



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 305 742**

51 Int. Cl.:
C07D 215/22 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 265/36 (2006.01)
C07D 223/16 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04718298 .5**
86 Fecha de presentación : **08.03.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1603880**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **14.12.2005**

54 Título: **Derivados de quinolinon/benzoxazinona y uso de los mismos.**

30 Prioridad: **11.03.2003 US 453574 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Harris, Ralph, New III;**
Repke, David, Bruce y
Stabler, Russell, Stephen

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 305 742 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolinon/benzoxazinona y uso de los mismos.

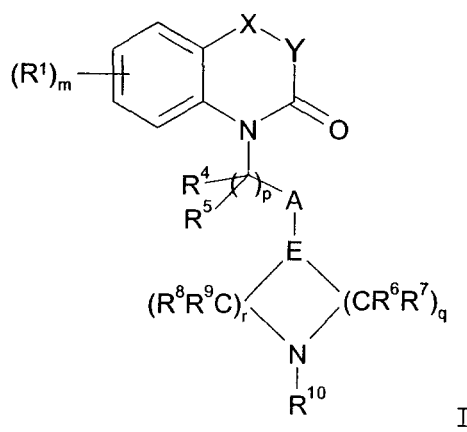
5 La presente invención se refiere a compuestos de benzoxazinona sustituida y a composiciones que los contienen, a métodos de utilización de los mismos como agentes terapéuticos y a métodos para la obtención de los mismos.

10 Las acciones del neurotransmisor 5-hidroxitriptamina (5-HT), en calidad neurotransmisor modulador principal del cerebro, están moduladas por un gran número de familias de receptores, denominados 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6 y 5-HT7. En base al alto nivel de mRNA receptor 5-HT6 en el cerebro, se ha constatado que el receptor 5-HT6 puede desempeñar un papel en la patología y el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central. Se han identificado en especial ligandos selectivos de 5-HT6 como potencialmente útiles para el tratamiento de ciertos trastornos del SNC, por ejemplo la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la ansiedad, la depresión, las manías depresivas, las psicosis, la epilepsia, los trastornos obsesivo-compulsivos, la migraña, la enfermedad de Alzheimer (ampliación de la memoria cognitiva), los trastornos de sueño, los trastornos de alimentación, por ejemplo anorexia y bulimia, los ataques de pánico, los trastornos de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), el trastorno por déficit de atención (ADD), abstinencia del uso de fármacos, por ejemplo cocaína, alcohol, nicotina y benzodiazepinas, la esquizofrenia y también los trastornos asociados con traumas de columna vertebral y/o lesiones craneales, por ejemplo la hidrocefalia. Se cree que tales compuestos pueden ser útiles además para el tratamiento de ciertos trastornos gastrointestinales (GI), por ejemplo trastornos funcionales intestinales. Véase, por ejemplo, B.L. Roth y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1994**, 268, páginas 1403-14120, D. R. Sibley y col., *Mol. Pharmacol.*, **1993**, 43, 320-327, A.J. Sleight y col., *Neurotransmission*, **1995**, 11, 1-5 y A. J. Sleight y col., *Serotonin ID Research Alert*, **1997**, 2(3), 115-8.

25 La WO 99/02502 se refiere a compuestos, en particular a bencensulfonamidas, que tienen actividad farmacológica en el campo de trastornos del SNC. La WO 03/014097 se refiere a derivados de arilsulfonilo con afinidad al receptor 5-HT₆.

30 Si bien se han publicado algunos moduladores 5-HT₆, continúa habiendo necesidad de compuestos que sean útiles para modular el 5-HT₆. La WP 02/41889 se refiere a compuestos de indol que tienen actividad farmacológica frente a varios trastornos del SNC. La WP 98/27081 se refiere a sulfonamidas que tienen actividad sobre el SNC, su procedimiento de preparación y su empleo como medicamentos.

Un objeto de la presente invención es (i) un compuesto de la fórmula:



y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos (prodrugs) de los mismos,

55 en la que:

m es un número de 0 a 4;

60 p es un número de 1 a 3;

q es un número de 1 a 3;

r es un número de 1 a 3;

65 A es fenileno, pirimidinileno o indolileno, que están opcionalmente sustituidos por los sustituyentes elegidos entre alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-

ES 2 305 742 T3

alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₁₂, hidroxialquilo C₁-C₁₂, halo, nitro, ciano, hidroxi, alcoxi C₁-C₁₂, amino, acilamino, mono-alquilamino C₁-C₁₂, di-alquilamino C₁-C₁₂, haloalquilo

5 C₁-C₁₂, haloalcoxilo C₁-C₁₂, heteroalquilo C₁-C₁₂, -COR (en donde R es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, fenilo o fenilalquilo C₁-C₆) -CR'R''_n-COOR (en donde n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₁₂, y R es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquilo C₁-C₆, fenilo o fenilalquilo C₁-C₆, o -(CR'R'')_n-CONR^aR^b (en donde n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₁₂, y R^a y R^b son, independientemente, hidrógeno alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquilo C₁-C₆, fenilo o fenilalquilo C₁-C₆;

10 E es N o C;

X es O, S, o -CR^aR^b- en la que R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo;

15 cada R¹ con independencia de su aparición es halo, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, hidroxi, nitro, alcoxi, ciano, -S(O)_sR^c, -NR^cR^d, -C(=O)-NR^cR^d, -SO₂-NR^cR^d-N(R^c-C(=O)-R^d o -C(=O)-R^c, en la que s es un número de 0 a 2 y R^c y R^d con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo;

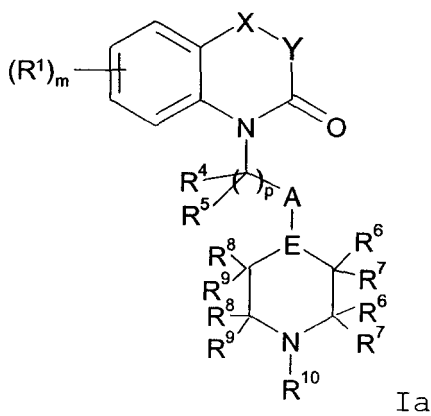
20 Y es -(CR²R³)_n- en la que n es 1 ó 2 y R² y R³ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo, o X e Y, juntos, forman un grupo alquilenilo;

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo; y

25 R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo, 2-(4-fluorofenil)-etilo, 2-(4-metoxifenil)-etilo, 4-fluorofenoxietilo, 4-metoxifenoxietilo, pirimidilo o imidazolinilo.

(ii) El compuesto de (i), en el que dicho compuesto es de la fórmula:

30



35

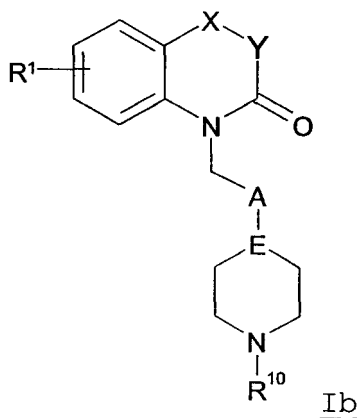
40

45

en la que m, p, X, Y, E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen el significado definido en (i);

(iii) El compuesto de (ii), en el que dicho compuesto es de la fórmula:

50



55

60

65

en la que X, Y, A, E, R¹, R¹⁰, m y n tienen el significado definido en (i).

ES 2 305 742 T3

(iv) El compuesto de (iii), en el que

X es O o $-\text{CH}_2-$;

5 Y $-(\text{CH}_2)_n-$ en la que n es 1 ó 2, o $-\text{X}-\text{Y}-$ es $-\text{CH}=\text{CH}-$;

A es fenileno, indolileno, o pirimidinileno eventualmente sustituido por los sustituyentes según (ii);

E es N;

10

R¹ es halógeno o alcoxi C₁-C₁₂; y

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo, 2-(4-fluorofenil)-etilo, 2-(4-metoxifenil)-etilo, 4-fluorofenoxietilo, 4-metoxifenoxietilo, pirimidilo o imidazolinilo.

15

(v) El compuesto de (iv), en el que R¹⁰ es hidrógeno, metilo, 2-(4-fluorfenil)-etilo, 2-(4-metoxifenil)-etilo, imidazolín-2-ilo o pirimidín-2-ilo; A es 1,3-fenileno eventualmente sustituido por los sustituyentes según (i).

20

(vi) El compuesto de (v), en el que A es halofenileno, haloalquilfenileno C₁-C₁₂, alquilfenileno C₁-C₁₂, alcoxifenileno C₁-C₁₂ o alquilenodioxifenileno C₂-C₆.

(vii) El compuesto de (vi), en el que dicho compuesto se elige del grupo formado por:

25

1-(3-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

30

1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-cloro-1-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

35

1-(3-ciclopentiloxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-hidroxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-etoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

40

1-[3-metoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il)-bencil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(7-piperazin-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

45

1-(3-piperazin-1-il-5-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(2-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-metil-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

50

8-metoxi-1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(2-metoxi-3-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

55

4-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-7-metoxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

1-(3-piperazin-1-il-bencil)-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona;

1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-1H-quinolin-2-ona;

60

1-(3-metoxi-5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}bencil)-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-{4-[2-(4-fluorfenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-metoxibencil)-1H-quinolin-2-ona;

65

1-{3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-piperazin-1-il]-5-metoxibencil}-1H-quinolin-2-ona;

1-[3-metoxi-5-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-bencil]-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-{4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-metoxi-bencil)-8-metoxi-1H-quinolin-2-ona;

ES 2 305 742 T3

1-(3-{4-[2-(4-fluor-fenoxi)-etil]-piperazin-1-il}-5-metoxi-bencil)-1H-quinolin-2-ona; y

8-metoxi-1-(3-metoxi-5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-bencil)-1H-quinolin-2-ona.

5 (viii) El compuesto de (iv), en el que X es $-\text{CH}_2-$, Y es $-\text{CH}_2-$; A es indolileno o pirimidinileno; R^1 es hidrógeno y R^{10} es hidrógeno.

(ix) El compuesto de (viii), A es 3,5-indolileno o 4,6-pirimidinileno.

10 (x) El compuesto de (ix), en el que dicho compuesto se elige del grupo formado por:

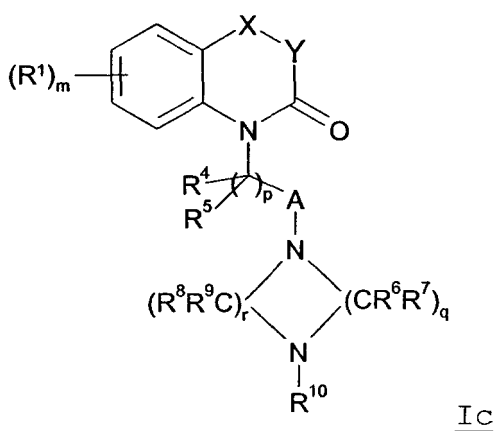
1-(2-cloro-6-piperazin-1-il-pirimidin-4-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona; y

1-(5-piperazin-1-il-1H-indol-3-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

15

(xi) Un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula

20



25

30

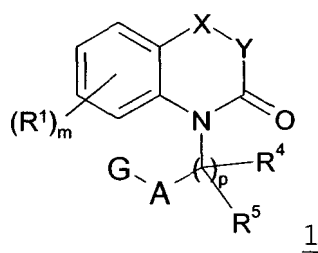
35

en la que m, p, r, q, X, Y, A, R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} tienen el significado definido en (i), que consiste en:

40

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

45



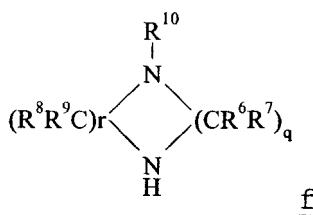
50

55

en la que m, p, X, Y, A, R^1 , R^4 y R^5 tienen el significado definido en (i), G es un grupo saliente,

con una amina heterocíclica de la fórmula

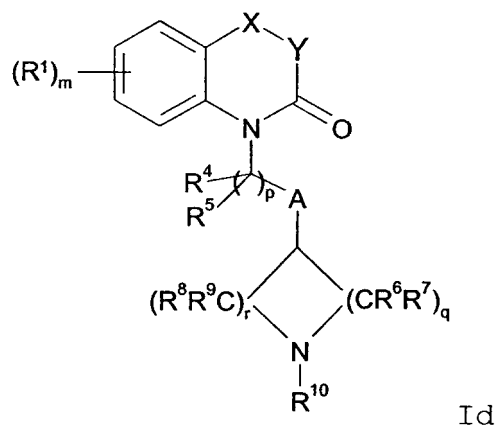
60



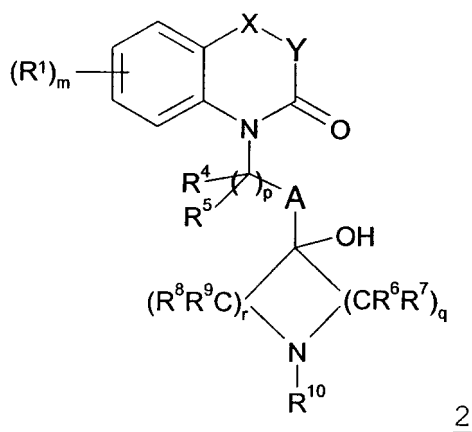
65

en la que r, q, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} tienen el significado definido en (i).

(xii) Un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula



20 en la que m, p, r, q, X, Y, A, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen el significado definido en (i), que consiste en:
deshidratar el compuesto de la fórmula



en la que m, p, r, q, X, Y, A, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen el significado definido en (i).

45 (xiii) Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según uno cualquiera de los apartados de (i) a (x), mezclado con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de enfermedades.

50 (xiv) El compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 destinado al uso de medicamento.

(xv) Uso de uno o varios compuestos de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según (i) para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o prevención de un estado patológico, que se alivia mediante un agonista de 5-HT₆.

55 (xvi) El uso de (xv), en el que el estado patológico comprende trastornos del SNC.

(xvii) El uso de (xvi), en el que el estado patológico se elige entre psicosis, esquizofrenia, manías depresivas, trastornos neurológicos, trastornos de memoria, trastornos por déficit de atención, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington.

60 (xviii) El uso de (xvii), en el que el estado patológico comprende trastornos del tracto gastrointestinal.

A menos que se diga lo contrario, los siguientes términos empleados en esta solicitud, incluidas la descripción y las reivindicaciones, tienen los significados que se indican seguidamente. Hay que resaltar que las formas singulares “uno”, “una”, “el” o “la”, empleados en la descripción y las reivindicaciones adjuntas, abarcan también los referentes plurales, a menos que el contexto dicte explícitamente lo contrario.

“Agonista” significa un compuesto que amplía la actividad de otro compuesto o sitio receptor.

ES 2 305 742 T3

“Alquilo” significa un resto hidrocarburo monovalente, de cadena lineal o ramificada, formado exclusivamente por átomos de carbono e hidrógeno, que posee de uno a doce átomos de carbono. “Alquilo inferior” significa un grupo alquilo provisto de uno a seis átomos de carbono (es decir “alquilo C₁-C₆”). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo, etcétera.

“Alquileneno” significa un resto hidrocarburo divalente, saturado, lineal, que tiene de uno a seis átomos de carbono o un resto hidrocarburo divalente ramificado, que tiene de tres a seis átomos de carbono, p.ej. metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno.

“Alquenileno” significa un resto hidrocarburo divalente, insaturado, lineal, que tiene de dos a seis átomos de carbono o un resto hidrocarburo divalente saturado ramificado, que tiene de tres a seis átomos de carbono, p.ej. etenileno (-CH=CH-), 2,2-dimetiletenileno, propenileno, 2-metilpropenileno, butenileno, pentenileno.

“Alcoxi” significa un resto de la fórmula -OR, en la que R es un resto alquilo ya definido antes. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi.

“Antagonistas” significa un compuesto que disminuye o impide la acción de otro compuesto o sitio receptor.

“Ariilo” significa un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente, que contiene un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. El grupo ariilo puede estar eventualmente sustituido del modo indicado en la descripción. Los ejemplos de restos ariilo incluyen fenilo, naftilo, naftalenilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azulenilo, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopirranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxfenilo, etilendioxfenilo, incluidos los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

“Arileno” significa un resto ariilo divalente, en el que ariilo tiene el significado definido antes. “Arileno” incluye por ejemplo el orto-, meta- y para-fenileno (1,2-fenileno, 1,3-fenileno y 1,4-fenileno, respectivamente), que pueden estar eventualmente sustituidos del modo ya definido.

“Ariialquilo” y “aralquilo”, que pueden utilizarse indistintamente, significan un resto -R^aR^b, en el que R^a es un grupo alquileneno y R^b es un grupo ariilo ya definidos antes; son ejemplos de ariialquilo el bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo, 2-(4-fluorfenil)-etilo, 2-(4-metoxifenil)-etilo, la parte ariilo del cual puede estar eventualmente sustituida.

“Ariolialquilo” significa un resto -R^a-O-R^b, en el que R^a es un grupo alquileneno y R^b es un grupo ariilo ya definidos antes, la porción ariilo del cual puede estar eventualmente sustituida. Son ejemplos de ariolialquilo el 4-fluorfenoxietilo, 4-metoxifenoxietilo.

“Cicloalquilo” significa un resto carbocíclico saturado monovalente, que consta de anillos mono- o bicíclicos. El cicloalquilo puede estar eventualmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada sustituyente con independencia de su aparición puede ser hidroxilo, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, a menos que se indique explícitamente lo contrario. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etcétera, incluidos los derivados parcialmente insaturados de los mismos, por ejemplo ciclohexenilo, ciclopentenilo.

“Cicloalquilalquilo” significa un resto de la fórmula -R'-R'', en la que R' es alquileneno y R'' es cicloalquilo, ya definidos antes.

“Cicloalcoxi” significa un resto de la fórmula -O-R'' en la que R'' es cicloalquilo, ya definido antes.

“Heteroalquilo” significa un resto alquilo ya definido antes, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han sustituido por un sustituyente elegido con independencia entre sí entre el grupo formado por -OR^a, -NR^bR^c y -S(O)_nR^d (en el que n es un número entero de 0 a 2), dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroalquilo es un átomo de carbono, en el que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; R^b y R^c con independencia entre sí son hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; y cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, y cuando n es 1 ó 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino o dialquilamino. Los ejemplos representativos incluyen 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxil-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfoniletilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo, metilaminosulfonilpropilo.

“Heteroarilo” significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo, que tiene por lo menos un anillo aromático provisto de uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo será el anillo aromático. El resto heteroarilo puede estar eventualmente sustituido del modo ya definido. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo,

5 piridilo, piridinilo, pirrolilo, piridazilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiopiranilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo, incluidos los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

10 “Heteroarileno” significa un resto heteroarilo divalente, en el que heteroarilo tiene el significado definido antes. “Heteroarileno” puede estar eventualmente sustituido del modo definido antes. “Heteroarileno” incluye por ejemplo el indolileno, pirimidinileno.

10 Los términos “halo” y “halógeno”, que pueden utilizarse indistintamente, significan un sustituyente flúor, cloro, bromo o yodo.

15 “Haloalquilo” significa alquilo ya definido antes, en el que uno o más hidrógenos se han sustituido por halógenos iguales o distintos. Los ejemplos de haloalquilos incluyen $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, perfluoralquilo (p.ej. $-\text{CF}_3$).

20 “Heterocicloamino” significa un anillo saturado en el que por lo menos un átomo del anillo es N, NH o N-alquilo y los demás átomos del anillo forman un grupo alquileno.

25 “Heterociclilo” significa un resto saturado monovalente, formado por uno, dos o tres anillos, que incorpora uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre). El anillo heterociclilo puede estar eventualmente sustituido del modo definido anteriormente. Los ejemplos de restos heterociclilo incluyen piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tiadiazolidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfo-linilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, incluidos los derivados parcialmente insaturados de los mismos.

30 “Eventualmente sustituido”, cuando se usa en asociación con “arilo”, “arileno”, “fenilo”, “fenileno”, “heteroarilo”, “heteroarileno” o “heterociclilo”, significa un resto arilo, arileno, fenilo, fenileno, heteroarilo, heteroarileno o heterociclilo que está eventualmente sustituido con independencia entre sí por uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, con preferencia uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, mono-alquilamino, di-alquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, $-\text{COR}$ (en el que R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{-COOR}$ (en el que n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo) o $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{-CONRa'Rb}'$ (en el que n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y Ra' y Rb' con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo).

35 “Grupo saliente” significa el grupo que tiene este significado asociado convencionalmente en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable en condiciones de una reacción de sustitución. Los ejemplos de grupo saliente incluyen halógeno, alcano- o arilenosulfonilo, por ejemplo metanosulfonilo, etanosulfonilo, tio- metilo, bencenosulfonilo, tosilo y tienilo, dihalofosfinoilo, bencilo eventualmente sustituido, isopropilo, acilo.

50 “Modulador” significa una molécula que interacciona con una diana. Las interacciones incluyen agonista, antagonista, ya definidos antes.

“Opcionalmente” o “eventualmente” significa que el acontecimiento o circunstancia descritos a continuación puede ocurrir pero no de forma obligada y que la descripción contempla los supuestos en los que el acontecimiento o circunstancia ocurre y los supuestos en los que no ocurre.

55 “Estado patológico” significa cualquier enfermedad, condición, síntoma o indicación.

60 “Disolvente orgánico inerte” o “disolvente inerte” significa que el disolvente es inerte en las condiciones de reacción descritas en relación con el mismo, incluyendo por ejemplo el benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter de dietilo, acetato de etilo, acetona, metilacetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, *tert*-butanol, dioxano, piridina. A menos que se diga lo contrario, los disolventes empleados en las reacciones de la presente invención son disolventes inertes.

65 “Farmacéuticamente aceptable” significa que es útil para fabricar una composición farmacéutica que es por lo general segura, no tóxica, no molesta en el aspecto biológico ni de otro tipo e incluye que es aceptable para el uso farmacéutico humano y también para el veterinario.

ES 2 305 742 T3

“Las sales farmacéuticamente aceptables” de un compuesto significan sales que son farmacéuticamente aceptables, según se ha definido antes y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen:

5 sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético o

15 las sales formadas cuando un protón ácido existente en el compuesto original se desplaza con un ion metálico, p.ej. un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base inorgánica u orgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen la dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina. Las bases inorgánicas aceptables incluyen el hidróxido de aluminio, hidróxido cálcico, hidróxido potásico, carbonato sódico e hidróxido sódico.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales formadas por el ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, cinc y magnesio.

25 Se da por supuesto que todas las referencias a las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de adición de disolvente (solvatos) y las formas cristalinas (polimorfos), definidas en esta descripción, de la misma sal de adición de ácido.

30 Para entendimiento general se hace constar que el término “profármaco” (prodrug) denota cualquier compuesto que libera el principio activo original de la fórmula I “*in vivo*” cuando tal profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de la fórmula I se obtienen modificando uno o más grupos funcionales existentes en el compuesto de fórmula I de tal manera que las modificaciones puedan eliminarse “*in vivo*” para liberar el compuesto original. Los profármacos incluyen los compuestos de la fórmula I, en la que un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo de un compuesto de la fórmula I se une a cualquier grupo que pueda eliminarse “*in vivo*” para regenerar el grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres (p.ej. derivados acetato, formiato y benzoato), carbamatos (p.ej. N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo de los compuestos de la fórmula I, derivados N-acilo (p.ej. N-acetilo), bases N de Mannich, bases de Schiff y enaminonas de grupos funcionales amino, oximas, acetales, cetales y ésteres enólicos de grupos funcionales cetona y aldehído de compuestos de la fórmula I, etcétera, véase Bundegaard, H. “Design of Prodrugs” pp. 1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985).

40 “Grupo protector” significa el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo de un compuesto multifuncional de modo que la reacción química puede llevarse a cabo de modo selectivo en otro sitio reactivo no protegido, en el sentido asociado convencionalmente con este término en química sintética. Ciertos procesos de esta invención se basan en grupos protectores para bloquear átomos reactivos de nitrógeno y/u oxígeno existentes en los reactivos. Por ejemplo, los términos “grupo protector de amino” y “grupo protector de nitrógeno” se utilizan de forma indistinta y significan que grupos orgánicos idóneos para proteger el átomo de nitrógeno frente a cualquier reacción no deseada durante los procedimientos de síntesis. Los ejemplos de grupos protectores de nitrógeno incluyen trifluoracetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo (BOC). El experto en la materia sabrá elegir el mejor grupo, atendiendo a la facilidad para su eliminación posterior y a la idoneidad para resistir inalterado las reacciones inmediatas.

55 “Solvatos” significa formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen tendencia a retener una proporción molar fija de moléculas de disolvente dentro de su estado sólido cristalino, formando de este modo un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es un alcohol, entonces el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua retiene su estado molecular de H₂O, tal combinación es capaz de formar uno o varios hidratos.

60 “Sujeto” significa mamíferos y no mamíferos. Mamíferos significa cualquier miembro del grupo de los mamíferos, incluidos los humanos, los primates no humanos, por ejemplo chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de interés ganadero, por ejemplo vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos, por ejemplo conejos, perros y gatos; animales de laboratorio, incluidos los roedores, por ejemplo ratas, ratones y cobayas; etcétera. Los ejemplos de no mamíferos incluyen pero no se limitan a: aves, etcétera. El término “sujeto” no denota una edad o sexo particulares.

65 “Cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado patológico, es suficiente para que el tratamiento de tal estado patológico sea eficaz. La “cantidad terapéuticamente eficaz” puede variar en función del compuesto, del estado patológico a tratar, de la gravedad y de la

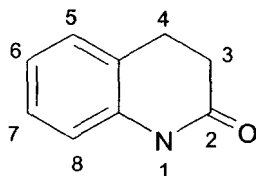
ES 2 305 742 T3

enfermedad a tratar, de la edad y del estado de salud relativo del sujeto, de la vía y de la forma de administración, del criterio del facultativo o del veterinario, y de otros factores.

5 Los términos “tratamiento”, “contacto” y “reacción” referidos a una reacción química significan la adición o mezcla de dos o más reactivos en condiciones adecuadas para obtener el producto indicado y/o deseado. Cabe señalar que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no resultar directamente de la combinación de dos reactivos añadidos inicialmente, es decir, puede ser necesaria la obtención de uno o más productos intermedios en la mezcla reaccionante, que posteriormente conducen a la formación del producto indicado y/o deseado.

10 En general, la nomenclatura empleada en esta solicitud se basa en el programa AUTONOM™ v.4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para generar la nomenclatura sistemática según la IUPAC. Por conveniencia, la numeración IUPAC de las posiciones de los compuestos representativos de la isoquinolina compuestos de la invención se ilustra en la fórmula siguiente:

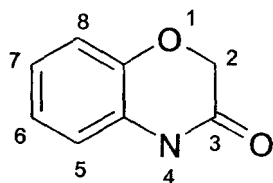
15



20

25 En las formas de ejecución de la invención en las que X es un heteroátomo, el sistema de numeración de la benzoxazinona que se emplea se ilustra en la fórmula siguiente:

30



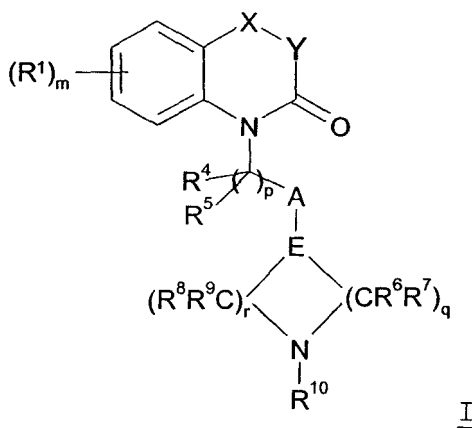
35

Las estructuras químicas presentadas se obtienen empleando el programa ISIS® Version 2.2. Cualquier valencia abierta de un átomo de carbono, nitrógeno u oxígeno de las estructuras indica la presencia de un átomo de hidrógeno.

40

La invención proporciona compuestos de la fórmula I:

45



50

55

60 y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos,

en la que:

65

m es un número de 0 a 4;

p es un número de 1 a 3;

ES 2 305 742 T3

q es un número de 1 a 3;

r es un número de 1 a 3;

5 A es fenileno o pirimidinileno o indoleno;

E es N o C;

10 X es O, S, o -CR^aR^b- en la que R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R¹ con independencia de su aparición es halo, alquilo

15 C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, heteroalquilo C₁-C₁₂, hidroxilo, nitro, alcoxi C₁-C₁₂, ciano, -S(O)_sR^c, -NR^cR^d, -C(=O)-NR^cR^d, -SO₂-NR^cR^d-N(R^c-C(=O)-R^d o -C(=O)-R^c), en la que s es un número de 0 a 2 y R^c y R^d con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁-C₁₂;

Y es -(CR²R³)_n- en la que n es 1 ó 2 y R² y R³ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₂-C₆, o X e Y, junto, pueden formar eventualmente un grupo alquenileno C₂-C₆;

20 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y

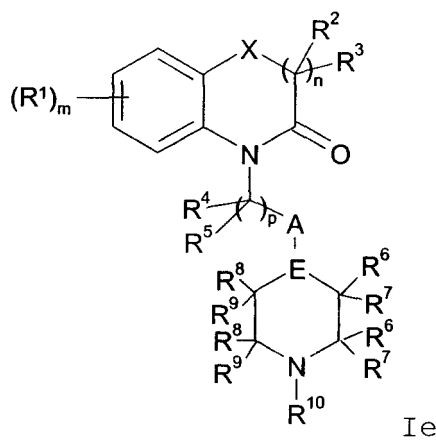
R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo, 2-(4-fluorofenil)-etilo, 2-(4-metoxifenil)-etilo, 4-fluorofenoxietilo, 4-metoxifenoxietilo, pirimidilo o imidazolinilo.

25 En las formas de ejecución de la invención, en las que uno cualquiera de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R^a, R^b, R^c y R^d es alquilo, dicho resto será alquilo inferior, es decir, alquilo C₁-C₆ y con mayor preferencia alquilo C₁-C₄. En muchas formas de ejecución de la invención, en las que A es fenileno eventualmente sustituido, A podrá tener la configuración de un "meta"-fenileno o 1,3-fenileno con respecto al carbono bencílico adyacente a la posición 1 de la quinolina y del resto piperazinilo. Son ejemplos de fenileno sustituido los halofenilenos, haloalquilfenilenos, alquilfenilenos, alcoxfenilenos y alquilenodioxifenilenos. En las formas de ejecución según el invento A puede ser el pirimidinileno (es decir, un resto pirimidinilo divalente) o indolileno (un resto indolilo divalente).

35 En donde R¹⁰ es pirimidilo este puede ser pirimidin-2-ilo. En donde R¹⁰ es imidazolinilo este puede ser imidazolin-2-ilo.

Se da por supuesto que el alcance de esta invención abarca no solo los diversos isómeros que existen, sino también las diversas mezclas de isómeros que puedan formarse. El alcance de la presente invención abarca además los solvatos y las sales de los compuestos de la fórmula I.

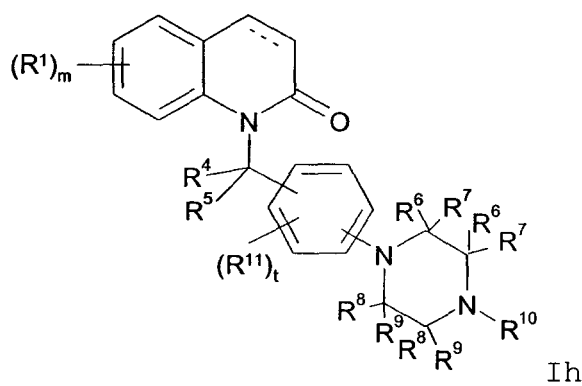
40 En muchas formas de ejecución de la invención, Y es -(CR²R³)_n-, q es 2 y r es 2, de modo que los compuestos de la fórmula I pueden representarse mediante la fórmula Ie:



65 en la que m, n, p, X, A, E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados definidos anteriormente.

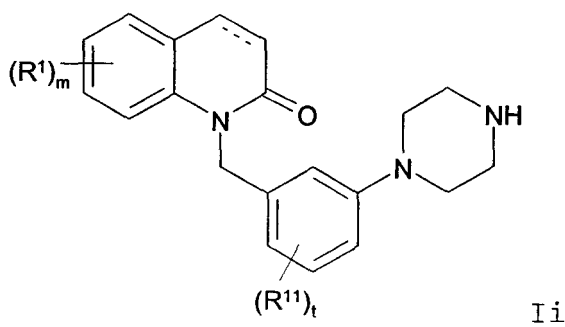
ES 2 305 742 T3

En otras formas de ejecución de la fórmula I, X e Y pueden formar eventualmente un grupo alquenileno y, en forma específicas de ejecución, X e Y pueden formar un grupo etenileno de la fórmula: $-\text{CH}=\text{CH}-$. Los compuestos principales de tales formas de ejecución se ajustan de modo más específico a la fórmula V:



20 en la que ----- significa un enlace opcional y m, t, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados definidos antes. En las formas específicas de ejecución de la fórmula V, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno y el resto fenileno eventualmente sustituido está en una configuración "meta" (es decir, una configuración 1,3-fenileno) con respecto a la ubicación del carbono bencílico próximo al nitrógeno que ocupa la posición 1 del anillo de la quinolinona y del grupo piperazinilo. En dichas formas de ejecución, los compuestos de la invención pueden representarse mediante la fórmula

25 I_i:



en la que ----- significa un enlace opcional y m, t, R¹ y R¹¹ tienen los significados definidos antes.

Los compuestos representativos según la invención se recogen en la siguiente tabla 1 junto con el espectro de masas M+H y los ejemplos experimentales (descritos seguidamente) asociados con cada compuesto.

TABLA 1

50

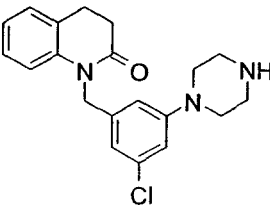
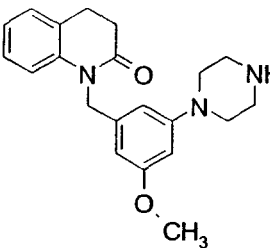
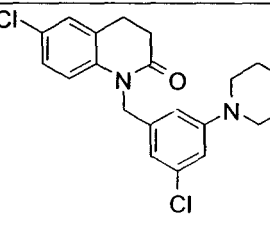
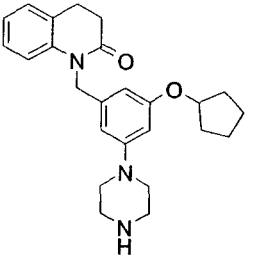
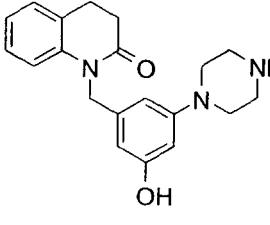
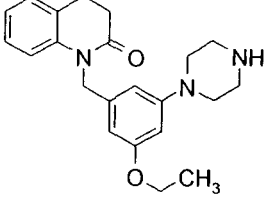
55

60

65

	<u>Nombre (Autonom[®])</u>	<u>Estructura</u>	<u>Ejemplo</u>	<u>M+H</u>
1	1-(3-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	322
2	1-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	352

ES 2 305 742 T3

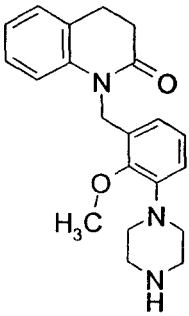
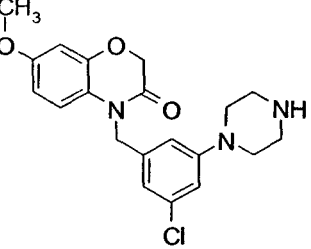
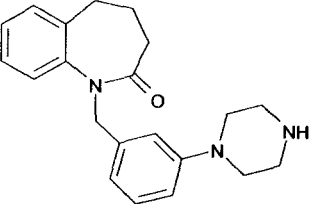
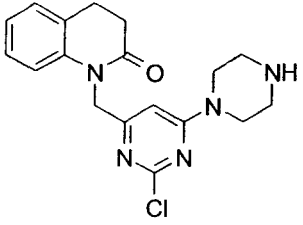
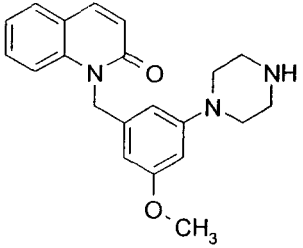
	<u>Nombre (Autonom[®])</u>	<u>Estructura</u>	<u>Ejemplo</u>	<u>M+H</u>
5	3 1-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	357
10				
15	4 1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	352
20				
25	5 6-cloro-1-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	391
30				
35	6 1-(3-ciclopentiloxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	407
40				
45	7 1-(3-hidroxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	338
50				
55	8 1-(3-etoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	366
60				

65

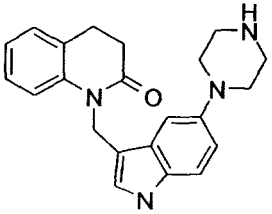
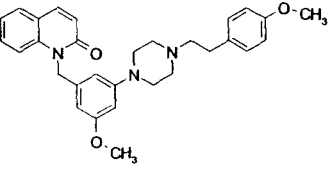
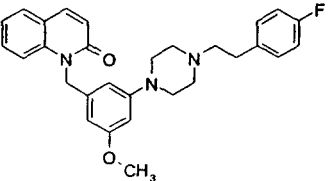
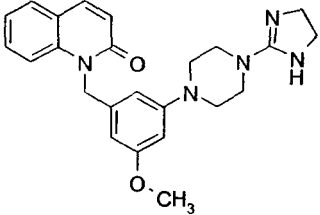
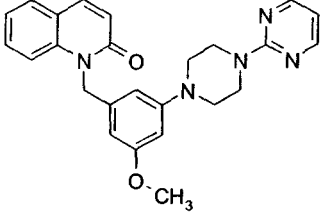
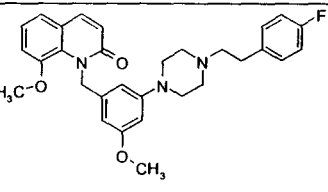
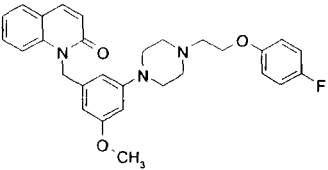
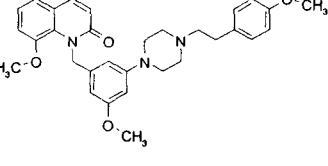
ES 2 305 742 T3

	<u>Nombre (Autonom[®])</u>	<u>Estructura</u>	<u>Ejemplo</u>	<u>M+H</u>	
5	9	1-[3-metoxi-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	366
10	10	1-(7-piperazin-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	380
15	11	1-(3-piperazin-1-il-5-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	390
20	12	1-(2-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	357
25	13	1-(3-metil-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	336
30	14	8-metoxi-1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	382

ES 2 305 742 T3

	<u>Nombre (Autonom®)</u>	<u>Estructura</u>	<u>Ejemplo</u>	<u>M+H</u>
5 10 15	15 1-(2-metoxi-3-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	352
20 25	16 4-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-7-metoxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona		2	389
30 35	17 1-(3-piperazin-1-il-bencil)-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona		3	336
40 45	18 1-(2-cloro-6-piperazin-1-il-pirimidin-4-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	358
50 55	19 1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-1H-quinolin-2-ona		1	351

ES 2 305 742 T3

	<u>Nombre (Autonom®)</u>	<u>Estructura</u>	<u>Ejemplo</u>	<u>M+H</u>	
5	20	1-(5-piperazin-1-il-1H-indol-3-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	361
10					
15	21	1-(3-metoxi-5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}bencil)-1H-quinolin-2-ona		1	485
20					
25	22	1-(3-{4-[2-(4-fluorfenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-metoxibencil)-1H-quinolin-2-ona		1	473
30					
35	23	1-{3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-piperazin-1-il]-5-metoxibencil}-1H-quinolin-2-ona		1	419
40					
45	24	1-[3-metoxi-5-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-bencil]-1H-quinolin-2-ona		1	429
50					
55	25	1-(3-{4-[2-(4-fluorfenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-metoxi-bencil)-8-metoxi-1H-quinolin-2-ona		1	503
60					
65	26	1-(3-{4-[2-(4-fluor-fenoxi)-etil]-piperazin-1-il}-5-metoxi-bencil)-1H-quinolin-2-ona		1	519
	27	8-metoxi-1-(3-metoxi-5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-bencil)-1H-quinolin-2-ona		1	515

ES 2 305 742 T3

En otro aspecto de la invención se proporciona una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la fórmula I y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 I. En otro aspecto de la presente invención se proporciona un método para la obtención de un compuesto de la fórmula

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse por diversos métodos, representados en esquemas de reacción ilustrativos de la síntesis, que se describen seguidamente.

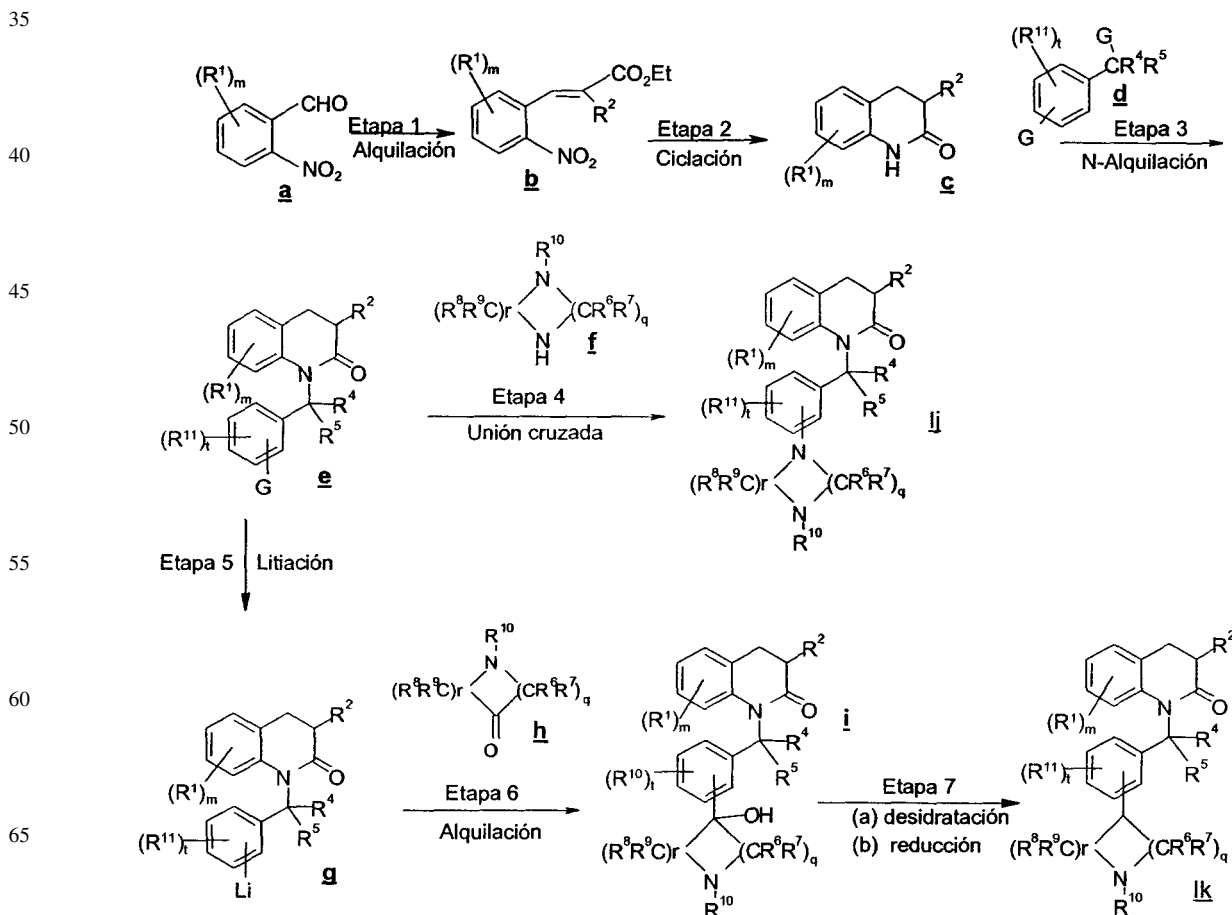
10 Los materiales y reactivos de partida que se emplean para la obtención de estos compuestos son productos comerciales suministrados por ejemplo por la empresa Aldrich Chemical Co. o pueden obtenerse por métodos ya conocidos de los expertos en la materia, descritos por ejemplo en las referencias siguientes: *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-15; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1-5 y suplementos; y *Organic Reactions*, Wiley & Sons: Nueva York, 15 1991, volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacciones de síntesis son esquemas meramente ilustrativos de algunos métodos que permiten obtener los compuestos de la presente invención y en estos esquemas de reacciones de síntesis pueden introducirse diversas modificaciones, que los expertos en la materia ya saben que pueden aplicarse a la descripción contenida en esta solicitud.

20 Los materiales de partida y los productos intermedios de los esquemas de reacciones de síntesis pueden aislarse y purificarse, si se desea, empleando técnicas convencionales, incluidas que incluyen filtración, destilación, cristalización, cromatografía. Dichos materiales pueden caracterizarse mediante técnicas convencionales que permitan determinar sus constantes físicas y sus datos espectrales.

25 A menos que se indique lo contrario, las reacciones descritas se llevan a cabo con preferencia en atmósfera de gas inerte a presión atmosférica, en un intervalo de temperaturas comprendido entre -78°C y 150°C , con mayor preferencia entre 0°C y 125°C , y con preferencia especial y de modo conveniente a temperatura ambiente, p.ej. 20°C .

30 En el siguiente esquema A se ilustra un procedimiento de síntesis viable para obtener compuestos de la invención, en los que G es un grupo saliente y puede ser el mismo o diferente según la aparición y m, q, r, t, R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} tienen los significados definidos anteriormente. Los ejemplos específicos del procedimiento del esquema A se proporcionan en la siguiente sección experimental.

Esquema A



ES 2 305 742 T3

Para obtener los compuestos deseados se conocen y pueden aplicarse numerosas vías de síntesis que llevan a quinolinonas parcialmente hidrogenadas. La síntesis de las etapas 1 y 2 del esquema A se ajustan al procedimiento descrito por Pavia y col., *J. Org. Chem.* (1990), vol. 55(2), pp. 560-564. En resumen, en la etapa 1 se alquila un ortonitrobenzaldehído a por una reacción aldólica con un carbetoalquilenotriphenilfosforano (no representado) o un agente similar para obtener un producto de condensación aldólica b. Existen varios benzaldehídos sustituidos por nitro que pueden utilizarse en esta etapa y son productos comerciales o pueden obtenerse mediante técnicas bien conocidas. Por ejemplo, pueden reducirse los ácidos nitrobenzoicos a los alcoholes bencílicos correspondientes empleando un borano o un agente reductor similar y después se puede oxidar selectivamente el alcohol bencílico con clorocromato de piridinio para obtener el benzaldehído correspondiente, con arreglo al método descrito por Pavia y col., *ibidem*.

En la etapa 2, la ciclación del producto de la condensación aldólica b en condiciones reductoras proporciona la quinolinona c. Esta ciclación puede llevarse a cabo, por ejemplo, por hidrogenación en presencia de un catalizador de platino.

En la etapa 3, se efectúa una N-alquilación por tratamiento de la quinolinona c con una base fuerte, por ejemplo un hidruro metálico, en condiciones apróticas polares, seguida por la exposición a un agente alquilante d que permite obtener la quinolinona N-alquilada e. Los grupos salientes G del agente alquilante d, que pueden ser iguales o distintos, son con preferencia bromo o otro halógeno.

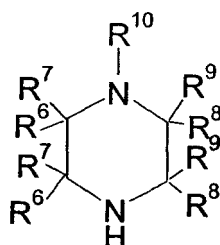
A continuación puede realizarse una reacción de aminación por unión cruzada en la etapa 4 en la que la quinolinona N-alquilada e de la etapa 3 se trata con una amina heterocíclica f en presencia de un catalizador de paladio para desplazar el grupo saliente G y obtener una quinolinona sustituida por heterociclilo VII. Esta reacción de unión cruzada puede realizarse por calentamiento en un disolvente no polar. Cuando R¹⁰ es hidrógeno, entonces pueden utilizarse grupos protectores BOC o similares con el fin de proteger el nitrógeno expuesto de la amina heterocíclica f.

La quinolinona sustituida VII obtenida en la etapa 4 constituye una forma de ejecución específica de los compuestos de la fórmula I, mencionada anteriormente, en la que X es -CH₂-, Y es -CHR²-, n es 1, p es 1, A es fenileno eventualmente sustituido y E es N.

Son posibles numerosas variaciones del procedimiento de las etapas 1-4 que pueden utilizarse para obtener diversos compuestos de la fórmula 1. Una de dichas variantes útiles para la obtención de quinolinonas en las que R¹ es sensible o incompatible con las condiciones reductoras de la etapa 2, es la reacción del ortonitrobenzaldehído a con el "éster de Meldrum" en presencia de trietilamina y ácido fórmico para obtener un producto de condensación aldólica (no representado). A continuación puede esterificarse el producto de la condensación aldólica y someterse a ciclación por calentamiento en presencia de ditionato sódico, obteniéndose la quinolinona c. Este procedimiento especial se describe en *Synthetic Communications*, vol. 25, p. 3067 (1995).

En otra variante, el agente alquilante d empleado en la etapa de alquilación 3 puede ser un compuesto α -haloalquil-naftilo, un compuesto α -haloalquilbifenilo, un compuesto α -haloalquiletilendioxifenilo u otro compuesto α -haloalquilarilo. En otras formas de ejecución, la etapa 3 puede llevarse a cabo empleando compuestos α -haloalquil-heteroarilo, por ejemplo α -haloalquilpiridinas, α -haloalquiltiofenos, α -haloalquilindoles, α -haloalquiletilendioxifenilo. En el caso de los compuestos α -haloalquil-heteroarilo, pueden utilizarse grupos protectores idóneos para impedir la alquilación no deseada de los heteroátomos durante esta etapa.

En ciertas formas de ejecución, la amina heterocíclica f puede ser una piperazina de la fórmula:



(es decir, q y r son en cada caso iguales a 2), por ejemplo el compuesto de la fórmula Ij es de la fórmula Ig mencionada antes, en la que R³ es hidrógeno. Muchas piperazinas sustituidas de este tipo, incluidas la N-metil-piperazina y la 3,5-dimetilpiperazina, son productos comerciales o pueden obtenerse por métodos ya conocidos y pueden utilizarse en el procedimiento del esquema A.

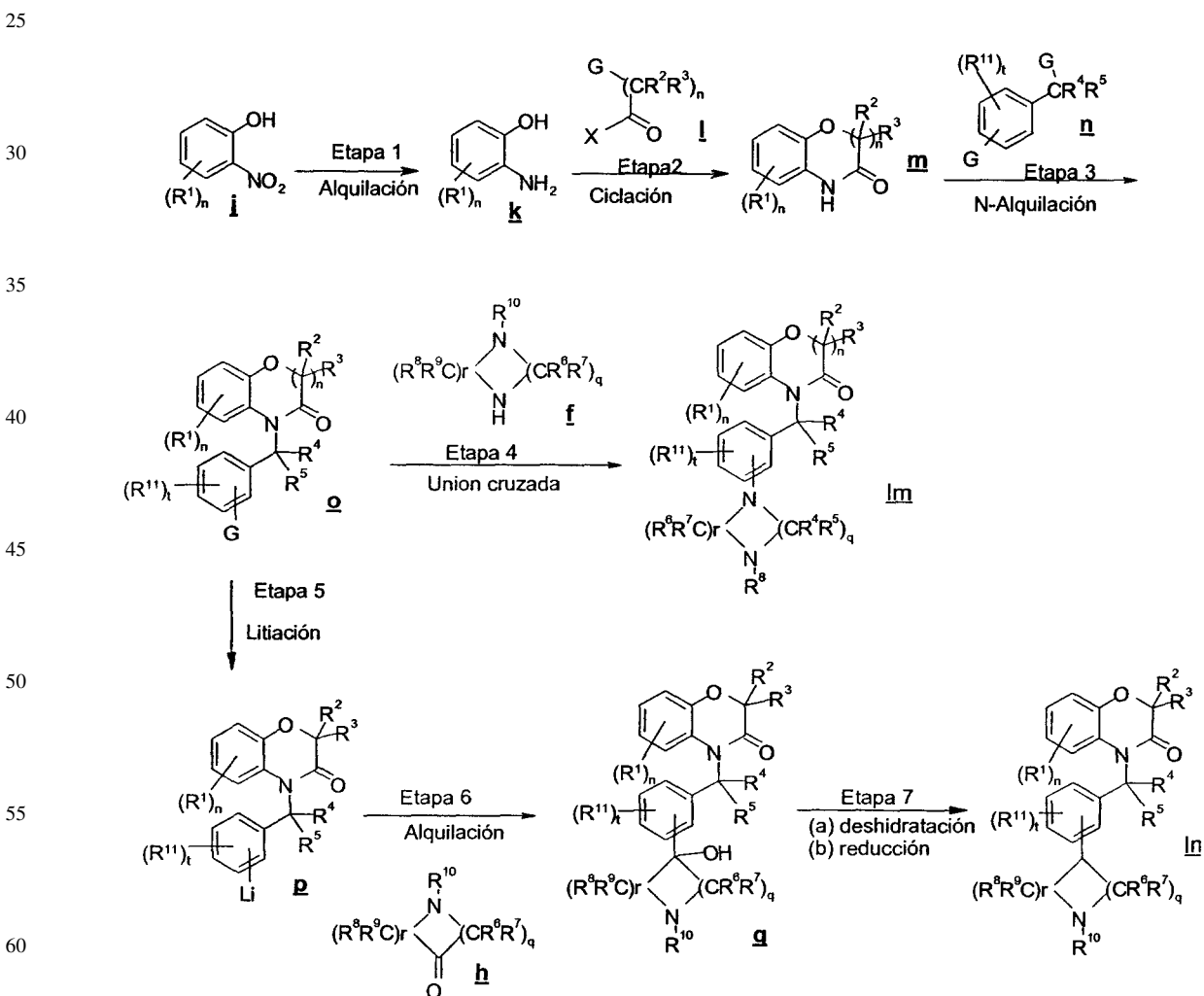
En otras formas de ejecución de la invención se omite la etapa 4 y en su lugar se realizan las etapas 5-7. En la etapa 5, se lita la quinolinona N-alquilada e obtenida en la etapa 3 por tratamiento con un reactivo alquil-litio, de este modo se obtiene la quinolinona litiada g.

5 Seguidamente, en la etapa 6 puede efectuarse una alquilación por reacción de la quinolinona litiada f con una heterociclicetona h para operar la formación del compuesto i. La heterociclicetona h puede incluir, por ejemplo, una piperidinona eventualmente sustituida o una pirrolidinona eventualmente sustituida, ambas son productos comerciales o pueden obtenerse por técnicas ya conocidas. Cuando R¹⁰ es hidrógeno puede utilizarse un grupo protector BOC, alilo o similar para proteger el heteroátomo de nitrógeno de la cetona h.

10 El compuesto i puede deshidratarse a su vez en la etapa 7 y someterse seguidamente a reducción para obtener el derivado de quinolinona Ik. En ciertas formas de ejecución puede ocurrir la deshidratación del compuesto i de modo espontáneo. El derivado de quinolinona Ik constituye una forma de ejecución específica de los compuestos de la fórmula I en la que X es -CH₂-, Y es -(CR²R³)_n- en la que n es 1 y R³ es hidrógeno, p es 1, A es fenileno eventualmente sustituido y E es CH.

En el siguiente esquema B se ilustra otro procedimiento de síntesis que puede aplicarse para obtener compuestos de la invención, en los que G es un grupo saliente que puede ser igual o distinto según la aparición y m, n, q, r, t, R¹, R², R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ tienen los significados definidos anteriormente.

Esquema B



Se conocen muchas vías de síntesis que llevan a las benzoxazinonas y pueden aplicarse para la obtención de los compuestos deseados de las formas de ejecución de la fórmula I en la que X es O, y la síntesis representada en las etapas 1 y 2 se presenta únicamente a título ejemplar.

ES 2 305 742 T3

En la etapa 1 del esquema B, se reduce un orto-nitrofenol j a anilina o a aminofenol k. Esta reducción puede realizarse en condiciones acuosas relativamente suaves, empleando ditionito sódico u otro reductor similar.

A continuación se lleva a cabo una ciclación en la etapa 2 para obtener un compuesto benzoxazinona m a partir del aminofenol j generado en la etapa 1. Cuando n es 1, por ejemplo, la benzoxazinona m es la 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, y cuando n es 2, el compuesto m es la 2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4(5H)-ona. La ciclación puede lograrse por reacción del aminofenol j con un haluro de un 2-halo-ácido l (G es halo), por ejemplo el cloruro de cloroacetilo (para obtener n = 1 y R³, R⁴ son hidrógeno), el cloruro de 2-cloropropionilo (que proporciona n = 1, R³ es metilo y R⁴ es hidrógeno), el cloruro de 3-cloropropionilo (que proporciona n = 2 y R³, R⁴ son hidrógeno), el cloruro de 2-cloroisobutirilo (que proporciona n = 1, R³ es isopropilo y R⁴ es hidrógeno), el cloruro de 2-cloro-2-metilpropionilo (que proporciona n = 1 y R³ y R⁴ son metilo), etcétera. La formación de benzoxazinonas por este método puede efectuarse en condiciones polares relativamente suaves, en presencia de una base débil, según han descrito Combs y col., *J. Med. Chem.* 33, 380-386, 1990. La ciclación puede conseguirse también por reacción de k con un 2-hidroxiéster en condiciones de reacción de Mitsunobu, descritas por Van Hess y col. en el documento WO 01/14330. Para la síntesis de benzoxazinonas sustituidas véase también *Heterocycles* 1983, vol. 20(8), pp. 1481-1485.

En la etapa 3 se efectúa la N-alquilación del compuesto benzoxazinona m por tratamiento de dicho compuesto m con una base fuerte en condiciones apróticas polares secas y por reacción con un compuesto de α -haloalquil-arilo n para obtener la N-arilalquil-benzoxazinona o. El compuesto haloalquil-arilo n puede ser, por ejemplo, un haluro de bencilo, un 3-halo-3-fenilpropano, un haluro de α -metilbencilo u otros haluros de α -haloalquilfenilo según sea la configuración deseada para los sustituyentes R⁴ y R⁵.

La alquilación de la etapa 3 puede llevarse también a cabo empleando compuestos de α -haloalquil-naftilo, compuestos de α -haloalquilbifenilo u otros compuestos de α -haloalquilarilo. En otras formas de ejecución, la etapa 3 puede llevarse a cabo empleando compuestos de α -haloalquil-heteroarilo, por ejemplo α -haloalquilpiridinas, α -haloalquilthiofenos, α -haloalquilmetilendioxifenilo, α -haloalquiletilendioxifenilo, etcétera. En el caso de los compuestos α -haloalquil-heteroarilo pueden emplearse grupos protectores idóneos para evitar la alquilación no deseada del heteroátomo de nitrógeno en el curso de la etapa.

A continuación se lleva a cabo una reacción de aminación por unión cruzada en la etapa 4 en la que el compuesto de N-arilalquil-benzoxazinona o se hace reaccionar con un heterociclo nitrogenado f en presencia de un catalizador de paladio para sustituir el grupo saliente G con un grupo heterociclilo y obtener el compuesto heterociclilo-N-arilalquil-benzoxazinona Im. En muchas formas de ejecución, q y r son 2, de modo que el compuesto heterocíclico f es una piperazina que se ha descrito antes, en el ejemplo A. Cuando R¹⁰ es hidrógeno, entonces puede utilizarse un grupo protector BOC u otro similar eliminable para proteger el nitrógeno expuesto de la amina heterocíclica f.

El compuesto heterociclilo-N-arilalquil-benzoxazinona Im es un compuesto de la fórmula I en la que X es O, Y es -(CR²R³)_n-, p es 1, q y r son 2, A es fenileno eventualmente sustituido y E es N. Al igual que en el caso del esquema A son posibles muchas variantes del procedimiento anterior, que pueden aplicarse para obtener otros compuestos de la fórmula I con arreglo a esta invención.

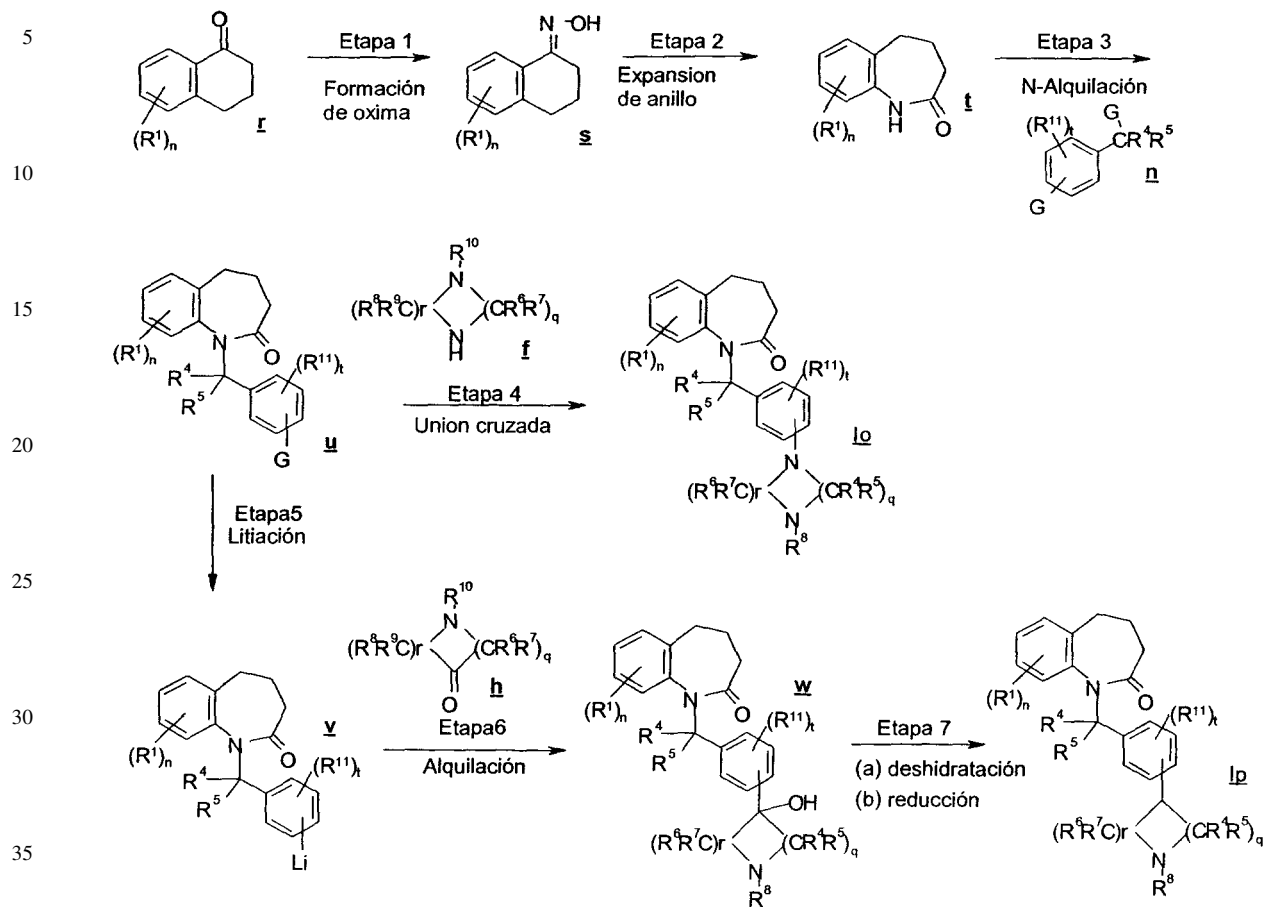
En otras formas de ejecución de la invención puede omitirse la etapa 4 del esquema B y en su lugar realizar las etapas 5-7 del modo descrito con ocasión del anterior esquema A. De este modo, en la etapa 5 se litia la benzoxazinona N-alquilada o de la etapa 3 por tratamiento con un reactivo de alquil-litio, según se describe en el anterior esquema A, para obtener la benzoxazinona litiada p. Después puede realizarse una alquilación en la etapa 6 por reacción de la benzoxazinona litiada p con una heterociclilo-cetona h obteniéndose el compuesto q. La heterociclilo-cetona h puede ser una piperidinona eventualmente sustituida o una pirrolidinona eventualmente sustituida, tal como se ha mencionado antes, pudiendo emplearse grupos protectores idóneos para el heteroátomo de nitrógeno cuando R¹⁰ es hidrógeno. El compuesto q puede deshidratarse a su vez en la etapa 7 y después someterse eventualmente a una reducción para obtener la benzoxazinona (es decir, un derivado de quinolinona) In.

El compuesto In es un compuesto de la fórmula I en la que X es O, Y es -(CR²R³)_n-, p es 1, q y r son 2, A es fenileno eventualmente sustituido y E es C. Conviene insistir en que se pueden aplicar variantes del procedimiento anterior para obtener otros compuestos de la fórmula I. Estas variantes resultan obvias y familiares a los expertos en la materia y se consideran incluidas dentro del alcance de esta invención.

En otras formas de ejecución de la invención se pueden obtener compuestos específicos de la fórmula I por el procedimiento descrito en el esquema C, en los que G es un grupo saliente y puede ser igual o distinto según la aparición y m, q, r, t, R¹, R², R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ tienen los significados definidos anteriormente.

ES 2 305 742 T3

Esquema C



40 En la etapa 1 del esquema C se convierte la tetralona **r** en la tetralona-oxima **s**. Para lograrlo se trata la tetralona **r** con hidroxilamina en condiciones acuosas por calentamiento.

45 Se somete la oxima **s** de la etapa 1 a un reordenamiento con expansión de anillo en la etapa 2 para obtener la tetrahydrobenzazepinona **t**. El reordenamiento de la etapa 2 puede realizarse por calentamiento de la oxima **s** en presencia de ácido polifosfórico.

50 En la etapa 3 se alquila la tetrahydrobenzazepinona **t** de la etapa 2 por tratamiento con un agente alquilante **n** obteniéndose una tetrahydrobenzazepinona N-alquilada **u**. La alquilación de esta etapa puede efectuarse por tratamiento de la tetrahydrobenzazepinona **t** con un hidruro metálico junto con el agente alquilante **n**, en condiciones apróticas polares. En esta etapa pueden utilizarse varios agentes alquilantes descritos anteriormente, en función de los compuestos particulares de la fórmula I que se quiera obtener.

55 Se efectúa una reacción de aminación por unión cruzada en la etapa 4 tratando la tetrahydrobenzazepinona N-alquilada **u** con una amina heterocíclica **f** en presencia de una base, trialquilfosfina y un catalizador de paladio del modo descrito en los anteriores esquemas A y B, para obtener la tetrahydrobenzazepinona **Io**. Tal como se ha dicho antes, en esta etapa pueden utilizarse diversas aminas heterocíclicas para obtener diversos compuestos de la fórmula I con arreglo a la invención.

60 La tetrahydrobenzazepinona **Io** es un compuesto de la fórmula I según la invención en la que X es $-CH_2-$, Y es $-(CH_2)_2-$, p es 1, A es fenilo eventualmente sustituido y E es N.

65 Si se omite la etapa 4 y en su lugar se realizan las etapas 5-7, entonces pueden obtenerse otros compuestos de la invención. De modo similar al descrito en los anteriores esquemas A y B se litia en la etapa 5 la tetrahydrobenzazepinona N-alquilada **u** por tratamiento con un reactivo de alquil-litio obteniéndose la tetrahydrobenzazepinona litiada **v**. Después, en la etapa 6, puede realizarse la alquilación por reacción de la tetrahydrobenzazepinona litiada **v** con una heterociclil-cetona **h** obteniéndose el compuesto **w**, que a su vez puede deshidratarse en la etapa 7 y seguidamente someterse en condiciones óptimas a una reducción para obtener la tetrahydrobenzazepinona **Ip**.

ES 2 305 742 T3

El compuesto Ip es un compuesto de la fórmula I en la que X es $-\text{CH}_2-$, Y es $-(\text{CH}_2)_n-$, n es 2, R² y R³ son hidrógeno, p es 1, A es fenilo eventualmente sustituido y E es C. Cabe señalar de nuevo que existen muchas variantes del procedimiento anterior que permiten obtener otros compuestos de la fórmula I, extremo que los expertos en la materia comprenderán fácilmente.

5

En la siguiente sección de ejemplos se ofrecen detalles más específicos de la obtención de compuestos de la fórmula I.

Los compuestos de la invención tienen afinidad selectiva con el receptor 5-HT₆ y como tales se espera que sean útiles para el tratamiento de ciertos trastornos del sistema nervioso central (SNC), por ejemplo Parkinson, la enfermedad de Huntington, la ansiedad, la depresión, las manías depresivas, las psicosis, la epilepsia, los trastornos obsesivo-compulsivos, la migraña, la enfermedad de Alzheimer (ampliación de la memoria cognitiva), los trastornos de sueño, los trastornos de alimentación, por ejemplo anorexia y bulimia, los ataques de pánico, los trastornos de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), el trastorno por déficit de atención (ADD), abstinencia del uso de drogas o fármacos, por ejemplo cocaína, alcohol, nicotina y benzodiazepinas, la esquizofrenia y también los trastornos asociados con traumas de columna vertebral y/o lesiones craneales, por ejemplo la hidrocefalia. Se espera además que dichos compuestos sean útiles para el tratamiento de ciertos trastornos del tracto gastrointestinal (GI), por ejemplo el trastorno intestinal funcional.

La farmacología de los compuestos de esta invención se determina por procedimientos reconocidos de la técnica. En el ejemplo 4 se describen las técnicas “*in vitro*” para determinar las afinidades de los compuestos de ensayo sobre el receptor 5-HT₆ mediante ensayos de fijación de radioligando y ensayos funcionales.

La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la presente invención o un isómero individual, una mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismo, junto con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y eventualmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

En general, los compuestos de la presente invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de los modos de administración aceptables para los agentes destinados a finalidades similares. Los intervalos idóneos de dosificación se sitúan por ejemplo en 1-500 mg al día, con preferencia 1-100 mg al día y con preferencia especial 1-30 mg al día, en función de muchos factores, por ejemplo la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la vía y la forma de administración, la indicación a la que va dirigida la administración y las preferencias y la experiencia del facultativo que atiende al paciente. Una persona experta en tratar estas enfermedades será capaz, sin necesidad de experimentar de modo innecesario y en base a sus conocimientos personales y a la descripción de esta solicitud, de evaluar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad determinada.

En general, los compuestos de la presente invención se administrarán en forma de formulaciones farmacéuticas que los contienen y son idóneas para la administración oral (incluida la bucal y la sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluida la intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma idónea para la administración por inhalación o insuflación. El modo preferido de administración es en general el oral utilizando un régimen conveniente de dosis diarias que puede ajustar con arreglo a la gravedad de la dolencia.

45

Un compuesto o compuestos de la presente invención, junto con uno o más adyuvantes, excipientes o diluyentes convencionales, puede incorporar a la forma de las composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosis unitarias pueden contener ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas unitarias de dosificación pueden contener cualquier cantidad eficaz idónea del principio activo, acorde con el intervalo de dosificación diaria deseado que se vaya a aplicar. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones para la liberación persistente o líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para uso rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Las formulaciones que contienen un (1) miligramo de principio activo o, con mayor amplitud, de 0,01 a cien (100) miligramos por tableta, son por lo tanto formas de dosificación unitaria representativas e idóneas.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una gran variedad de formas de dosificación para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden contener un compuesto o compuestos de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en calidad de principio activo. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones sólidas incluyen los polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos (oblas huecas), supositorios y gránulos dispersables. Un excipiente sólido puede contener además una o más sustancias que actúen además como diluyentes, aromas, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material de encapsulado. En los polvos, el excipiente es en general un sólido finamente dividido, mezclado con el principio activo finamente dividido. En las tabletas, el principio activo se mezcla por lo general con el excipiente que tiene una capacidad aglutinante suficiente en proporciones idóneas y se compacta para adquirir la forma y tamaño deseados. Los polvos y las tabletas contienen con preferencia del uno (1) al setenta (70) por ciento de principio activo. Los excipientes idóneos incluyen

65

ES 2 305 742 T3

pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, etcétera. El término “preparación” designa la formulación del compuesto activo junto con el material de encapsulado en calidad de excipiente, dando lugar a una cápsula en la que el principio activo, con o sin excipiente, está envuelto por el excipiente, que está asociado con él. De igual manera se incluyen los sellos (obleas huecas) y las pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sellos (obleas huecas) y pastillas pueden tener formas sólidas idóneas para la administración oral.

Otras formas idóneas para la administración oral incluyen preparaciones en forma líquida, incluyendo las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse en preparaciones de forma líquida inmediatamente antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbita o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, estabilizantes y espesantes idóneos. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, por ejemplo gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión ya conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones y, además del componente activo, pueden contener colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (p.ej. por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en formas de dosificación unitarias en ampollas, jeringuillas pre-ensadas, recipientes de infusión de pequeño volumen o recipientes multidosis, que contienen además un conservante. Las composiciones pueden adoptar también la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de excipientes aceitosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites vegetales (p.ej. aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (p. ej. oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación, por ejemplo agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede presentarse en forma pulverulenta, obtenida por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de la solución para la reconstitución antes del uso en un vehículo idóneo, p.ej. agua estéril, libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de emplastro (parche) transdérmico. Los ungüentos y las cremas pueden formularse por ejemplo con una base acuosa o aceitosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes idóneos. Las lociones pueden formularse sobre una base acuosa o aceitosa y llevarán en general uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes. Las formulaciones idóneas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas en forma de rombos que contienen un principio activo en una base aromatizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y las lociones bucales que contiene el principio activo en un excipiente líquido idóneo.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y después se dispersa en ella de modo homogéneo el principio activo, por ejemplo, por agitación. A continuación se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes del volumen adecuado, se deja enfriar y solidificar.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Se conocen como adecuados en la técnica los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que, además del principio activo, contienen excipientes idóneos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, una pipeta o un nebulizador. Las formulaciones pueden suministrar en forma de dosis individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, el uso puede efectuarse por parte del mismo paciente que se administra un volumen predeterminado adecuado de la solución o suspensión. En el caso del nebulizador, el uso puede realizarse por ejemplo mediante una bomba pulverizadora calibrada que atomice una cantidad fija.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de tipo aerosol, en especial para el tracto respiratorio, incluida la administración intranasal. En general, el compuesto deberá tener un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Semejante tamaño de partícula puede obtenerse por medios ya conocidos de la técnica, por ejemplo por micronización. Se suministra el principio activo en un envase presurizado que contiene un propelente idóneo, por ejemplo un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo, el diclorodifluorometano, el triclorofluorometano o el diclorotetrafluorometano o dióxido de carbono u otro gas apropiado. De modo conveniente, el aerosol puede contener además un tensioactivo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula calibrada. Como alternativa, los principios activos pueden suministrarse en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla pulverulenta que contiene el compuesto en una base polvo idónea, por ejemplo lactosa, almidón, derivados de almidón, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP).

El excipiente pulverulento formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos p.ej. de gelatina o en envases tipo blíster, a partir de los que puede administrarse el polvo mediante un inhalador.

5 Si se desea, las formulaciones pueden fabricarse con un recubrimiento entérico, adaptado a la liberación continuada o controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de entrega de fármaco transdérmicos o subcutáneos. Estos sistemas de entrega son ventajosos en el caso de que sea necesaria una entrega continuada y cuando es crucial la sumisión o cumplimiento de un régimen de tratamiento por parte del paciente. Los compuestos de sistemas de entrega transdérmicos se incorporan a menudo a un soporte sólido, adhesivo sobre la piel. El compuesto de interés puede combinarse además con un mejorador de penetración, p.ej. la azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de entrega con liberación continuada se insertan de modo subcutáneo en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos llevan encapsulado el compuesto en una membrana lípida soluble, p.ej. caucho de silicona o un polímero biodegradable, p.ej. ácido poliláctico.

15 Las preparaciones farmacéuticas se presentan con preferencia en formas de dosificación unitaria. En dichas formas se subdivide la preparación en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del principio activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de la preparación, por ejemplo tabletas envasadas, cápsulas y polvos en viales o ampollas. La forma de dosificación unitaria puede ser también una cápsula, una tableta, un sello (oblea hueca) o incluso una pastilla, o bien puede ser un número apropiado de cualquiera de ellas en forma envasada.

20 Otros excipientes farmacéuticamente idóneos y sus formulaciones se describen en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995*, coordinado por E. W. Martin, editorial Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. En los ejemplos que siguen se describen formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención.

Ejemplos

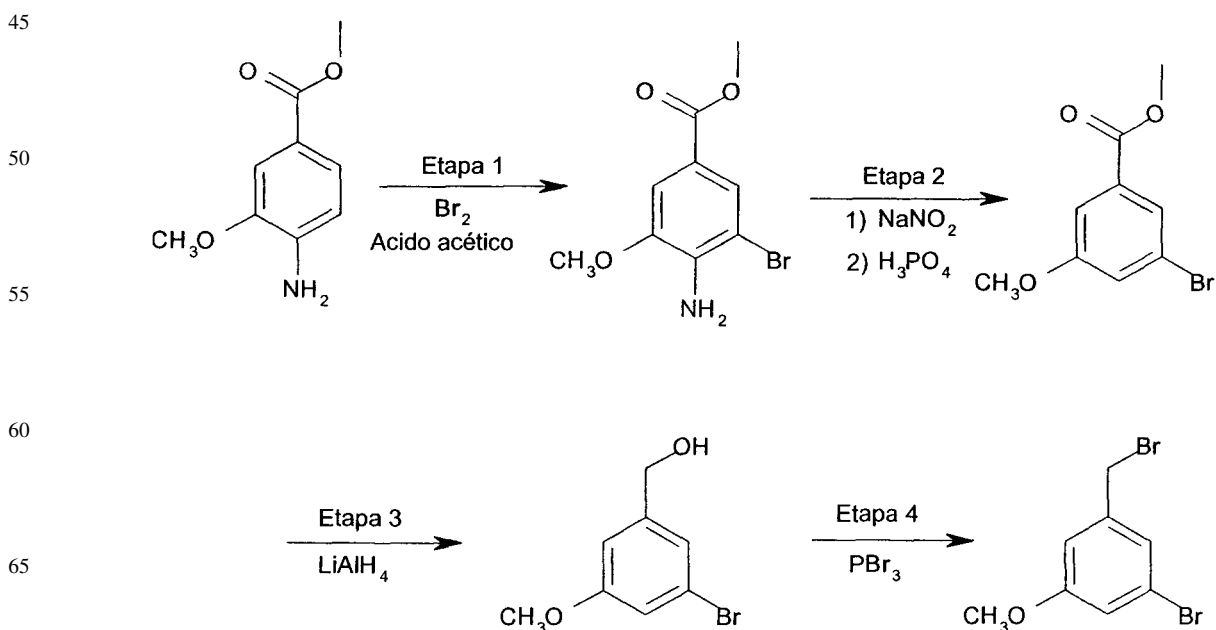
30 Las preparaciones y ejemplos que siguen se presentan para permitir a los expertos en la material una mejor comprensión y práctica de la presente invención. Estos son ilustrativos y representativas del invento.

35 Obtención 1

Bromuro de 3-bromo-5-metoxi-bencilo

40 Los procedimientos de síntesis de esta obtención se llevan a cabo con arreglo al método descrito en el esquema D.

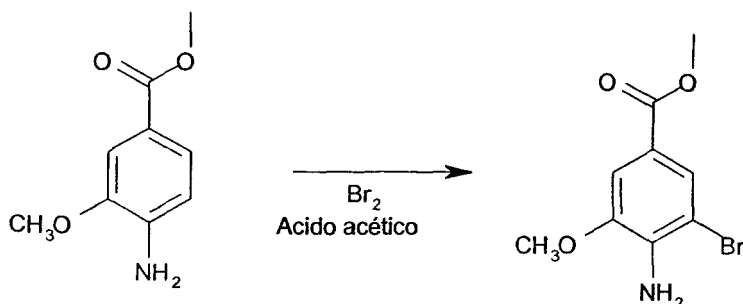
Esquema D



ES 2 305 742 T3

Etapa 1

3-Bromo-5-metoxi-4-aminobenzoato de metilo

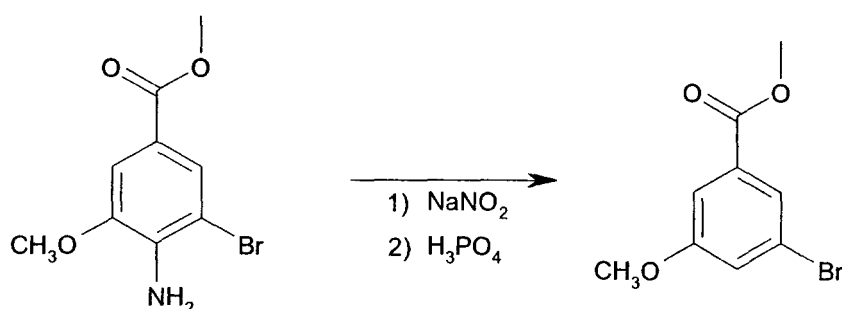


20

Se disuelven 10,5 gramos (55 mmoles) de 3-metoxi-4-aminobenzoato de metilo en 80 ml de metanol y se añaden por goteo a temperatura ambiente 3,0 ml de bromo (55 mmoles) en 20 ml de ácido acético. Se agita la solución a temperatura ambiente durante tres horas y se evaporan los disolventes a presión reducida. Se trata el residuo con una solución de bicarbonato sódico, se filtra el producto y se seca con aire, obteniéndose 16,5 gramos 3-bromo-5-metoxi-4-aminobenzoato de metilo.

Etapa 2

3-Bromo-5-metoxibenzoato de metilo



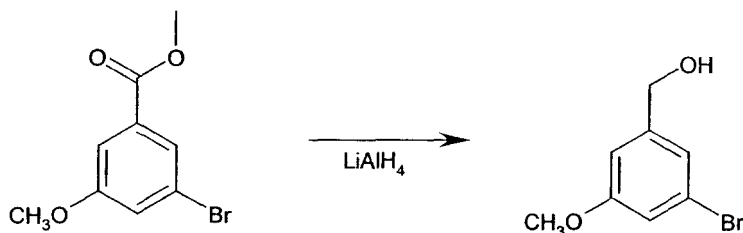
40

45

En un matraz de fondo redondo y 500 ml de capacidad, dotado de agitador de entrada superior, se cargan 16,5 gramos (55 mmoles) de 3-bromo-5-metoxi-4-aminobenzoato de metilo en 80 ml de etanol, 15 ml de ácido sulfúrico y 20 ml de ácido acético. Se enfría la solución en un baño de hielo y se le añaden por goteo 6,6 g (95 mmoles) de nitrito sódico en 30 ml de agua, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se agita durante 25 minutos más, se añaden 100 ml de ácido hipofosfórico del 50% y se agita la mezcla fría durante 2 horas. Se diluye la mezcla reaccionante con 500 ml de agua, se extrae con éter y se concentra por evaporación a presión reducida, obteniéndose 13,5 gramos de 3-bromo-5-metoxibenzoato de metilo en forma de aceite rojizo.

Etapa 3

Alcohol 3-bromo-5-metoxi-bencílico



65

Se disuelven 13,5 gramos (55 mmoles) de 3-bromo-5-metoxibenzoato de metilo en éter y se enfrían en un baño de hielo. Se añaden por goteo 33 ml una solución 1M de hidruro de litio y aluminio. Después se interrumpe la reacción con cautela añadiendo sulfato sódico decahidratado, a continuación agua y se separa el residuo sólido por filtración. Se separa el éter y se evapora a presión reducida, obteniéndose 11 g del alcohol 3-bromo-5-metoxi-bencílico en forma de sólido blanco.

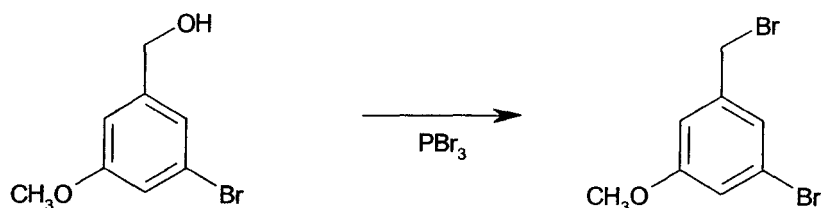
ES 2 305 742 T3

Etapa 4

Bromuro de 3-bromo-5-metoxi-bencilo

5

10



15

Se disuelven 11 gramos (51 mmoles) de alcohol 3-bromo-5-metoxi-bencilo en 100 ml de cloruro de metileno y se enfría en un baño de hielo. A esta solución se le añaden por goteo a temperatura ambiente 2,0 ml (20 mmoles) de tribromuro de fósforo y se mantiene la mezcla en agitación durante 10 minutos. Después se añade una solución saturada de bicarbonato sódico, se extrae la mezcla con éter y se lava con una solución de bicarbonato sódico. Se evapora el éter, obteniéndose 12 gramos de bromuro de 3-bromo-5-metoxi-bencilo en forma de sólido blanco.

20

Aplicando el procedimiento del ejemplo 1 y empleando benzoatos de metilo debidamente sustituidos se obtienen también los siguientes compuestos bromuro de bencilo representativos:

bromuro de 3-bromo-5-hidroxi-bencilo;

25

bromuro de 3-bromo-5-etoxi-bencilo;

bromuro de 3-bromo-5-trifluormetil-bencilo;

bromuro de 3-bromo-5-metil-bencilo;

30

bromuro de 3-bromo-4-metoxi-bencilo;

bromuro de 3-bromo-5-ciclopentiloxi-bencilo;

bromuro de 3-bromo-2-cloro-bencilo; y

35

7-bromo-5-bromometil-12,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina.

Ejemplo 1

40

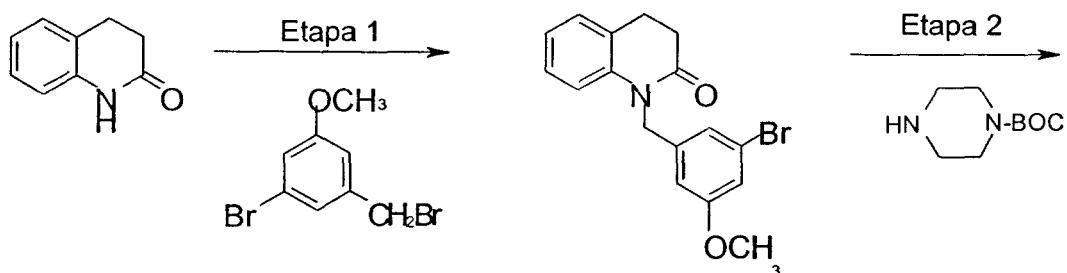
1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Los procedimientos de síntesis descritos en este ejemplo se llevan a cabo con arreglo al esquema E.

45

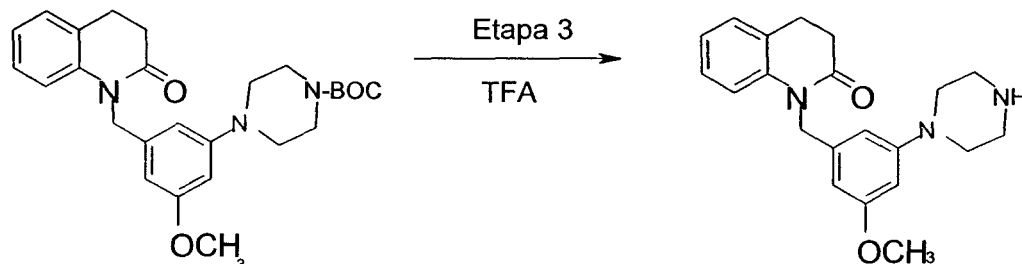
Esquema E

50



55

60

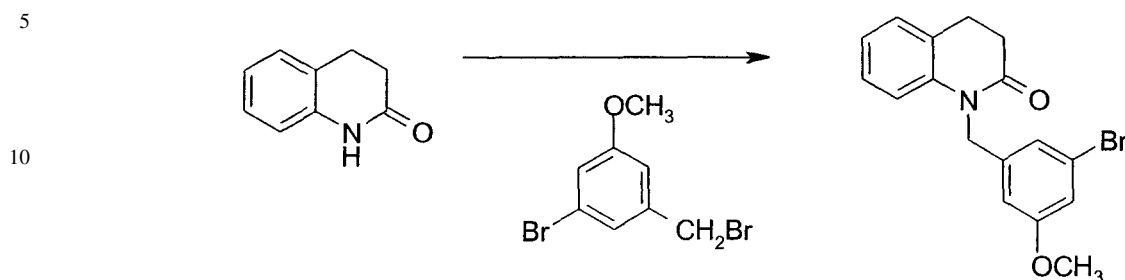


65

ES 2 305 742 T3

Etapa 1

4-(3-Bromo-5-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



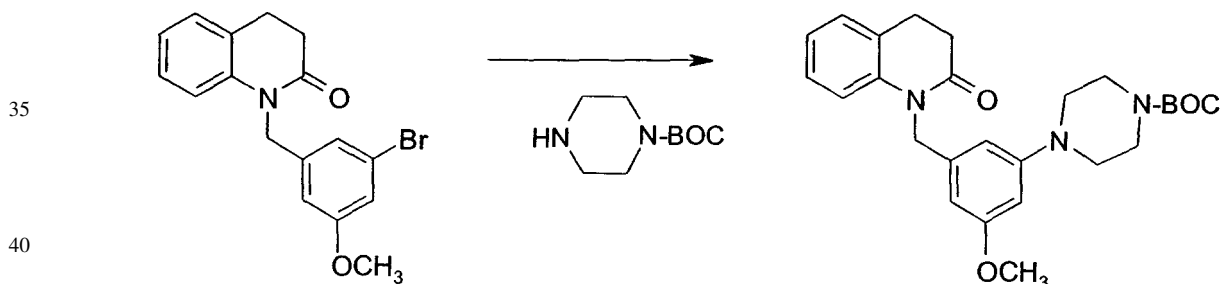
20

25

Se adquiere la 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona de la empresa Aldrich Chemical Co. (Cat. No. 41,593-6) y se utiliza en esta etapa sin purificación. Se disuelven 0,45 gramos de 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (3,0 mmoles) en 15 ml de dimetilformamida y se enfrían en baño de hielo. A esta solución se le añaden por goteo 0,2 gramos (4,5 mmoles) de hidruro sódico (al 60% en peso en aceite) y después de 5 minutos se añaden de una vez 0,84 gramos de bromuro de 3-bromo-5-metoxi-bencilo (3 mmol). Se agita la mezcla a la temperatura de un baño de hielo durante 1 hora y después se interrumpe la reacción añadiendo ácido clorhídrico del 1%. Se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo, que se evapora después a presión reducida, obteniéndose un aceite que se cromatografía a presión media empleando como eluyente una mezcla de acetato de etilo al 10% en hexano, de este modo se obtienen 0,8 gramos de 4-(3-bromo-5-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona sólida

Etapa 2

1-(3-Metoxi-5-(4-Boc-piperazin-1-il)-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



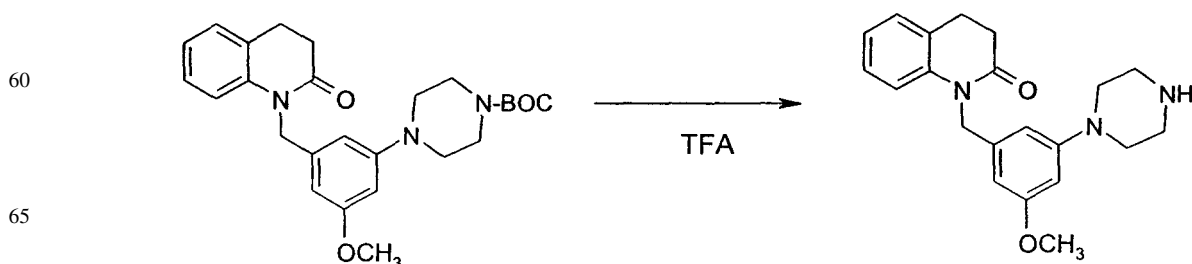
45

50

Se añaden 0,8 gramos (2,2 mmoles) de 4-(3-bromo-5-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona junto con 0,44 gramos de 1-Boc-piperazina, 0,025 gramos (0,11 mmoles) de acetato de paladio (II), 0,023 gramos (0,011 mmoles) de tri-t-butyl-fosfina y 0,23 gramos de t-butóxido sódico a 20 ml de xilenos. Se calienta la solución a 110(C en atmósfera de argón durante 4 horas. Se filtra la mezcla oscura resultante a través de Celite, se evapora el disolvente y se cromatografía el residuo a media presión empleando como eluyente una mezcla de acetato de etilo al 20% en hexano, de este modo se obtienen 0,4 gramos de 1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona en forma de sólido blanco.

Etapa 3

1-(3-Metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



ES 2 305 742 T3

Se elimina el grupo protector Boc de la 1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona por calentamiento de 0,4 gramos del producto de la etapa 2 con 5 ml de ácido trifluoracético. Se evapora el exceso de ácido trifluoracético a presión reducida y se cristaliza la sal trifluoracetato en acetato de etilo/éter de dietilo, obteniéndose 0,35 gramos de 1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, M+H = 352.

Aplicando el procedimiento anterior, pero sustituyendo el bromuro de 3-bromo-5-metoxi-bencilo en la etapa 1 por los bromuros de bencilo apropiados, obtenidos con arreglo a la obtención 1, se obtienen los compuestos siguientes:

1-(3-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-ciclopentiloxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-hidroxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-etoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(7-piperazin-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-piperazin-1-il-5-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(2-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-metil-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(2-metoxi-3-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona; y

1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-1H-quinolin-2-ona.

Aplicando el procedimiento anterior, pero sustituyendo la piperazina en la etapa 2 por la 1-metilpiperazina, se obtiene la 1-[3-metoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il)-bencil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

Aplicando el procedimiento anterior, pero sustituyendo la 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona en la etapa 1 por la 5-cloro-3,4-dihidroquinolin-1-ona obtenida con arreglo al método descrito en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2000), vol. 10(14), pp. 1559-1562, y empleando el bromuro de 3-bromo-2-cloro-bencilo en la etapa 1, se obtiene el compuesto 6-cloro-1-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

Aplicando el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo la 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona en la etapa 1 por la 8-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1-ona obtenida con arreglo al método publicado en el *Journal of Organic Chemistry* (1990), vol. 55(2), pp. 560-564, se obtiene el compuesto 8-metoxi-1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

Aplicando también el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo el bromuro de 3-bromo-5-metoxi-bencilo por el 5-bromo-3-bromometil-1H-indol y por la 4-bromo-6-bromometil-2-cloro-pirimidina, se obtienen los compuestos 1-(5-piperazin-1-il-1H-indol-3-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona y 1-(2-cloro-6-piperazin-1-il-pirimidin-4-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, respectivamente.

Aplicando el procedimiento anterior, pero sustituyendo la piperazina en la etapa 2 por una piperazina debidamente sustituida, se obtienen los compuestos siguientes:

1-(3-metoxi-5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-bencil)-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-{4-[2-(4-fluorfenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-metoxibencil)-1H-quinolin-2-ona;

1-{3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-piperazin-1-il]-5-metoxibencil}-1H-quinolin-2-ona;

1-[3-metoxi-5-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-bencil]-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-{4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-metoxi-bencil)-8-metoxi-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-{4-[2-(4-fluor-fenoxi)-etil]-piperazin-1-il}-5-metoxi-bencil)-1H-quinolin-2-ona; y

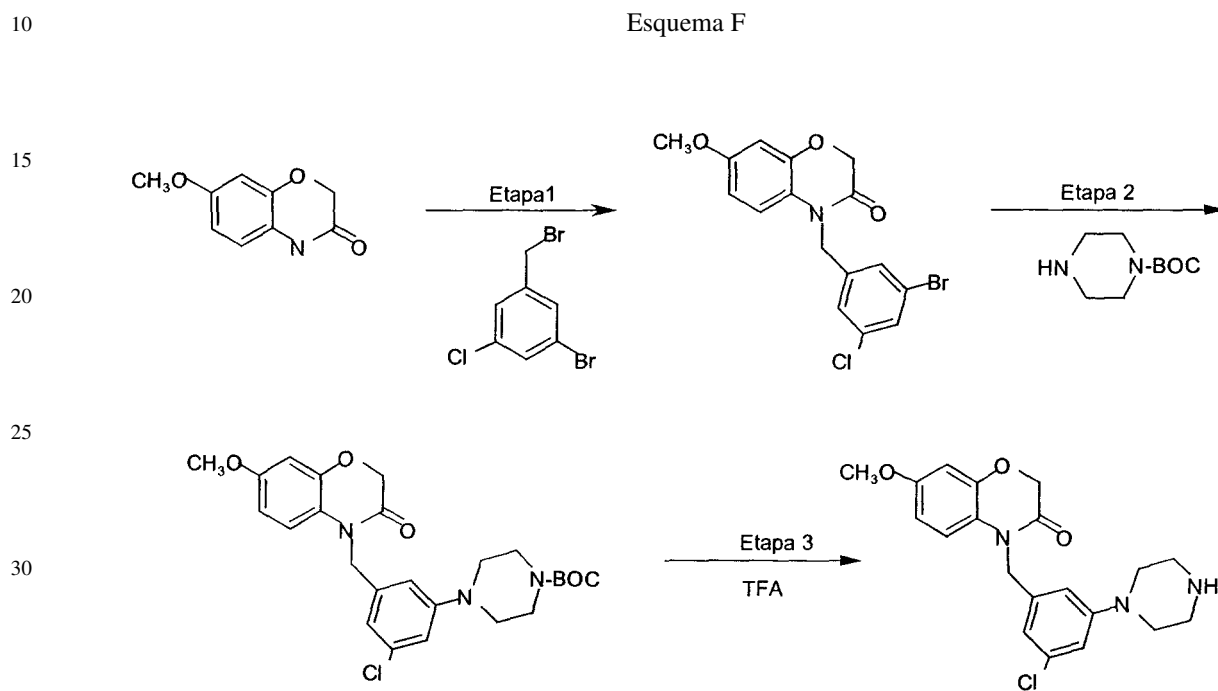
8-metoxi-1-(3-metoxi-5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-bencil)-1H-quinolin-2-ona.

ES 2 305 742 T3

Ejemplo 2

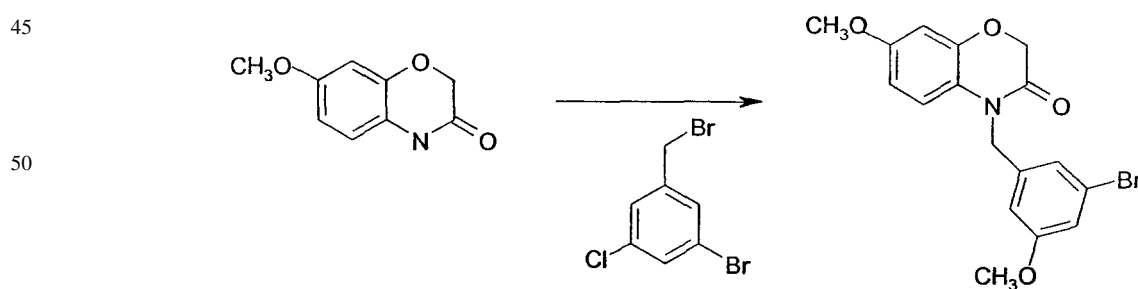
4-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-7-metoxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

5 Los procedimientos de síntesis descritos en este ejemplo se llevan a cabo con arreglo al método descrito en el esquema F. En este ejemplo, la 7-metoxi-1,4-benzoxazin-3-ona empleada en la etapa 1 se obtiene con arreglo al procedimiento bien conocido, descrito en *Heterocycles* (1983), vol. 20(8), pp. 1481-1485.



Etapa 1

4-(3-Bromo-5-metoxi-bencil)-7-metoxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



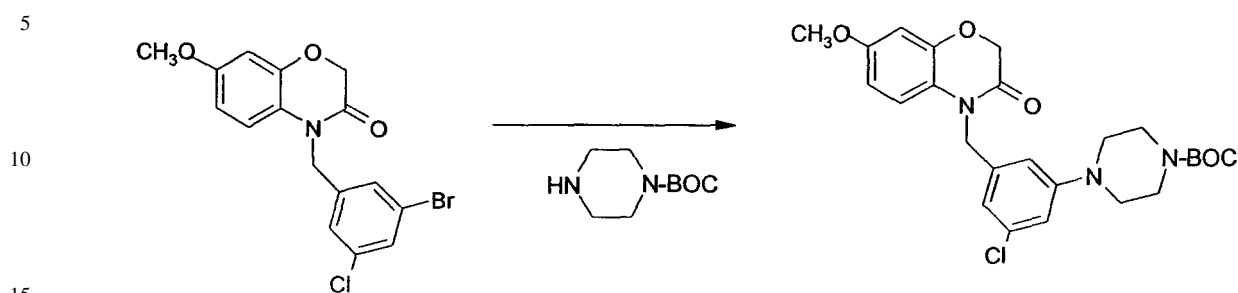
60 Se disuelven 0,5 gramos de 7-metoxi-1,4-benzoxazin-3-ona (2,8 mmoles) en 10 ml de dimetilformamida y se enfrían en un baño de hielo. Se añaden 0,17 gramos (3,5 mmoles) de hidruro sódico (al 60% en peso en aceite) y después de 5 minutos se añaden de una vez 0,8 gramos (2,9 mmoles) de bromuro de 3-bromo-5-cloro-bencilo. Se agita la mezcla a la temperatura de un baño de hielo durante 1 hora y después se interrumpe la reacción añadiendo ácido clorhídrico del 1%. Se extrae el producto con acetato de etilo y se concentra a presión reducida, obteniéndose un aceite que se cromatografía a media presión empleando como eluyente una mezcla de acetato de etilo al 10% en hexanos, de este modo se obtienen 0,9 gramos de 4-(3-bromo-5-cloro-bencil)-7-metoxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona en forma de sólido blanco.

65

ES 2 305 742 T3

Etapa 2

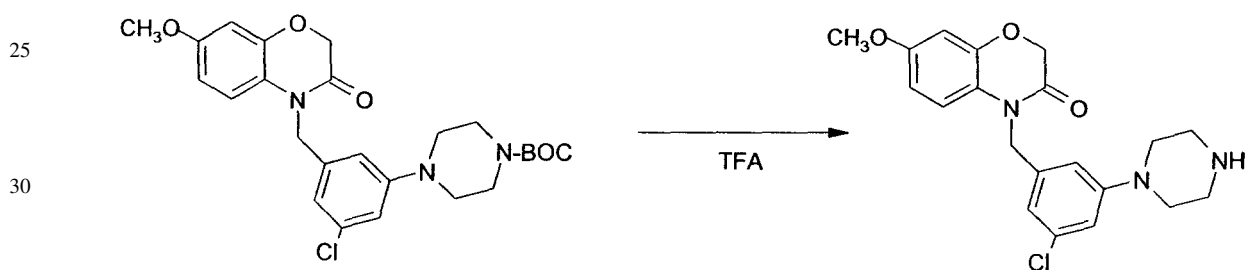
4-[3-Cloro-5-(4-Boc-piperazin-1-il)-bencil]-7-metoxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



Se lleva a cabo la reacción de la 4-(3-bromo-5-metoxi-bencil)-7-metoxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona con la 1-Boc-piperazina aplicando el procedimiento descrito antes, en la etapa 2 del ejemplo 1.

20 Etapa 3

4-(3-Cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-7-metoxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



La desprotección de la 4-[3-cloro-5-(4-Boc-piperazin-1-il)-bencil]-7-metoxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona se lleva a cabo con arreglo al método descrito en la etapa 3 del ejemplo 1, obteniéndose 0,55 gramos de la 4-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-7-metoxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, M+H = 389.

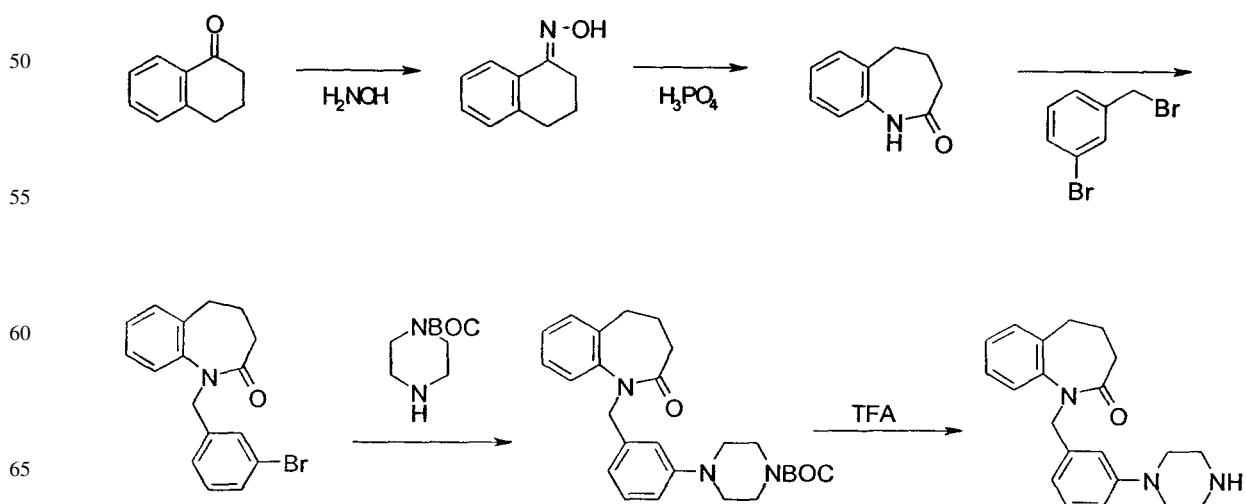
40 Ejemplo 3

1-(3-Piperazin-1-il-bencil)-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona

Los procedimientos de síntesis descritos en este ejemplo se realizan con arreglo al esquema G.

45

Esquema G



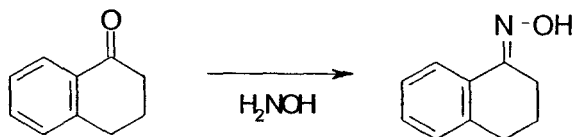
ES 2 305 742 T3

Etapa 1

1-Tetralona-oxima

5

10



15

A una solución de 5 ml (37,5 mmoles) de 1-tetralona en 25 ml de etanol se le añaden 2,7 ml (40 mmoles) de hidroxilamina al 50% en agua. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 h, después se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentra la solución a presión reducida. Se recrystaliza el residuo en tolueno/hexano, obteniéndose la 1-tetralona-oxima (3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona-oxima), 3,86 g, p.f. 101-102°C.

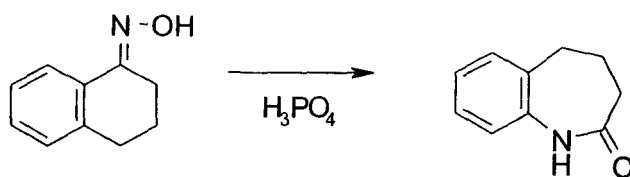
20

Etapa 2

1,3,4,5-Tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona

25

30



35

40

Se calienta a 105°C durante 1 h una mezcla de 1,0 g (6,2 mmoles) de 1-tetralona-oxima y 10 g de ácido polifosfórico. Se vierte la mezcla caliente sobre 100 ml de agua, con agitación. Se ajusta cuidadosamente el pH a 6-7 por adición de bicarbonato sódico sólido y se extrae la mezcla con 60 ml de éter de etilo. Se lava la fase orgánica con 10 ml de una solución saturada de cloruro sódico, se seca (MgSO₄) y se concentra a presión reducida. Se recrystaliza el residuo en éter/hexano, obteniéndose la 1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona, 0,682 g, p.f. 141-142°C.

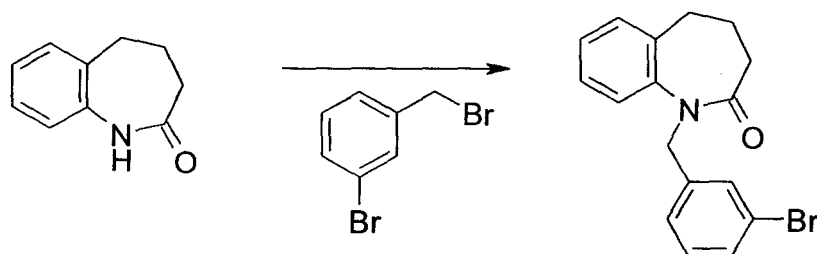
45

Etapa 3

1-(3-Bromo-bencil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona

50

55



60

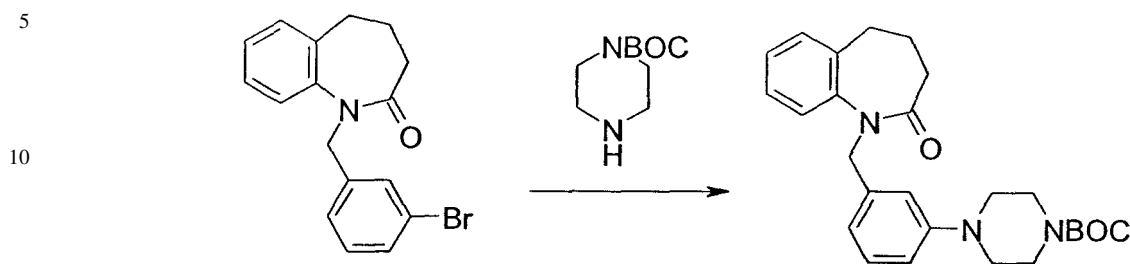
65

A una mezcla agitada de 0,1 g (4 mmoles) de hidruro sódico y 0,75 g (3,0 mmoles) de bromuro de 3-bromobencilo en 5 ml de dimetilformamida se le añaden 0,438 g (2,72 mmoles) de 1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona sólida. Se enfría la mezcla en un baño de agua y se agita a 23°C durante 1 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y se reparte el residuo entre 30 ml de acetato de etilo y 5 ml de agua. Se lava la fase orgánica con 5 ml de agua, 5 ml de una solución saturada de cloruro sódico, se seca (MgSO₄) y se concentra a presión reducida. Se recrystaliza el residuo en hexano, obteniéndose el compuesto epigrafiado, 0,658 g, p.f. 81-82°C

ES 2 305 742 T3

Etapa 4

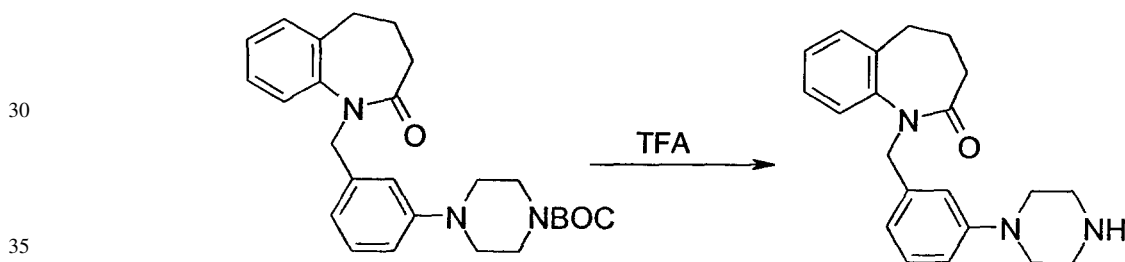
4-[3-(2-Oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-ilmetil)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



20 Se calienta a 105°C durante 1,5 h en atmósfera de N₂ una mezcla de 0,5 g (1,51 mmoles) de 1-(3-bromo-bencil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona, 0,203 g de *tert*-butóxido sódico, 0,04 g (0,16 mmoles) de tri-*tert*-butil-fosfina, 0,04 g (0,16 mmoles) de acetato de paladio (II) y 0,3 g de piperazin-1-il-carboxilato de *tert*-butilo en 5 ml de xileno. Se diluye la mezcla con 5 ml de éter etílico y se filtra a través de un lecho de 10 g de gel de sílice de 230-400 mesh. Se eluye el 4-[3-(2-Oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-ilmetil)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo con una mezcla de acetato de etilo al 20% en hexano, obteniéndose 0,64 g de un jarabe denso. M+H = 436.

Etapa 5

25 1-(3-piperazin-1-il-bencil)-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona



40 Se concentra a presión reducida una solución de 0,6 g (1,38 mmoles) de 4-[3-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-ilmetil)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo en 3 ml de ácido trifluoroacético. Se reparte el residuo entre 10 ml de una solución saturada de carbonato sódico que contiene 1 ml de hidróxido sódico del 5% y 35 ml de acetato de etilo. Se seca la fase orgánica (MgSO₄) y se concentra a presión reducida. Se convierte el residuo en la sal maleato y se recrystaliza en metanol/acetato de etilo, obteniéndose la 1-(3-piperazin-1-il-bencil)-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona en forma de sal maleato, 0,346 g, p.f. 149-150°C.

45 Ejemplo 4

Formulaciones

50 En las tablas que siguen se describen preparaciones farmacéuticas para diversas vías de administración, formuladas del modo indicado. "Principio activo" o "compuesto activo" empleado en las tablas significa uno o varios compuestos de la fórmula I.

Composición para administración oral

55

Ingrediente	% p./p.
principio activo	20,0%
lactosa	79,5%
estearato magnésico	0,5%

65

Se mezclan los ingredientes y se envasan en cápsulas que contienen 100 mg cada una; una cápsula puede equivaler a una dosis diaria.

ES 2 305 742 T3

Composición para administración oral

Ingrediente	% p./p.
principio activo	20,0%
estearato magnésico	0,5%
croscarmelosa sódica	2,0%
lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidona)	1,0%

Se combinan los ingredientes y se granulan empleando un disolvente, por ejemplo metanol. A continuación se seca la formulación y se moldea en forma de tabletas (que contienen 20 mg de compuesto activo) con una máquina adecuada.

Composición para administración oral

Ingrediente	cantidad
principio activo	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro sódico	2,0 g
metil-paraben	0,15 g
propil-paraben	0,05 g
azúcar granulado	25,5 g
sorbita (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
aroma	0,035 ml
colorante	0,5 mg
agua destilada	cant. suf. hasta 100 ml

Se mezclan los ingredientes para obtener una suspensión idónea para la administración oral.

ES 2 305 742 T3

Formulación parenteral

Ingrediente	% p./p.
principio activo	0,25 g
cloruro sódico	cant. suf. para isotónico
agua para inyección	100 ml

Se disuelve el principio activo en una porción del agua para inyección. Se añade seguidamente con agitación una cantidad suficiente de cloruro sódico para convertir la solución en isotónica. Después se ajusta el peso de la solución con el resto de agua para inyección, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se envasa en condiciones estériles.

Formulación de supositorios

Ingrediente	% p./p.
principio activo	1,0%
polietilenglicol 1000	74,5%
polietilenglicol 4000	24,5%

Se funden los ingredientes al mismo tiempo, se mezclan en un baño de vapor y se vierten en moldes, que contienen un peso total de 2,5 g.

Formulación tópica

Ingredientes	gramos
principio activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
aceite mineral	5
vaselina	10
metil-paraben	0,15
propil-paraben	0,05
BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
agua	cant. suf. hasta 100

ES 2 305 742 T3

Se combinan todos los ingredientes, excepto el agua y se calientan a 60°C con agitación. A 60°C se añade una cantidad suficiente de agua, se emulsionan los ingredientes con agitación vigorosa y después se añade una cantidad suficiente de agua para completar los 100 g.

5 *Formulaciones de nebulizador nasal*

Se preparan diversas suspensiones acuosas que contienen del 0,025 al 0,5 por ciento de principio activo en calidad de formulaciones para pulverización nasal. Las formulaciones contienen eventualmente ingredientes inactivos, por ejemplo celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa, etcétera. Puede añadirse ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones para pulverización nasal pueden administrarse mediante una bomba calibrada de nebulización nasal que pulverice por ejemplo de 50 a 100 microlitros de formulación en cada actuación. Un programa típico de dosificación consiste en 2-4 nebulizaciones cada 4-12 horas.

15 Ejemplo 5

Estudios de fijación de radioligando

20 Este ejemplo ilustra los estudios de fijación de radioligando “*in vitro*” del compuesto de la fórmula I.

La actividad de fijación de compuestos de esta invención “*in vitro*” se determina del modo siguiente. Se efectúan determinaciones por duplicado de afinidad de ligando mediante la fijación en competencia de LSD[H³] en membranas celulares derivadas de células HEK293 que expresan de modo estable el receptor recombinante 5-HT₆ humano. Esta línea celular se prepara con arreglo al método descrito por Monsma y col., *Molecular Pharmacology*, vol. 43, pp. 320-327 (1993).

Todas las determinaciones se hacen en un tampón de ensayo que contiene 50 mM Tris-HCl, 10 mM MgSO₄, 0,5 mM EDTA, 1 mM ácido ascórbico, pH 7,4 a 37°C, en un volumen de reacción de 250 microlitros. Se incuban los tubos de ensayo que contienen LSD[H³] (5 nM), ligando competidor, y membrana en un baño de agua en agitación durante 60 min. a 37°C, se filtran a través de placas Packard GF-B (pre-impregnadas con un 0,3% de PEI) empleando un recolector celular Packard de 96 hoyos y se lavan 3 veces en 50 mM Tris-HCl enfriado con hielo. Se determina el LSD[H³] fijado mediante recuento radiactivo por minuto, empleando un aparato Packard TopCount.

35 Se cuantifica el desplazamiento del LSD[H₃] de los sitios de fijación ajustando los datos de concentración-fijación a una ecuación lógica de 4 parámetros:

$$\text{binding} = \text{basal} + \left(\frac{\text{Bmax} - \text{basal}}{1 + 10^{-\text{Hill}(\log[\text{ligand}] - \log \text{IC}_{50})}} \right)$$

45 en la que *Hill* es la pendiente, [ligand] es la concentración de radioligando competidor e IC₅₀ es la concentración de radioligando que provoca una fijación específica semi-máxima de radioligando. El intervalo o ventana de fijación específica es la diferencia entre la Bmax y los parámetros basales.

50 Aplicando los procedimientos de este ejemplo se ensayan los compuestos de la fórmula I y se constata que son antagonistas selectivos de 5-HT₆ como se muestra seguidamente:

55

60

65

ES 2 305 742 T3

	<u>Nombre (Autonom®)</u>	<u>Estructura</u>	<u>Ej</u>	<u>pKi</u> 5-HT6
5 10	4 1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	9,07
15 20	14 8-metoxi-1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona		1	9,49
25 30	25 1-(3-{4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-metoxi-bencil)-8-metoxi-1H-quinolin-2-ona		1	9,06
35 40	27 8-metoxi-1-(3-metoxi-5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-bencil)-1H-quinolin-2-ona		1	8,78

Ejemplo 6

45 *Mejora cognitiva*

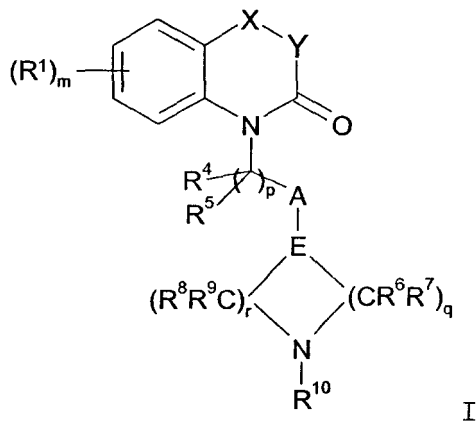
Las propiedades de mejora cognitiva de los compuestos de la invención se ponen a prueba en un modelo cognitivo animal: el modelo del trabajo de reconocimiento de objetos. Se utilizan para ello ratas Wistar macho de 4 meses de edad (Charles River, Holanda). Se preparan los compuestos a diario, se disuelven en solución salina fisiológica y se ensayan en tres dosis. La administración se ejecuta siempre por vía i.p. (volumen inyectado: 1 ml/kg) 60 minutos antes de T1. Pasados 30 minutos de la inyección del compuesto se inyecta el bromhidrato de escopolamina. Se forman dos grupos de ensayo iguales con 24 ratas y se ensayan a cargo de dos personas experimentadoras. El orden de ensayo de las dosis se determina de modo aleatorio. Los ensayos se efectúan empleando un doble protocolo en blanco. Se tratan todas las ratas una vez con cada una de las dosis previstas. El ensayo de reconocimiento de un objeto se realiza con arreglo al método propuesto por Ennaceur, A., Delacour, J., *A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Datos de conducta, Behav. Brain Res.* **31**, 47-59, 1988.

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos (prodrugs) de los mismos,

en la que:

m es un número de 0 a 4;

p es un número de 1 a 3;

q es un número de 1 a 3;

r es un número de 1 a 3;

A es fenileno, pirimidinileno o indolileno, que están opcionalmente sustituidos por los sustituyentes elegidos entre alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-

alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₁₂, hidroxialquilo C₁-C₁₂, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₁₂, amino, acilamino, mono-alquilamino C₁-C₁₂, di-alquilamino C₁-C₁₂, haloalquilo

C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, heteroalquilo C₁-C₁₂, -COR (en donde R es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, fenilo o fenilalquilo C₁-C₆) -CR'R''-COOR (en donde n es un número entero de 0 a 5, R'' y R''' son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₁₂, y R es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquilo C₁-C₆, fenilo o fenilalquilo C₁-C₆, o -(CR'R'')_n-CONR^{a'}R^{b'} (en donde n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₁₂, y R^{a'} y R^{b'} son, independientemente, hidrógeno alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquilo C₁-C₆, fenilo o fenilalquilo C₁-C₆;

E es N o C;

X es O, S, o -CR^aR^b- en la que R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo;

cada R¹ con independencia de su aparición es halo, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, hidroxilo, nitro, alcoxi, ciano, -S(O)_sR^c, -NR^cR^d, -C(=O)-NR^cR^d, -SO₂-NR^cR^d-N(R^c-C(=O)-R^d o -C(=O)-R^c, en la que s es un número de 0 a 2 y R^c y R^d con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo;

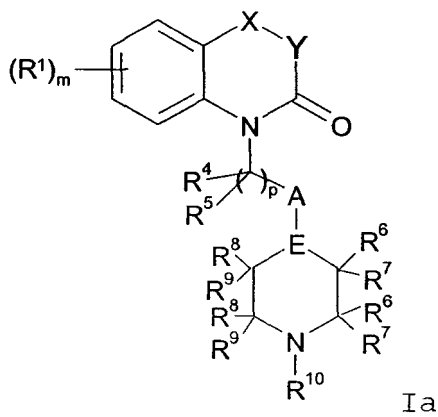
Y es -(CR²R³)_n- en la que n es 1 ó 2 y R² y R³ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo, o X e Y, juntos, forman un grupo alquilenilo;

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo; y

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo, 2-(4-fluorofenil)-etilo, 2-(4-metoxifenil)-etilo, 4-fluorofenoxietilo, 4-metoxifenoxietilo, pirimidilo o imidazolinilo.

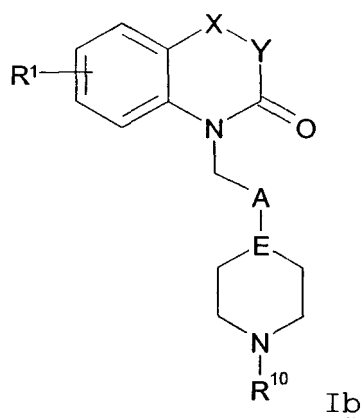
ES 2 305 742 T3

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es de la fórmula:



en la que m, p, X, Y, E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen el significado definido en la reivindicación 1.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que dicho compuesto es de la fórmula:



en la que X, Y, A, E, R¹, R¹⁰, m y n tienen el significado definido en la reivindicación 1.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que

X es O o -CH₂-;

Y -(CH₂)_n- en la que n es 1 ó 2, o -X-Y- es -CH=CH-;

A es fenileno, indolileno, o pirimidinileno eventualmente sustituido por los sustituyentes según la reivindicación 1;

E es N;

R¹ es halógeno, alcoxi C₁-C₁₂; y

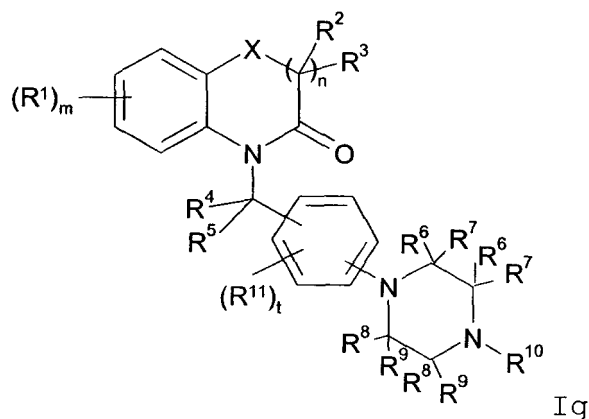
R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo, 2-(4-fluorofenil)-etilo, 2-(4-metoxifenil)-etilo, 4-fluorofenoxietilo, 4-metoxifenoxietilo, pirimidilo o imidazolinilo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R¹ es cloro o metoxi; R¹⁰ es hidrógeno, metilo, 2-(4-fluorfenil)-etilo, 2-(4-metoxifenil)-etilo, imidazolin-2-ilo o pirimidin-2-ilo; A es 1,3-fenileno eventualmente sustituido por los sustituyentes según la reivindicación 1.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que A es halofenileno, haloalquilfenileno C₁-C₁₂, alquilfenileno C₁-C₁₂, alcoxifenileno C₁-C₁₂ o alquilendioxifenileno C₁-C₁₂.

ES 2 305 742 T3

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene la fórmula (Ig)



en donde X es $-CR^aR^b-$,

n es 1;

t es 0 o 1, y R^{11} es halo, alquilo C_1-C_{12} , haloalquilo C_1-C_{12} , cicloalcoxilo C_1-C_{12} o alcoxilo C_1-C_{12} ; o t es 2, y el par de grupos R^{11} juntos define un radical etilen dioxi; y

m, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} tienen el significado definido en la reivindicación 1.

8. El compuesto de la reivindicación 6, en el que dicho compuesto se elige del grupo formado por:

1-(3-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-cloro-1-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-ciclopentiloxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-hidroxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-etoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-[3-metoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il)-bencil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(7-piperazin-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-piperazin-1-il-5-trifluorometil-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(2-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-metil-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

8-metoxi-1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

1-(2-metoxi-3-piperazin-1-il-bencil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

4-(3-cloro-5-piperazin-1-il-bencil)-7-metoxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

1-(3-piperazin-1-il-bencil)-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona;

ES 2 305 742 T3

1-(3-metoxi-5-piperazin-1-il-bencil)-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-metoxi-5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}bencil)-1H-quinolin-2-ona;

5 1-(3-{4-[2-(4-fluorfenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-metoxibencil)-1H-quinolin-2-ona;

1-{3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-piperazin-1-il]-5-metoxibencil}-1H-quinolin-2-ona;

10 1-[3-metoxi-5-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-bencil]-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-{4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-metoxi-bencil)-8-metoxi-1H-quinolin-2-ona;

1-(3-{4-[2-(4-fluor-fenoxi)-etil]-piperazin-1-il}-5-metoxi-bencil)-1H-quinolin-2-ona; y

15 8-metoxi-1-(3-metoxi-5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-bencil)-1H-quinolin-2-ona.

9. El compuesto de la reivindicación 4, en el que X es $-\text{CH}_2-$, Y es $-\text{CH}_2-$; A es indolileno o pirimidinileno; R^1 es hidrógeno y R^{10} es hidrógeno.

20 10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que A es 3,5-indolileno o 4,6-pirimidinileno.

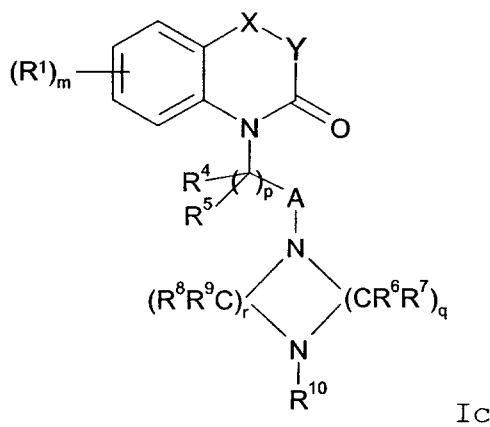
11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que dicho compuesto se elige del grupo formado por:

25 1-(2-cloro-6-piperazin-1-il-pirimidin-4-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona; y

1-(5-piperazin-1-il-1H-indol-3-ilmetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

12. Un proceso para obtener un compuesto de la fórmula

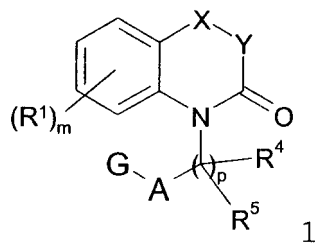
30



50 en la que m, p, r, q, X, Y, A, R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} tienen el significado definido en la reivindicación 1, que consiste en:

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

55

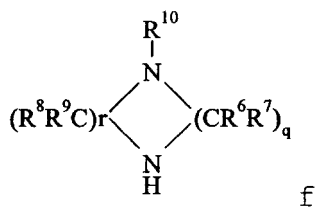


65

en la que m, p, X, Y, A, R^1 , R^4 y R^5 tienen el significado definido en la reivindicación 1, G es un grupo saliente,

con una amina heterocíclica de la fórmula

5

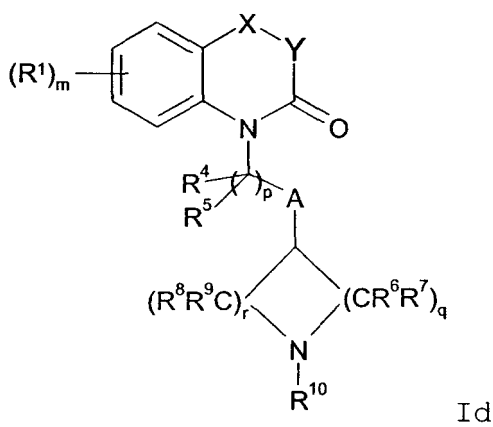


10

15 en la que r, q, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen el significado definido en la reivindicación 1.

13. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula

20



25

30

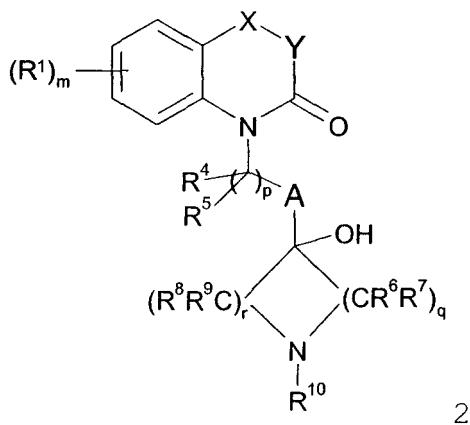
35

en la que m, p, r, q, X, Y, A, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen el significado definido en la reivindicación 1, que consiste en:

40

deshidratar el compuesto de formula

45



50

55

60

en la que m, p, r, q, X, Y, A, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen el significado definido en la reivindicación 1.

65

14. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz por lo menos de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, mezclado con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables, destinada al tratamiento de enfermedades.

ES 2 305 742 T3

15. El compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 para el uso de medicamento.

5 16. Uso de uno o varios compuestos de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento.

17. El uso según la reivindicación 16, en el que el estado patológico abarca trastornos del SNC.

10 18. El uso según la reivindicación 17, en el que el estado patológico se elige entre psicosis, esquizofrenia, manías depresivas, trastornos neurológicos, trastornos de memoria, trastornos por déficit de atención, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington.

19. El uso según la reivindicación 18, en el que el estado patológico abarca trastornos del tracto gastrointestinal.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65