/MeOH (98/2) para dar el *compuesto del título* en 64% de rendimiento (0,21 g).

40 MS: (ES) m/z: 228,4 [MH]⁺. C₂₂H₂₄N₄O₂ requiere 376.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,35 (d, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,45 (t, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 3,10 (mt, 4 H), 2,95 (m a, 2 H), 2,75 (m a, 6 H), 2,70 (s, 3 H).

45 Descripción 6

3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6)

50 Una disolución de 2-metil-5-{4-[2-(3-nitrofenil)etil]-1-piperazinil}quinolina (D5) (0,14 g; 1 eq) en metanol (3 mL) se añadió gota a gota a una suspensión de hierro en polvo (0,07 g; 3,2 eq) y cloruro de amonio (0,1 g; 5,3 eq) en agua (3 mL). Los reaccionantes se calentaron a reflujo durante 8 horas, añadiendo cantidades adicionales de hierro en polvo (total 0,07g; 3,2 eq) y cloruro de amonio (total 0,1 g; 5,03 eq) en 3 porciones durante la reacción. La mezcla de reacción se filtró usando un filtro Millipore. El filtrado se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (5 mL) y una disolución saturada acuosa de hidrógenocarbonato de sodio (2 mL), se extrajo en acetato de etilo (3 x 5 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener el *compuesto del título* en 84% de rendimiento (0,11 g).

MS: (ES) m/z: 347,4 [MH]⁺. C₂₂H₂₆N₄ requiere 346.

60 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,35 (d, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,55 (t, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,08 (m, 2 H), 6,65 (md, 1 H), 6,55 (m, 2 H), 3,65 (s a, 2 H), 3,15 (t, 4 H), 2,80 (m, 4 H), 2,75 (s, 3 H), 2,70 (m, 4 H).

65

Ejemplos

Procedimiento general para la síntesis de ureas y carbamatos cíclicos y sus correspondientes sales de dihidrocloruro comenzando por 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina

Se añadieron diisopropiletilamina (1,5 eq) y un cloroformiato o isocianato (1,2 eq) secuencialmente a una disolución agitada de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (1 eq) en diclorometano a 0°C. La disolución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, luego se diluyó con diclorometano y se lavó con una disolución saturada acuosa de NH₄Cl y salmuera, y luego se secó sobre Na₂SO₄. La disolución se concentró a presión reducida. El material bruto se disolvió en dimetilformamida, se enfrió hasta 0°C, y se añadió NaH (1,1 eq) en porciones bajo una atmósfera inerte. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, luego el disolvente se eliminó mediante un cartucho SCX. El material bruto se purificó en un cartucho SPE (sílice) eluyendo con un gradiente de diclorometano/MeOH 99/1 a diclorometano/MeOH 98/2 para proporcionar el compuesto final (rendimientos en el intervalo de 22 a 87%).

La base libre podría convertirse en su sal de dihidrocloruro disolviendo el compuesto en Et₂O y MeOH, y añadiendo una disolución etérea 1 M de HCl (2,1 eq) gota a gota. Precipitó un sólido amarillo y la suspensión se agitó durante 15 min. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar un material bruto que se trituró con Et₂O. El compuesto final se recuperó luego por filtración (rendimiento cuantitativo).

Dihidrocloruro de 1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona

El compuesto del título se preparó con 22% de rendimiento según el procedimiento general para la síntesis de ureas y carbamatos cíclicos comenzando por 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina y 1-cloro-2-isocianatoetano, a través de la base libre 1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona.

MS: (ES) m/z: 416 [MH⁺]. C₂₅H₂₉N₅O requiere 415.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,60 (s a, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,28 (t, 1H), 6,96 (s a, 1H), 6,92 (d, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,71 (d, 2H), 3,7-3,2 (m, 10H), 3,08 (m, 2H), 2,82 (s a, 3H).

Preparación alternativa de 1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona

Hidrocloruro de (3-aminofenil)acetato de metilo

Se suspendió ácido 3-aminofenilacético (1 peso) en metanol (5 vol) bajo nitrógeno a 20°C. Se añadió clorotrimetilsilano (1,26 vol) durante 60 minutos a 20°C. La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante una hora, luego se concentró a presión reducida hasta 3 vol. Se añadió éter metil-t-butilico (4 vol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido se recogió por filtración, lavando con éter metil-t-butilico (4 x 1 vol). El material se secó en una estufa de vacío a 40°C durante 5 horas para dar el compuesto del título.

MS: (ES) m/z: 166 [MH⁺]. C₉H₁₁NO₂ requiere 165.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 7,40 (m, 1H), 7,19 (m, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,58 (s, 3H).

[3-(2-Oxo-1-imidazolidinil)fenil]acetato de metilo

Se suspendió hidrocloruro de (3-aminofenil)acetato de etilo en diclorometano (7 vol) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió diisopropiletilamina (1,04 vol) a 20°C durante 30 minutos, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 20°C. Se añadió gota a gota isocianato de 2-cloroetilo (0,44 vol) a 20°C durante 100 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante tres horas. Se añadió gota a gota una disolución saturada de cloruro de amonio (5 vol) durante 10 min y la mezcla resultante se agitó durante diez minutos. Se separó entonces la fase orgánica y se lavó con agua (5 vol). Se añadió tetrahidrofurano (2 x 3 vol) y la mezcla se concentró hasta 2 vol. Se añadió tetrahidrofurano seco (5 vol), y la mezcla se concentró hasta 2 vol. Se añadió THF seco (3 vol), en atmósfera de nitrógeno, a 20°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se añadió terc-butoxido de potasio (0,56 peso) en porciones en 5 pasos, dejando transcurrir 20 minutos entre dos adiciones subsiguientes. La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante una hora. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico (0,5 N, 2 vol) durante 20 minutos. Se añadió acetato de etilo (10 vol) y la fase orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con disolución de carbonato de hidrógeno-sodio (4%, 2 vol) y salmuera (2 vol), y la capa orgánica se evaporó luego hasta secarse a vacío para dar el compuesto del título (rendimiento total: 90% p/p). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,50-7,45 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,98 (s a, 1H), 4,95 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,54 (t, 2H).

1-[3-(2-Hidroxietil)fenil]-2-imidazolidinona

Se disolvió [3-(2-oxo-1-imidazolidinil)fenil]acetato de metilo en diclorometano seco (10 vol). Se añadió gota a gota borohidruro de litio (disolución 2 M en THF, 4,3 vol) durante 1 hora a 20°C. La suspensión resultante se agitó a 20°C durante 2,5 horas. Se añadió agua (2 vol) gota a gota durante 60 minutos a 20°C. La suspensión resultante se concentró hasta 2 vol y se añadió disolución de cloruro de amonio acuoso (7%, acidez corregida con ácido clorhídrico

al 10% hasta pH 3, 3 vol). La suspensión se agitó a 20°C durante 2 horas, luego se filtró. La torta del filtro se lavó completamente con disolución de cloruro de amonio acuoso (7%, acidez corregida con ácido clorhídrico al 10% hasta pH 3, 2 vol) y agua (2 vol) hasta que el filtrado tuvo una acidez de pH 7. La torta del filtro se secó a 80°C para dar el compuesto del título (75% teórico).

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ (ppm): 7,36-7,27 (m, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,60 (t, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,64 (t, 2H).

Metanosulfonato de 2-[3-(2-oxo-1-imidazolidinil)fenil]etilo

Se suspendió 1-[3-(2-hidroxietil)fenil]-2-imidazolidinona en DMF (4 vol) y se calentó hasta 35°C hasta que se obtuvo una disolución clara. Se añadió trietilamina (1 vol) gota a gota durante 15 minutos a 30°C. La mezcla se enfrió hasta 20°C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,46 vol) durante 30 min. La suspensión resultante se agitó a 20°C durante 15 minutos. Se añadió diclorometano (10 vol), y la capa orgánica se lavó con salmuera/agua (1:1) (5 vol), y luego agua (3 x 5 vol). La fase orgánica se concentró hasta 1 vol, y se añadió metanol (4 vol), si no se había obtenido la disolución completa, la mezcla se calentó hasta 35°C para disolver el sólido. Se añadió éter metil-t-butílico (10 vol) y la suspensión se dejó reposar durante 18 horas a temperatura ambiente. La suspensión se filtró; la torta del filtro se lavó con éter metil-t-butílico (2 vol). El sólido se secó a 40°C durante 18 horas para dar el compuesto del título (70% teórico).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,54 (s, 1H), 7,40-7,25 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 4,72 (s, ancho, 1H), 4,41 (t, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,87 (s, 3H).

Alternativamente, se suspendió 1-[3-(2-hidroxietil)fenil]-2-imidazolidinona en acetonitrilo (5 vol) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno. Se añadió trietilamina (1 vol) gota a gota durante 15 minutos. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,73 vol) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se diluyó con acetato de etilo (10 vol.). La mezcla se lavó con una disolución saturada de cloruro de amonio (2 x 3 vol), seguida de agua-salmuera 1:1 (2 x 3 vol). La fase orgánica se concentró hasta 5 vol, se añadió acetato de etilo (5 vol), y la disolución se evaporó hasta secarse, lo que proporcionó el compuesto del título como un sólido de color crema (rendimiento: 90% teórico).

Trifluorometanosulfonato de 2-metil-5-quinolinilo

Se suspendió hidrobromuro de 5-hidroxi-2-metilquinolina documento (WO2002034754, Chem. Abstr. 136:355241, 1 peso, 1 eq) en acetato de etilo 20 vol), y se añadió una disolución saturada de carbonato de hidrógeno-sodio (7 vol). La capa orgánica se lavó con una disolución saturada de carbonato de hidrógeno-sodio (7 vol) y las dos capas se separaron. La capa orgánica se concentró hasta 2 vol, luego se añadió acetato de etilo (2 x 3 vol) y la mezcla se concentró hasta 2 vol cada vez. Se añadió tolueno (2 x 10 vol) y la mezcla se concentró hasta 2 vol cada vez para dar una suspensión de 5-hidroxi-2-metilquinolina. Se añadieron tolueno (9 vol) y piridina (0,68 vol, 1,33 eq) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió anhídrido triflico (1,27 vol, 1,2 eq) gota a gota, manteniendo la temperatura a 0°C, luego calentando hasta 25°C durante 3 horas. Se añadió una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio (7 vol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Las dos capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (7 vol), una disolución de carbonato de hidrógeno-sodio al 4% (7 vol), agua (7 vol), luego se concentró hasta 3 volúmenes. Se añadió tolueno (2 x 7 vol), y la mezcla se concentró hasta 3 volúmenes para dar una disolución bruta de color marrón del compuesto del título (70% teórico), que se usó sin purificación adicional.

4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se desgasó una disolución de trifluorometanosulfonato de 2-metil-5-quinolinilo (1 peso, 1 eq) en tolueno (7 vol) a presión reducida, luego se lavó con nitrógeno. A la mezcla se le añadieron N-Boc-piperazina (1,05 eq), carbonato de cesio molido (1,5 eq), (+/-)-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP, 0,15 eq) y acetato de paladio (0,05 eq). La mezcla resultante se agitó a 95°C durante 16 horas. La disolución se enfrió y se concentró hasta aprox. 4 vol y se añadieron 10 vol de ciclohexano, lo que proporcionó una suspensión. La suspensión se agitó durante 30 minutos y se filtró sobre una almohadilla de gel de sílice (aprox 2,5 vol). El filtrado se lavó con 10 vol de agua y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido marrón, que se llevó directamente a la etapa siguiente.

2-Metil-5-(1-piperazinil)quinolina

A una disolución de 4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo en 2-propanol (3 vol) se le añadió gota a gota ácido clorhídrico (37%, 3 vol). La mezcla se agitó a 40°C durante 1,5 horas y luego se concentró. Se añadió agua (30 vol) y la disolución se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 vol). La capa acuosa se basificó con una disolución de carbonato sódico acuoso y se extrajo con diclorometano (5 x 40 vol). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (80% teórico, 2 etapas).

ES 2 302 543 T3

1-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona (E85)

Se suspendieron metanosulfonato de 2-[3-(2-oxo-1-imidazolidinil)fenil]etilo (1,32 peso) y 2-metil-5-(1-piperazinil)quinolina (1 peso) en acetonitrilo (5 vol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se añadió diisopropiletilamina (1,53 vol) gota a gota durante 30 minutos, y la mezcla se agitó luego a 75°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró hasta 2 vol y se diluyó con acetato de etilo (7 vol). La capa orgánica se lavó con una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio (2 x 3 vol), seguida de agua (1 x 3 vol). La capa orgánica se evaporó hasta secarse, lo que proporcionó el compuesto del título como una espuma marrón (70% teórico).

Sulfato de 1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona

Se suspende 1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona (300 mg, 1 peso) en metanol (6,0 ml, 20 vol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se dosifica una disolución de ácido sulfúrico (71 mg, 1 eq) en metanol. La disolución clara se siembra y se observa la cristalización del sólido. La suspensión se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. El sólido se filtra y se seca a temperatura ambiente a vacío para dar la sal deseada.

1-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona puede existir como dos formas físicas diferentes, la forma 1 o la forma 2.

1-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona, forma 1

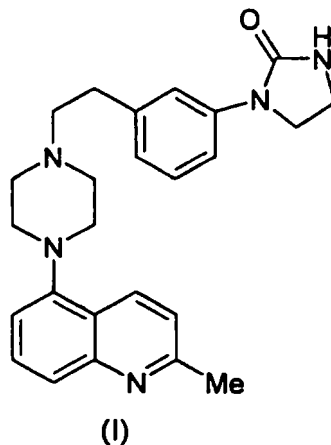
La base libre se disolvió completamente en DCM (10 volúmenes) a reflujo. La mezcla se concentró a vacío (evaporador giratorio) a 40°C (temperatura externa), hasta que se inició la cristalización (la mezcla se redujo hasta 2-3 volúmenes). La suspensión se enfrió hasta 25°C, luego se añadió agitando éter metil terc-butílico (10 volúmenes). La suspensión se agitó a 25°C durante 18 horas. El precipitado se separó por filtración, se lavó con éter metil terc-butílico (1 vol) y se secó a 40°C durante 18 horas para proporcionar el compuesto del título; P.f. 170°C;

1-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona, forma 2

La base libre se disolvió completamente en DCM (10 volúmenes) a reflujo. La disolución se enfrió hasta 25°C, luego se añadió agitando éter metil terc-butílico. La suspensión se agitó a 25°C durante la noche. El precipitado así formado se separó por filtración, se lavó con éter metil terc-butílico (1:1, 2 x 1 volumen) y se secó a 40°C durante 18 horas para proporcionar el compuesto del título; P.f. 164°C.

REIVINDICACIONES

1. 1-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



2. Un compuesto según la reivindicación 1, para uso como sustancia terapéutica.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de un trastorno del SNC.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que el trastorno es la depresión o ansiedad.

5. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno del SNC.

6. Uso según la reivindicación 5, en el que el trastorno es la depresión o ansiedad.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 7, comprendiendo el procedimiento mezclar un compuesto según se la reivindicación 1 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.