



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 338 139**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05823127 .5**

96 Fecha de presentación : **05.12.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1828200**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

54

Título: **Fenil-metanonas bi- y tricíclicas sustituidas como inhibidores del transportador de la glicina I (GlyT-1) para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.**

30

Prioridad: **15.12.2004 EP 04106597**

73

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

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.05.2010

72

Inventor/es: **Jolidon, Synese;
Narquizian, Robert;
Norcross, Roger, David y
Pinard, Emmanuel**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.05.2010

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

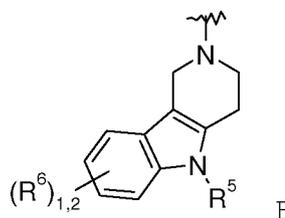
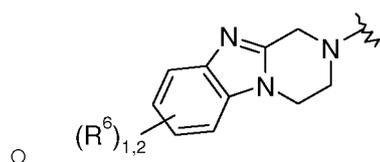
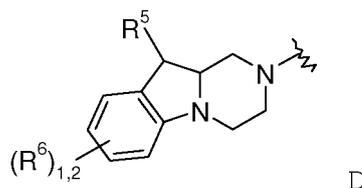
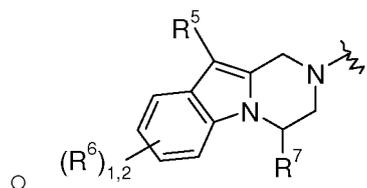
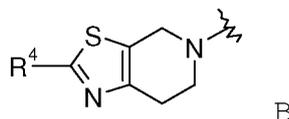
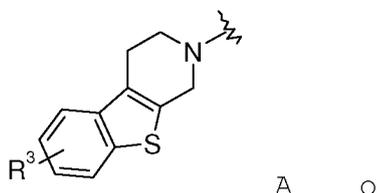
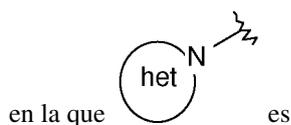
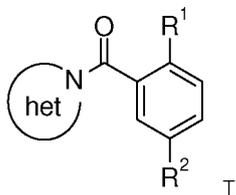
ES 2 338 139 T3

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

Fenil-metanonas bi- y tricíclicas sustituidas como inhibidores del transportador de la glicina I (GlyT-1) para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general I



R¹ es un heterociclo no aromático o es OR' o N(R'')₂;

R' es alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno o es -(CH₂)ₙ-cicloalquilo;

R'' es alquilo C₁-C₇;

R² es NO₂, CN o SO₂R'';

R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ o alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇, fenilo sustituido por halógeno o CF₃ o es un heterociclo aromático de cinco o seis eslabones;

R⁵/R⁶ son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ o son alquilo C₁-C₇ o alcoxi C₁-C₇ sustituidos por halógeno;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

n es 0, 1 ó 2;

y a sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

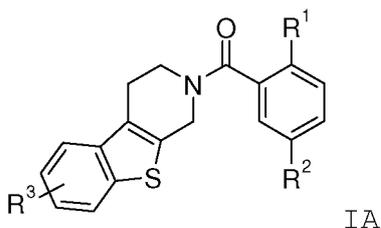
ES 2 338 139 T3

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general I, a procesos para la obtención de estos compuestos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos.

Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general I son buenos inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT-1) y que tienen buena selectividad como inhibidores del transportador de glicina 2 (GlyT-2).

Los compuestos siguientes de las fórmulas IA, IB, IC, ID, IE y IF están contemplados dentro de la presente invención:

Compuestos de la fórmula IA



en la que

R¹ es un heterociclo no aromático o es OR' o N(R'')₂;

R' es alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno o es -(CH₂)_n-cicloalquilo;

R'' es alquilo C₁-C₇;

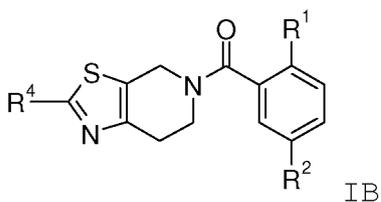
R² es NO₂, CN o SO₂R'';

R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ o alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno;

n es 0, 1 ó 2;

y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

Compuestos de la fórmula IB



en la que

R¹ es un heterociclo no aromático o es OR' o N(R'')₂;

R' es alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno o es -(CH₂)_n-cicloalquilo;

R'' es alquilo C₁-C₇;

R² es NO₂, CN o SO₂R'';

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇, fenilo sustituido por halógeno o CF₃ o es un heterociclo aromático de cinco o seis eslabones;

n es 0, 1 ó 2;

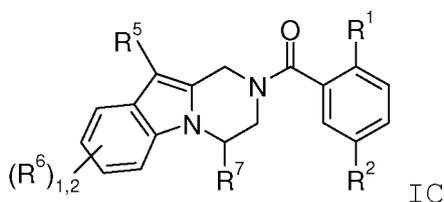
y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

ES 2 338 139 T3

Compuestos de la fórmula IC

5

10



15

en la que

R¹ es un heterociclo no aromático o es OR' o N(R'')₂;

R' es alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno o es -(CH₂)_n-cicloalquilo;

20

R'' es alquilo C₁-C₇;

R² es NO₂, CN o SO₂R'';

25

R⁵/R⁶ son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ o son alquilo C₁-C₇ o alcoxi C₁-C₇ sustituidos por halógeno;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

30

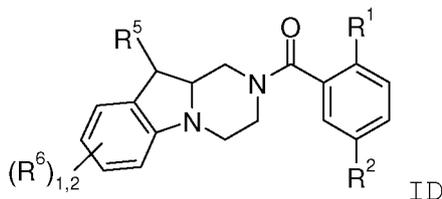
n es 0, 1 ó 2;

y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

35

Compuestos de la fórmula ID

40



45

en la que

R¹ es un heterociclo no aromático o es OR' o N(R'')₂;

50

R' es alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno o es -(CH₂)_n-cicloalquilo;

R'' es alquilo C₁-C₇;

55

R² es NO₂, CN o SO₂R'';

R⁵/R⁶ son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ o son alquilo C₁-C₇ o alcoxi C₁-C₇ sustituidos por halógeno;

60

n es 0, 1 ó 2;

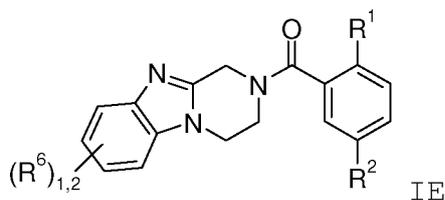
y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

65

ES 2 338 139 T3

Compuestos de la fórmula IE

5



en la que

15

R¹ es un heterociclo no aromático o es OR' o N(R'')₂;

R' es alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno o es -(CH₂)_n-cicloalquilo;

20

R'' es alquilo C₁-C₇;

R² es NO₂, CN o SO₂R'';

25

R⁶ son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ o son alquilo C₁-C₇ o alcoxi C₁-C₇ sustituidos por halógeno;

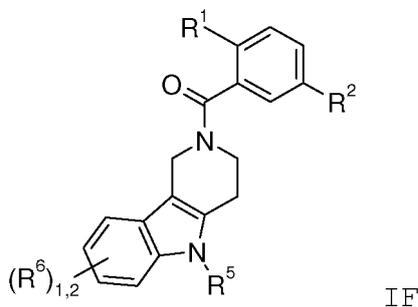
n es 0, 1 ó 2;

y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

30

Compuestos de la fórmula IF

35



45

en la que

50

R¹ es un heterociclo no aromático o es OR' o N(R'')₂;

R' es alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno o es -(CH₂)_n-cicloalquilo;

R'' es alquilo C₁-C₇;

55

R² es NO₂, CN o SO₂R'';

R⁵/R⁶ son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ o son alquilo C₁-C₇ o alcoxi C₁-C₇ sustituidos por halógeno;

60

n es 0, 1 ó 2;

y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

65

Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general I son buenos inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT-1) y que tienen buena selectividad como inhibidores del transportador de glicina 2 (GlyT-2).

La esquizofrenia es una enfermedad neurológica devastadora y progresiva, caracterizada por síntomas positivos episódicos, tales como delirios, alucinaciones, trastornos mentales y psicosis y síntomas negativos persistentes, por ejemplo afecto plano, trastornos de atención y retiro de la vida social y trastornos cognitivos (Lewis, D.A. y Lieberman, J.A., *Neuron* **28**, 325-33, 2000). Durante décadas, la investigación se ha centrado en la hipótesis de la “hiperactividad dopaminérgica” que ha conducido a acciones terapéuticas que incluyen el bloqueo del sistema dopaminérgico (Vandenberg, R.J. y Aubrey, K.R., *Exp. Opin. Ther. Targets* **5**(4), 507-518, 2001; Nakazato, A. y Okuyama, S. y col., *Exp. Opin. Ther. Patents* **10**(1), 75-98, 2000). Esta estrategia farmacológica apenas aborda los síntomas negativos y cognitivos, que son la mejor predicción del resultado funcional (Sharma, T., *Br. J. Psychiatry* **174** (supl. 28), 44-51, 1999).

A mediados de la década de los años 1960 se propuso un modelo complementario de esquizofrenia basándose en la acción psicomimética provocada por el bloqueo del sistema glutamato debido a compuestos del tipo fenciclidina (PCP) y agentes afines (cetamina), que son antagonistas de receptores de NMDA no competitivos. De modo interesante se observa en voluntarios sanos que la acción psicomimética inducida por la PCP incorpora los síntomas positivos y negativos, así como la disfunción cognitiva, de modo que se parece mucho a la esquizofrenia de los pacientes (Javitt, D.C. y col., *Biol. Psychiatry* **45**, 668-679, 1999 y referencias que mencionan). Además, los ratones transgénicos que expresan niveles reducidos de la subunidad NMDAR1 presentan anomalías de comportamiento similares a las observadas en modelos de esquizofrenia inducidos farmacológicamente, confirmando al modelo en el que la actividad reducida del receptor de NMDA se traduce en un comportamiento similar a la esquizofrenia (Mohn, A.R. y col., *Cell* **98**, 427-236, 1999).

La neurotransmisión del glutamato, en particular la actividad de receptor de NMDA, desempeña un papel crucial en la plasticidad sináptica, en el aprendizaje y en la memoria, de modo que los receptores de NMDA parece que sirven como palanca gradual para abrir el umbral de la plasticidad sináptica y la formación de memoria (Hebb, D.O., *The organization of behavior*, Wiley, NY, 1949; Bliss, T.V. y Collingridge, G.L., *Nature* **361**, 31-39, 1993). Los ratones transgénicos que sobreexpresan la subunidad NR2B de la NMDA presentan una mayor plasticidad sináptica y una capacidad superior para el aprendizaje y la memoria (Tang, J.P. y col., *Nature* **401**, 63-69, 1999).

Por lo tanto, si un déficit de glutamato está implicado en la patofisiología de la esquizofrenia, cabría suponer que la mejora de la transmisión del glutamato, en particular mediante la activación del receptor de NMDA, producirá efectos no solo antipsicóticos, sino también de mejora cognitiva.

Se sabe que el aminoácido glicina tiene por lo menos dos funciones importantes en el SNC. Actúa como un aminoácido inhibidor, fijando los receptores de glicina sensibles a la estricnina e influyen en la actividad excitante, actuando como un co-agonista esencial del glutamato para la función de receptor del N-metil-D-aspartato (NMDA). El glutamato se libera de un modo dependiente de la actividad en los terminales sinápticos, mientras que la glicina está aparentemente presente en un nivel más constante y parece que modula/controla el receptor en su respuesta al glutamato.

Una de las vías más eficaces de controlar las concentraciones sinápticas del neurotransmisor consiste en influir en su reabsorción en las sinapsis. Los transportadores neurotransmisores, cuando se eliminan los neurotransmisores del espacio extracelular, pueden controlar su vida útil extracelular y, de este modo, modular la magnitud de la transmisión sináptica (Gainetdinov, R.R. y col., *Trends in Pharm. Sci.* **23**(8), 367-373, 2002).

Los transportadores de glicina, que forman parte del grupo del sodio y del cloruro de neurotransmisores transportadores, desempeñan un papel importante en la terminación de las acciones glicinérgicas post-sinápticas y en el mantenimiento de una baja concentración extracelular de glicina por reabsorción de la glicina en los terminales nerviosos presinápticos y envolviendo finos procesos gliales.

Se han clonado dos genes distintos de transportadores de glicina (GlyT-1 y GlyT-2) de cerebro de mamífero, que permiten obtener transportadores con una homología del ~50% en la secuencia de aminoácidos. El GlyT-1 presenta cuatro isoformas que surgen de un empalme alternativo y del uso de un promotor alternativo (1a, 1b, 1c y 1d). Solamente se han encontrado dos de tales isoformas en el cerebro de roedores (GlyT-1a y GlyT-1b). El GlyT-2 presenta también un cierto grado de heterogeneidad. Se han identificado dos isoformas del GlyT-2 (2a y 2b) en cerebros de roedores. Se sabe que el GlyT-1 está ubicado en el SNC y en tejidos periféricos, mientras que el GlyT-2 es específico del SNC. El GlyT-1 tiene una distribución predominantemente glial y se ha encontrado no solo en zonas correspondientes a los receptores de glicina sensibles a la estricnina, sino también en zonas exteriores a los mismos, en las que se postula que intervienen en la modulación de la actividad del receptor del NMDA (López-Corcuera, B. y col., *Mol. Mem. Biol.* **18**, 13-20, 2001). Por lo tanto, una estrategia para mejorar la actividad de los receptores de NMDA consiste en elevar la concentración de glicina en el microentorno local de los receptores del NMDA sináptico inhibiendo el transportador de la GlyT-1 (Bergereon, R. y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 15730-15734, 1998; Chen, L. y col., *J. Neurophysiol.*, **89** (2), 691-703, 2003).

Los inhibidores de transportadores de glicina son idóneos para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. La mayoría de estados patológicos implicados son psicosis, esquizofrenia (Armer, R.E. y Miller, D.J., *Exp. Opin. Ther. Patents* **11** (4), 563-572, 2001), los trastornos psicóticos del ánimo, por ejemplo los trastornos depresivos graves, los trastornos de ánimo asociados con trastornos psicóticos, por ejemplo la manía o depresión aguda asociada con trastornos bipolares y los trastornos de ánimo asociados con la esquizofrenia, (Pralong, E.T. y col., *Prog.*

Neurobiol. 67, 173-202, 2002), los trastornos autistas (Carlsson, M.L., J. Neural Transm. 105, 525-535, 1998), los trastornos cognitivos, tales como demencias, incluida la demencia resultante de la edad y la demencia senil del tipo Alzheimer, los trastornos de memoria en animales mamíferos, incluidos los humanos, los trastornos por déficit de atención y el dolor (Armer, R.E. y Miller, D.J., Exp. Opin. Ther. Patents 11 (4), 563-572, 2001).

5

Por consiguiente, una mayor activación de los receptores de NMDA mediante la inhibición del GlyT-1 puede conducir a agentes que traten la psicosis, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades, en las que estén alterados los procesos cognitivos, por ejemplo los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

10 La JP 08 325234 A describe un derivado de ácido benzoico útil como un agonista receptor de 5-HT4 para el tratamiento de esquizofrenia.

15 La WO 01/81308 se dirige a aminopiperidinas así como a sus sales, solvatos e hidratos que inhiben el transporte de glicina (o la reabsorben) vía el transportador de GlyT-1, cuyos compuestos son útiles en el tratamiento de esquizofrenia y otros trastornos relacionados con el SNC tal como demencia, enfermedad de Alzheimer, trastorno del déficit de atención y depresión.

20 La WO 99/45011 A se refiere al uso del transportador de glicina que inhibe, α,α -difencil-1-piperidinbutanamidas para tratar trastornos del sistema nervioso central y periférico, en particular psicosis, dolor, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, ictus, trauma craneal y esclerosis múltiple.

25 La US 6.001.854 se refiere a una clase de aminas cíclicas sustituidas y su empleo en el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos inhibiendo el transporte de glicina vía los transportadores GlyT-1 o GlyT-2, así como a precursores de estos compuestos.

La WO 99/44596 A ilustra el empleo del transporte de glicina inhibiendo derivados de [4,4-bis(4-fluorofenil)butil]-1-(piperacilil y piperidinilo) para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central y periférico, en particular psicosis, dolor, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas, ictus, trauma craneal y esclerosis múltiple.

30 Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula I propiamente dichos, el uso de los compuestos de la fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades relacionadas con la activación de los receptores del NMDA mediante la inhibición del GlyT-1, su obtención, los medicamentos basados en un compuesto según con la invención y su producción así como el uso de los compuestos de la fórmula I para el control o prevención de enfermedades tales como la psicosis, la disfunción de la memoria y del aprendizaje, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades en las que están alterados los procesos cognitivos, tales como los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

35 Las indicaciones preferidas para el uso de los compuestos de la presente invención son la esquizofrenia, el trastorno cognitivo y la enfermedad de Alzheimer.

40 Además, la invención abarca todas las mezclas racémicas, todos los enantiómeros correspondientes y/o isómeros ópticos.

45 Tal como se utiliza en esta descripción, el término "alquilo inferior" indica un grupo saturado de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferidos son grupos de 1 - 4 átomos de carbono.

50 Tal como se utiliza en esta descripción, el término "cicloalquilo" indica un anillo carbonado saturado, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Tal como se utiliza en esta descripción, el término "heterociclo no aromático" indica un anillo heterocíclico de cinco o seis eslabones, que tiene uno o dos heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por O, N y S. Los anillos preferidos son la 1-pirrolidina, 1-piperidina, 1-piperazina o 1-morfolina.

55 El término "heterociclo aromático de cinco o seis eslabones" indica un anillo aromático que tiene uno, dos o tres heteroátomos, por ejemplo el furanilo, tiofenilo, pirrolilo, piridinilo y similares.

El término "halógeno" indica cloro, yodo, flúor o bromo.

60 Tal como se utiliza en esta descripción, el término "alquilo inferior sustituido por halógeno" indica un grupo alquilo ya definido antes, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por halógeno, por ejemplo CF₃, CHF₂, CH₂F, CH(CH₃)CF₃, CH₂CF₃ y similares.

65 El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo del ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

ES 2 338 139 T3

Los compuestos preferidos de la fórmula IA son los siguientes:

(6-cloro-3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

(6-cloro-3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-2-il)-(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona,

3-(6-cloro-3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridina-2-carbonil)-4-isopropoxi-benzonitrilo,

(6-cloro-3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-2-il)-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona o

(6-cloro-3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

Los compuestos preferidos de la fórmula IB son

(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(2-tiofen-2-il-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-C]piridin-5-il)-metanona,

(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(2-tiofen-2-il-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-C]piridin-5-il)-metanona o

(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[2-(4-trifluormetil-fenil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-C]piridin-5-il]-metanona.

Los compuestos preferidos de la fórmula IC son

(7-cloro-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona o

(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(8-trifluormetoxi-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-metanona.

Un compuesto preferido de la fórmula ID es la

rac-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(8-trifluormetoxi-3,4,10,10a-tetrahidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-metanona.

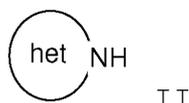
Un compuesto preferido de la fórmula IE es la

(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-(3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-metanona.

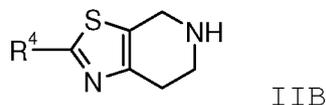
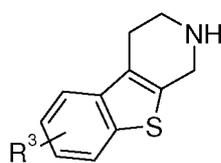
Los compuestos de la fórmula IF son también preferidos.

Los compuestos presentes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo, por procesos descritos a continuación, dicho proceso consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

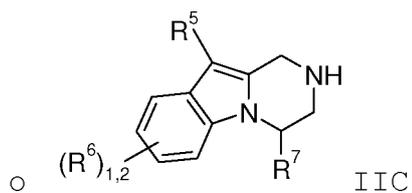


elegido entre el grupo formado por

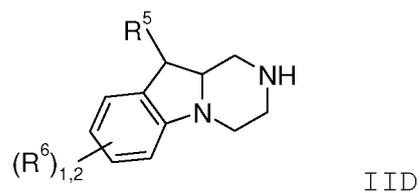


ES 2 338 139 T3

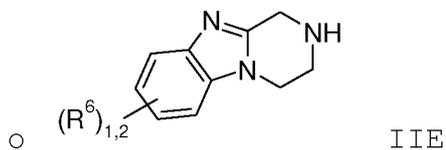
5



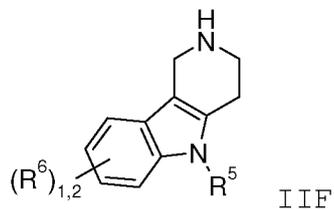
o



10



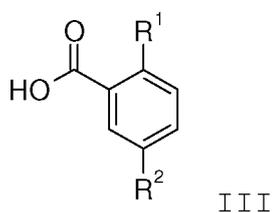
o



15

con un compuesto de la fórmula

20

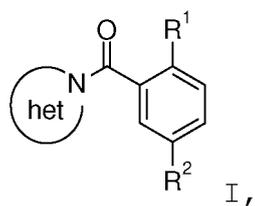


25

30

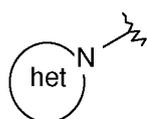
en presencia de un agente activador, por ejemplo TBTU, para obtener un compuesto de la fórmula

35



40

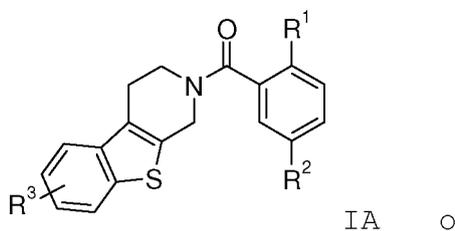
45



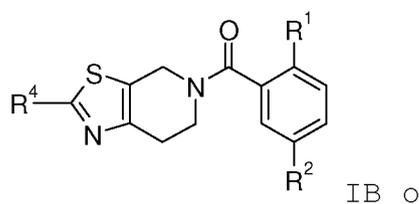
en el que en función de la naturaleza de

, la fórmula I abarcará las estructuras siguientes:

50

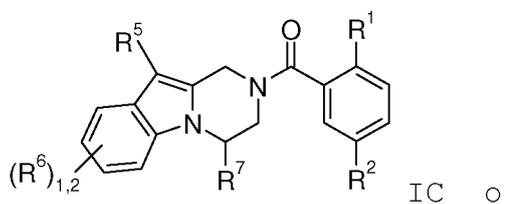


o

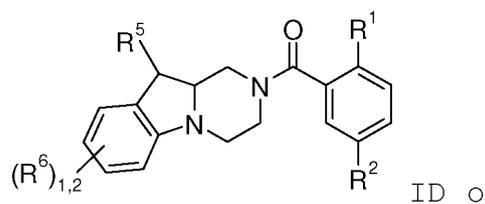


o

60

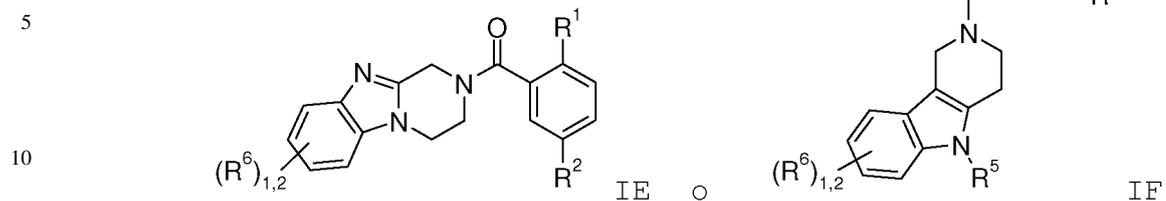


o



65

ES 2 338 139 T3



en las que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

15 b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



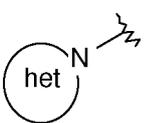
con un compuesto de la fórmula

30 R^1H V

en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina, o de un catalizador del tipo $Cu(I)Br$,

35 para obtener un compuesto de la fórmula



50 en la que los sustituyentes R^1 , R^2 y  tienen el significado definido anteriormente y X es halógeno, o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



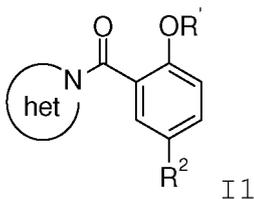
65 con un compuesto de la fórmula

R^1X VII

ES 2 338 139 T3

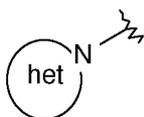
para obtener un compuesto de la fórmula

5



10

15

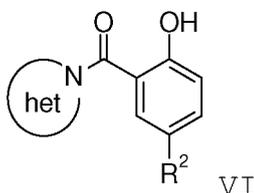


o en la que los sustituyentes R², R' y tienen los significados definidos anteriormente y X es halógeno,

20

d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

25



30

con un compuesto de la fórmula

35

R'OH

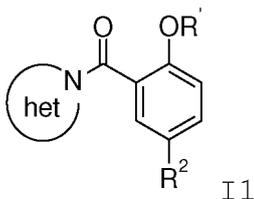
VIII

en condiciones de reacción de Mitsunobu

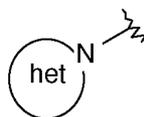
40

para obtener un compuesto de la fórmula

45



50



55

en la que los sustituyentes R², R' y tienen los significados definidos anteriormente,

y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

60

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo a las variantes a), b) c) o d) del proceso y a los siguientes esquemas 1, 2, 3 y 4. Todos los materiales de partida son productos comerciales, descritos en la bibliografía técnica o que pueden obtenerse por métodos bien conocidos de la técnica.

Se utilizará la abreviatura siguiente:

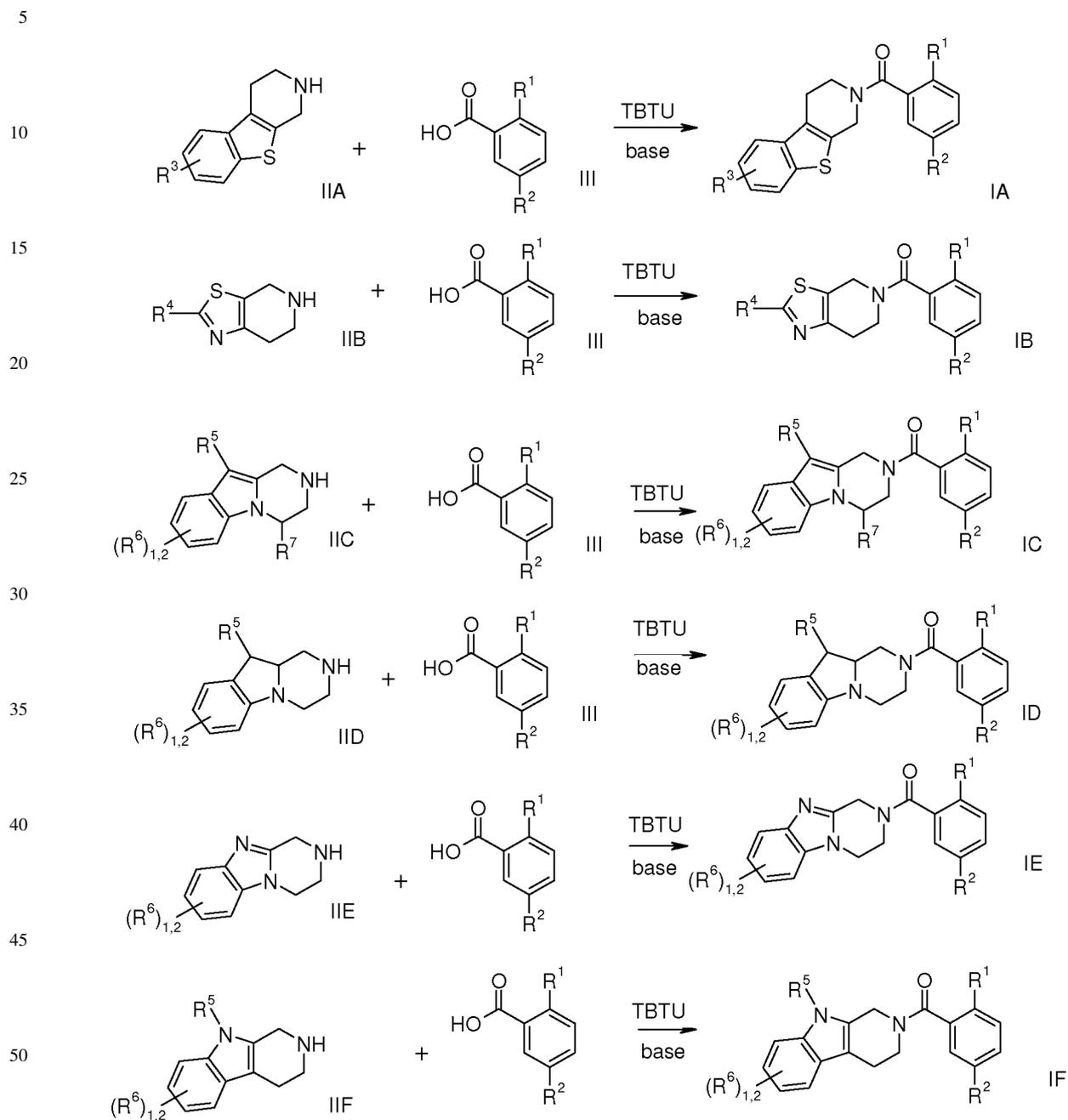
65

TBTU = (tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio).

ES 2 338 139 T3

Esquema 1

Obtención de compuestos de la fórmulas IA, IB, IC, ID, IE y IF



en las que R¹-R⁷ tienen los significados definidos anteriormente.

Se trata un compuesto de la fórmula II (IIA, IIB, IIC, IID, IIE o IIF) con un compuesto de la fórmula III en presencia de TBTU y una base, por ejemplo la N-etildisopropilamina, para obtener un compuesto de la fórmula I (IA, IB, IC, ID, IE o IF).

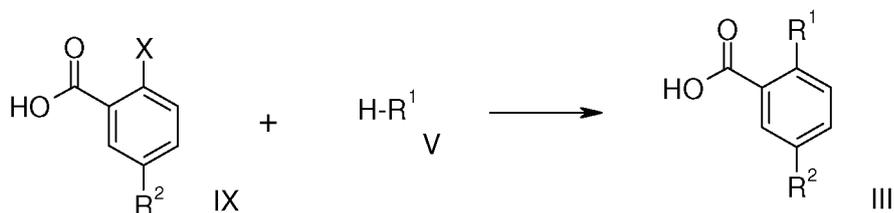
ES 2 338 139 T3

Esquema 2

Obtención de compuestos de la fórmula III

5

10



15

en la que R¹ y R² tienen los significados definidos anteriormente y X es halógeno.

Los compuestos de la fórmula III pueden obtenerse de un modo convencional. Si H-R¹ es un heterociclo no aromático, por ejemplo morfolina, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente durante unas 2 horas.

20

Si R¹ es OR' y R' es alquilo inferior, alquilo inferior, sustituido por halógeno o -(CH₂)_n-cicloalquilo, la reacción se lleva a cabo con el alcohol correspondiente de la fórmula V por reacción con una mezcla de un compuesto de la fórmula IX y Cu(I)Br en trietilamina.

25

Los compuestos de la fórmula IX pueden obtenerse de un modo convencional, por ejemplo del modo siguiente: Al ácido benzoico correspondiente en metanol a 0°C se le añaden Oxone[®] (peroximonosulfato potásico 2KHSO₅ · KHSO₄ · K₂SO₄) y se mantiene la mezcla en agitación a t.a.

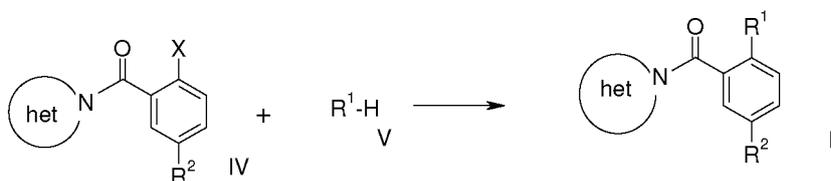
Esquema 3

Obtención de compuestos de la fórmula I

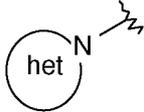
30

35

40



45

en la que R¹, R² y  tienen los significados definidos anteriormente y X es halógeno.

X puede reemplazarse por R¹ de modo convencional, por ejemplo con una base del tipo trietilamina o con Cu(I)Br.

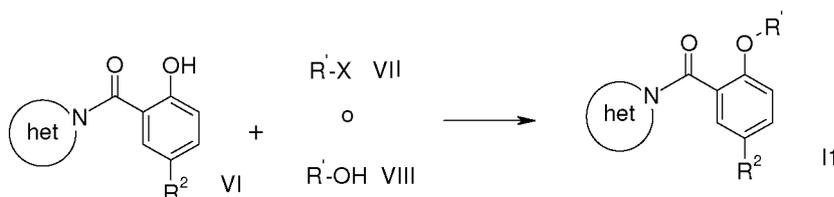
50

Esquema 4

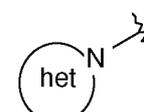
Obtención de compuestos de la fórmula II

55

60



65

en la que R' y R² y  tienen los significados definidos anteriormente y X es halógeno.

ES 2 338 139 T3

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I pueden convertirse en las bases libres correspondientes por tratamiento por lo menos con un equivalente estequiométrico de una base idónea, por ejemplo el hidróxido sódico o potásico, el carbonato potásico, el bicarbonato sódico, amoníaco y similares.

5 Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente usables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado en concreto que los compuestos de la presente invención son buenos inhibidores del transportador de glicina I (GlyT-1).

Los compuestos se investigan con arreglo a los métodos que se describen a continuación.

10

Soluciones y materiales

15 *Medio DMEM completo:* mezcla nutriente F-12 (Gibco Life-technologies), suero fetal bovino (FBS): 5%, (Gibco Life technologies), penicilina/estreptomicina: 1% (Gibco Life technologies), higromicina: 0,6 mg/ml (Gibco Life technologies), glutamina: 1 mM (Gibco Life technologies)

Tampón de absorción (UB): NaCl 150 mM, Hepes-Tris 10 mM, pH 7,4, CaCl₂ 1 mM, KCl 2,5 mM, MgSO₄ 2,5 mM, (+)-D-glucosa 10 mM.

20 Células Flp-inTM-CHO (Invitrogen nº de catálogo: R758-07) transfectadas de forma estable con cDNA de mGlyT1b.

Ensayo de inhibición de la absorción de glicina (mGlyT-1b)

25 En el día 1 se depositan en placas de cultivo de 96 hoyos las células de mamífero (Flp-inTM-CHO), transfectadas con cDNA de mGlyT-1b, con una densidad de 40.000 células/hoyo en medio F-12 completo, sin higromicina. En el día 2, se aspira el medio y se lavan las células dos veces con tampón de absorción (UB). A continuación se incuban las células a 22°C durante 20 min (i) sin competidor potencial, (ii) con glicina no radiactiva 10 mM, o (iii) con una concentración de un inhibidor potencial. Se utiliza un abanico de concentraciones del potencial inhibidor para generar datos para calcular la concentración de inhibidor que provoca un efecto del 50% (p.ej. IC₅₀, la concentración de competidor que inhibe en un 50% la absorción de la glicina). Después se añade de inmediato una solución que contiene la glicina-[H³] 60 nM (11-16 Ci/mmol) y glicina no radiactiva 25 μM. Se incuban las placas con agitación suave y se interrumpe la reacción por aspiración de la mezcla y lavado (tres veces) con UB enfriado con hielo. Se lisan las células con el líquido de centelleo, se agitan durante 3 horas y se realiza el recuento de la radiactividad de las células en un contador de centelleo.

35

Los compuestos preferidos tienen un valor de IC₅₀ (μM) del GlyT-1 < 0,5.

40

45

50

55

60

65

Ejemplo n°	IC ₅₀ (μM)	Ejemplo n°	IC ₅₀ (μM)
1 fórmula IA	0,019	14 fórmula ID	0,154
2 fórmula IA	0,187	15 fórmula IE	0,367
5 fórmula IB	0,098	19 fórmula IA	0,339
6 fórmula IB	0,407	20 fórmula A	0,026
9 fórmula IC	0,134	22 ejemplo A	0,023
11 fórmula IC	0,088	23 ejemplo B	0,341

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura

ES 2 338 139 T3

o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I pueden procesarse con excipientes inorgánico u orgánicos, farmacéuticamente inertes para la producción de las preparaciones farmacéuticas. Por ejemplo, pueden utilizarse como materiales soporte para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura la lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico y sus sales y similares. Los materiales soporte idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo puede que no sea necesario el uso de soportes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los materiales soportes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares. Los materiales soporte idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos y líquidos.

Las preparaciones farmacéuticas pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes y emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón, agentes enmascarantes y antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, al igual que un proceso para su producción que consiste en incorporar uno o varios compuestos de la fórmula I y/o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o varias sustancias adicionales terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con uno o varios excipientes terapéuticamente inertes.

Las indicaciones más preferidas con arreglo a la presente invención son aquellas que incluyen los trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o prevención de la esquizofrenia, del trastorno cognitivo y de la enfermedad de Alzheimer.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y obviamente tendrá que ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosificación diaria de 0,01 a 1000 mg de un compuesto de la fórmula general I, o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosificación diaria podrá administrarse en una dosis única o dividirse en varias subdosis, y, además, podrá rebasarse el límite superior indicado, si se considera indicado.

Formulación de tabletas (granulación húmeda)

35

Elem.	Ingrediente	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100mg	500mg
40					
	1. compuesto de la fórmula IA o IB	5	25	100	500
45	2. lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
	3. Sta-Rx 1500	6	6	6	30
50	4. celulosa microcristalina	30	30	30	150
	5. estearato magnésico	1	1	1	1
55	total	167	167	167	831

60 1. Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
2. Se seca el granulado a 50°C.
- 65 3. Se pasa el granulado por un molino idóneo.
4. Se añade el elemento 5 y se mezcla durante tres minutos; se comprime en una prensa apropiada.

ES 2 338 139 T3

Formulación de cápsulas

Elem.	Ingrediente	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100mg	500mg
1.	compuesto de la fórmula IA o IB	5	25	100	500
2.	lactosa hidratada	159	123	148	---
3.	almidón de maíz	25	35	40	70
4.	talco	10	15	10	25
5.	estearato magnésico	1	2	2	5
	total	200	200	300	600

1. Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.
2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
3. Se envasa en cápsulas adecuadas.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla. Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

Todos los materiales de partida son productos comerciales, o descritos en la bibliografía técnica o pueden obtenerse por métodos bien conocidos de la técnica.

Ejemplo A

Obtención del ácido 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoico

A una solución del ácido 2-fluor-5-nitrobenzoico (4,86 g, 26,2 mmoles) en dioxano (50 ml) se le añaden morfolina (11,5 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se elimina el disolvente con vacío. Se disuelve el residuo en agua y se acidifica la mezcla con HCl 2N. Se filtra el sólido, se lava con agua y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (6,2 g, 93%) en forma de sólido amarillo, EM (m/e): 251,2 (MH⁻, 100%).

Ejemplo B

Obtención del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico

(a) Ácido 2-cloro-5-metanosulfonil-benzoico

A 99 mmoles del ácido 2-cloro-5-(metiltio)-benzoico en 400 ml de metanol se les añaden a 0°C 296 mmoles de Oxone[®] y se mantiene la mezcla en agitación a t.a. durante 3,5 h. Se separa el precipitado por filtración y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se extrae el residuo 3 veces con 400 ml de acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 300 ml de HCl 1N y después con 300 ml de salmuera y finalmente se secan con MgSO₄. Por concentración a presión reducida se obtiene el compuesto epigrafiado.

ES 2 338 139 T3

(b) *Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico*

En un tubo sellado se calienta a 120°C durante 16 horas una mezcla de 2,13 mmoles de ácido 2-cloro-5-metanosulfonil-benzoico, 0,64 mmoles de Cu(I)Br en 5 ml de NEt_3 y 25 ml de isopropanol. Se eliminan los componentes volátiles con vacío y se recoge el residuo en 70 ml de HCl 1N. Por extracción con acetato de etilo, secado de las fracciones orgánicas reunidas y concentración de las mismas se obtiene un residuo, que se purifica por HPLC preparativa en fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua. Por concentración de las fracciones que contienen producto se obtiene el compuesto epigrafiado 1,2.

EM (m/e): 257,0 (MH^- , 100%).

Ejemplo C

15 *Obtención del ácido 2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoico*

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo B a partir del ácido 2-cloro-5-metanosulfonil-benzoico e isobutanol.

EM (m/e): 271,1 (MH^- , 100%).

Ejemplo D

25 *Ácido 5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-benzoico*

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo B a partir del ácido 2-cloro-5-metanosulfonil-benzoico y morfolina. EM (m/e): 284,1 (MH^- , 100%).

30

Ejemplo E

2-tiofen-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-C]piridina

35 (a) *1-(2-tiofen-2-il-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-C]piridin-5-il)-etanona*

Se disuelven 2,8 mmoles de la tiofeno-2-tiocarboxamida en 10 ml de acetonitrilo. Se añaden 5,6 mmoles de N-etil-diisopropilamina y después 3,4 mmoles de bromhidrato de la 1-acetil-3-bromo-piperidin-4-ona (obtenida con arreglo método de la patente US 4122083). Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante 4 horas, se enfría y se concentra. Por cromatografía del residuo (SiO_2 ; acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de goma amarillenta. EM (m/e): 265,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

40

(b) *2-tiofen-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-C]piridina*

Se mantiene en ebullición a reflujo 1 mmol de la 1-(2-tiofen-2-il-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-C]piridin-5-il)-etanona durante 30 min. en 15 ml de ácido clorhídrico acuoso 2 M. Se enfría la mezcla reaccionante y se basifica con la adición de carbonato sódico. Por extracción con acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido parduzco. EM (m/e): 223,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

50

Ejemplo F

2-(4-fluor-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-C]piridina

55 (a) *1-[2-(4-fluor-fenil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4]piridin-5-il]-etanona*

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo E (a) a partir de la 4-fluor-1-bencenocarbotioamida y del bromhidrato de la 1-acetil-3-bromo-piperidin-4-ona en forma de sólido incoloro. EM (m/e): 277,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

60

(b) *2-(4-fluor-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-C]piridina*

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo E (b) a partir de la 1-[2-(4-fluor-fenil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4]piridin-5-il]-etanona y del ácido clorhídrico. Por cromatografía (SiO_2 ; diclorometano/metanol 95:5) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillento. EM (m/e): 235,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

65

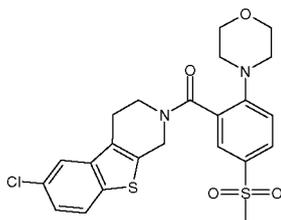
ES 2 338 139 T3

Ejemplo 2

(6-cloro-3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-2-il)-(5-metanosulfonyl-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona

5

10



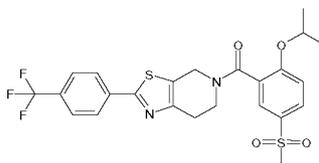
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando el compuesto del ejemplo D y 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridina [29078-50-0].

EM (m/e): 491,1 (M+H⁺).

20 Ejemplo 3

(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-[2-(4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-C]piridin-5-il]-metanona

25



30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando el compuesto del ejemplo B y 2-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]triazolo[5,4-C]piridina [733757-96-5]. EM (m/e): 525,2 (M+H⁺).

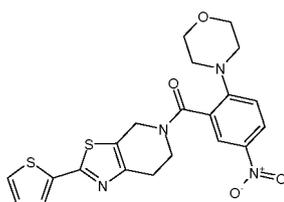
35

Ejemplo 4

(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-(2-tiofen-2-il-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-C]piridin-5-il)-metanona

40

45



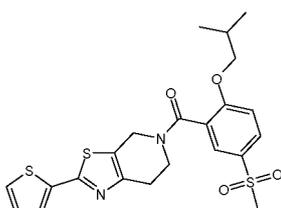
50 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando el compuesto del ejemplo A y del ejemplo E. EM (m/e): 457,3 (M+H⁺).

Ejemplo 5

(2-isobutoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-(2-tiofen-2-il-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-C]piridin-5-il)-metanona

55

60



65

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando el compuesto del ejemplo C y del ejemplo E. EM (m/e): 477,0 (M+H⁺).

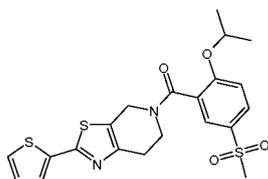
ES 2 338 139 T3

Ejemplo 6

(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(2-tiofen-2-il-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-C]piridin-5-il)-metanona

5

10



15

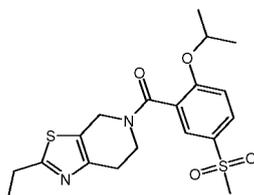
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando el compuesto del ejemplo B y del ejemplo E. EM (m/e): 463,3 (M+H⁺).

Ejemplo 7

(2-etil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-C]piridin-5-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

20

25



30

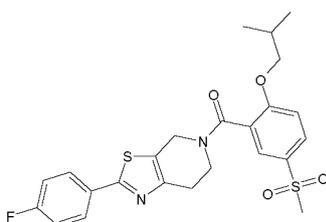
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando el compuesto del ejemplo B y 2-etil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-C]piridina [153341-59-4]. EM (m/e): 409,4 (M+H⁺).

Ejemplo 8

[2-(4-fluor-fenil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-C]piridin-5-il]-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

40

45



50

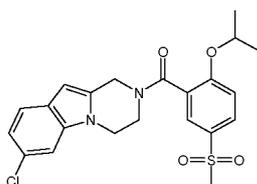
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando el compuesto del ejemplo C y del ejemplo F. EM (m/e): 489,0 (M+H⁺).

Ejemplo 9

(7-cloro-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

55

60



65

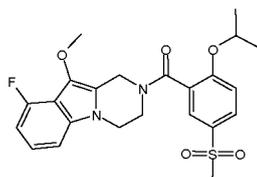
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando el compuesto del ejemplo B y 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol [287384-61-6]. EM (m/e): 447,0 (M+H⁺).

ES 2 338 139 T3

Ejemplo 10

(9-fluor-10-metoxi-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona

5



10

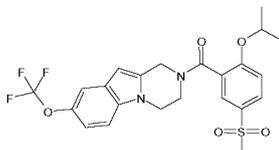
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando el compuesto del ejemplo B y 9-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-10-metoxi-pirazino[1,2-a]indol[153500-96-0]. EM (m/e): 478,1 (M+NH₄⁺).

15

Ejemplo 11

(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-(8-trifluorometoxi-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-metanona

20



25

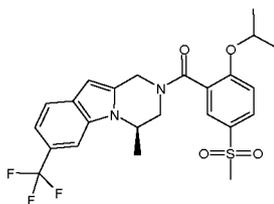
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando el compuesto del ejemplo B y del ejemplo H. EM (m/e): 497,1 (M+H⁺).

30

Ejemplo 12

(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-((R)-4-metil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-metanona

35



40

45

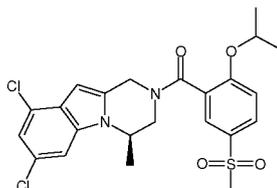
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando el compuesto del ejemplo B y el (R)-4-metil-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol [396074-54-7]. EM (m/e): 495,3 (M+H⁺).

50

Ejemplo 13

((R)-7,9-dicloro-4-metil-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona

55



60

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando el compuesto del ejemplo B y (4R)-7,9-dicloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-metil-pirazino[1,2-a]indol [763077-49-2]. EM (m/e): 495,4 (M+H⁺).

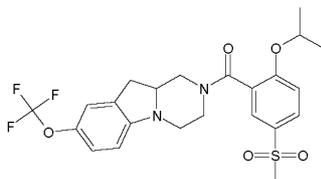
65

ES 2 338 139 T3

Ejemplo 14

rac-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-(8-trifluorometoxi-3,4,10,10a-tetrahidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-metanona

5



10

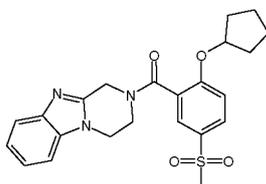
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando el compuesto del ejemplo B y del ejemplo I. EM (m/e): 499,1 (M+H⁺).

15

Ejemplo 15

(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonyl-fenil)-(3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-metanona

20



25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando el compuesto del ejemplo G y el 1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]bencimidazol [4744-53-0]. EM (m/e): 440,4 (M+H⁺).

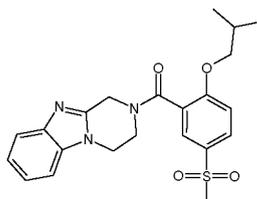
30

Ejemplo 16

(3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-(2-isobutoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona

35

40



45

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando el compuesto del ejemplo C y 1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]bencimidazol [4744-53-0]. EM (m/e): 428,5 (M+H⁺).

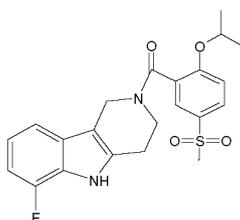
50

Ejemplo 17

(6-fluor-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona

55

60



65

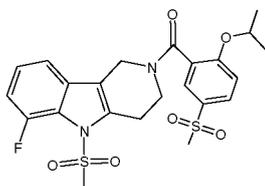
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando el compuesto del ejemplo B y 6-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol [177858-77-4]. EM (m/e): 431,1 (M+H⁺).

ES 2 338 139 T3

Ejemplo 18

(6-fluor-5-metanosulfonyl-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona

5



10

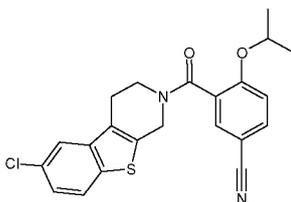
Se trata una suspensión de 200 mg de la (6-fluor-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona (ejemplo 17) en 5 ml de diclorometano con 106 mg de cloruro de metano-sulfonylo y después con 118 mg de trietilamina. Se agita la mezcla reaccionante durante una noche. Por concentración y cromatografía (gel de sílice; acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillento (17 mg; 7%). EM (m/e): 509,0 (M+CH₃COO).

15

20 Ejemplo 19

3-(6-cloro-3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridina-2-carbonil)-4-isopropoxi-benzonitrilo

25



30

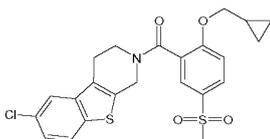
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-[1]benzotieno[2,3-c]piridina [29078-50-0] y el ácido 5-ciano-2-(1-metiletoxi)-benzoico [845616-14-0]. EM (m/e): 411,0 (M+H⁺).

35

Ejemplo 20

(6-cloro-3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-2-il)-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona

40



45

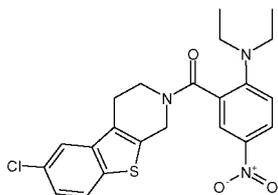
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-[1]benzotieno[2,3-c]piridina [29078-50-0] y el ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metilsulfonylbenzoico [845616-03-7]. EM (m/e): 476,0 (M+H⁺).

50

Ejemplo 21

(6-cloro-3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-2-il)-(2-dietilamino-5-nitro-fenil)-metanona

55



60

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-[1]benzotieno[2,3-c]piridina [29078-50-0] y el ácido 2-(diethylamino)-5-nitro-benzoico [727718-14-1]. EM (m/e): 444,1 (M+H⁺).

65

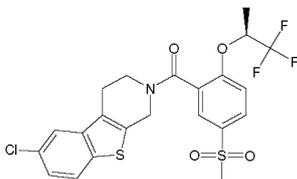
ES 2 338 139 T3

Ejemplo 22

(6-cloro-3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-2-il)-[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona

5

10



15

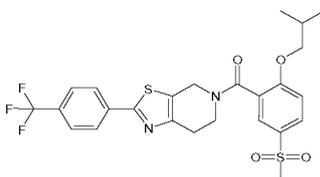
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-[1]benzotieno[2,3-c]piridina [29078-50-0] y el ácido 5-metilsulfonyl-2-[(S)-2,2,2-trifluor-1-metiletil]oxi] benzoico [845616-82-2]. EM (m/e): 518,1 (M+H⁺).

Ejemplo 23

20

(2-isobutoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-[2-(4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-C]piridin-5-il]-metanona

25



30

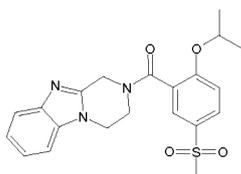
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando la 2-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]triazolo[5,4-C]piridina [733757-96-5] y el compuesto del ejemplo C. EM (m/e): 539,3 (M+H⁺).

35

Ejemplo 24

(3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona

40



45

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1 utilizando el 1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]bencimidazol [4744-53-0] y el compuesto del B. EM (m/e): 414,3 (M+H⁺).

50

55

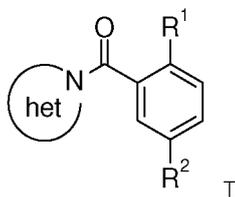
60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general

5

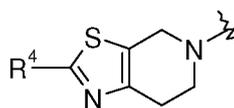
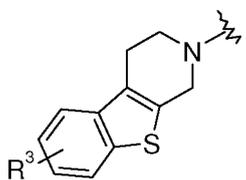


10

15

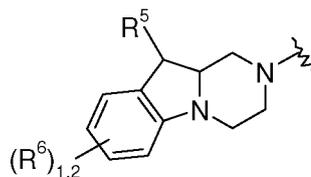
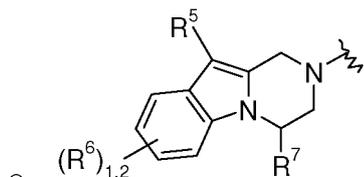
en la que es

20



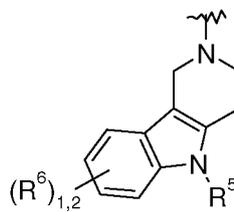
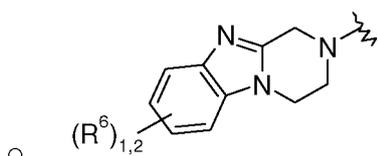
25

30



35

40



45

R¹ es un heterociclo no aromático o es OR' o N(R'')₂;

R' es alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno o es -(CH₂)_n-cicloalquilo;

50

R'' es alquilo C₁-C₇;

R² es NO₂, CN o SO₂R'';

55

R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ o alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇, fenilo sustituido por halógeno o CF₃ o es un heterociclo aromático de cinco o seis eslabones;

60

R⁵/R⁶ son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ o son alquilo C₁-C₇ o alcoxi C₁-C₇ sustituidos por halógeno;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

65

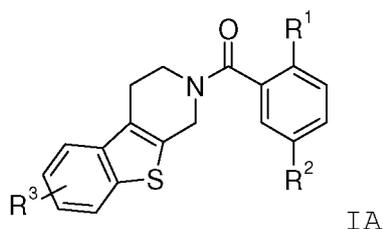
n es 0, 1 ó 2;

y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

ES 2 338 139 T3

2. Compuestos de la fórmula IA según la reivindicación 1

5



IA

en la que

15

R^1 es un heterociclo no aromático o es OR' o $N(R'')$ ₂;

R' es alquilo C_1-C_7 , alquilo C_1-C_7 sustituido por halógeno o es $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo;

R'' es alquilo C_1-C_7 ;

20

R^2 es NO_2 , CN o SO_2R'' ;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 o alquilo C_1-C_7 sustituido por halógeno;

25

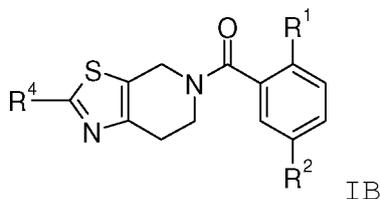
n es 0, 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

30

3. Compuestos de la fórmula IB según la reivindicación 1

35



IB

en la que

R^1 es un heterociclo no aromático o es OR' o $N(R'')$ ₂;

R' es alquilo C_1-C_7 , alquilo C_1-C_7 sustituido por halógeno o es $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo;

45

R'' es alquilo C_1-C_7 ;

R^2 es NO_2 , CN o SO_2R'' ;

50

R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , fenilo sustituido por halógeno o CF_3 o es un heterociclo aromático de cinco o seis eslabones;

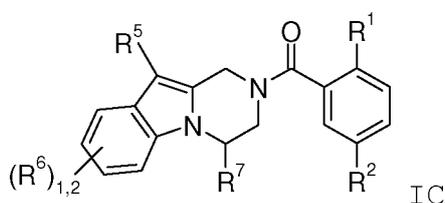
n es 0, 1 ó 2;

55

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

4. Compuestos de la fórmula IC según la reivindicación 1

60



IC

ES 2 338 139 T3

en la que

R¹ es un heterociclo no aromático o es OR' o N(R'')₂;

5 R' es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o es -(CH₂)_n-cicloalquilo;

R'' es alquilo inferior;

R² es NO₂, CN o SO₂R'';

10 R⁵/R⁶ son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o son alquilo inferior o alcoxi inferior sustituidos por halógeno;

R⁷ es hidrógeno o alquilo inferior;

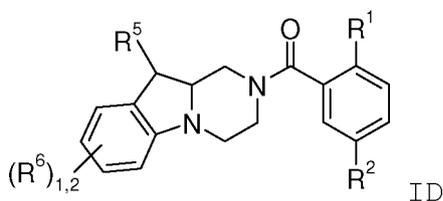
15 n es 0, 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

20

5. Compuestos de la fórmula ID según la reivindicación 1

25



en la que

R¹ es un heterociclo no aromático o es OR' o N(R'')₂;

35

R' es alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno o es -(CH₂)_n-cicloalquilo;

R'' es alquilo C₁-C₇;

40

R² es NO₂, CN o SO₂R'';

R⁵/R⁶ son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ o son alquilo C₁-C₇ o alcoxi C₁-C₇ sustituidos por halógeno;

45

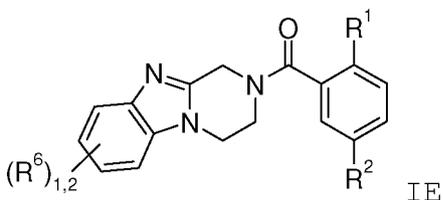
n es 0, 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

50

6. Compuestos de la fórmula IE según la reivindicación 1

55



en la que

R¹ es un heterociclo no aromático o es OR' o N(R'')₂;

65

R' es alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno o es -(CH₂)_n-cicloalquilo;

R'' es alquilo C₁-C₇;

ES 2 338 139 T3

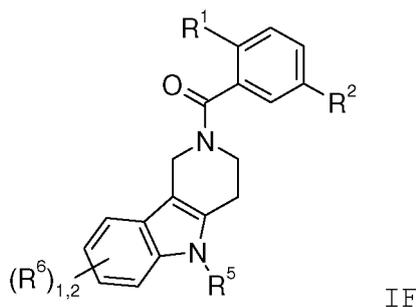
R² es NO₂, CN o SO₂R'';

R⁶ son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ o son alquilo C₁-C₇ o alcoxi C₁-C₇ sustituidos por halógeno;

n es 0, 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

7. Compuestos de la fórmula IF según la reivindicación 1



en la que

R¹ es un heterociclo no aromático o es OR' o N(R'')₂;

R' es alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno o es -(CH₂)_n-cicloalquilo;

R'' es alquilo C₁-C₇;

R² es NO₂, CN o SO₂R'';

R⁵/R⁶ son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ o son alquilo C₁-C₇ o alcoxi C₁-C₇ sustituidos por halógeno;

n es 0, 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

8. Compuestos de la fórmula IA según la reivindicación 2, dichos compuestos son:

(6-cloro-3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

(6-cloro-3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-2-il)-(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona,

3-(6-cloro-3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridina-2-carbonil)-4-isopropoxi-benzonitrilo,

(6-cloro-3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-2-il)-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona o

(6-cloro-3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

9. Compuestos de la fórmula IB según la reivindicación 3, dichos compuestos son:

(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(2-tiofen-2-il-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-C]piridin-5-il)-metanona,

(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(2-tiofen-2-il-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-C]piridin-5-il)-metanona o

(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[2-(4-trifluormetil-fenil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-C]piridin-5-il]-metanona.

ES 2 338 139 T3

10. Compuestos de la fórmula IC según la reivindicación 4, dichos compuestos son:

(7-cloro-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona o

5 (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(8-trifluorometoxi-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-metanona.

11. Un compuesto de la fórmula ID según la reivindicación 5, dicho compuesto es la

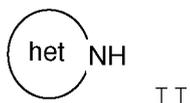
10 rac-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(8-trifluorometoxi-3,4,10,10a-tetrahidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-metanona.

12. Un compuesto de la fórmula IE según la reivindicación 6, dicho compuesto es la

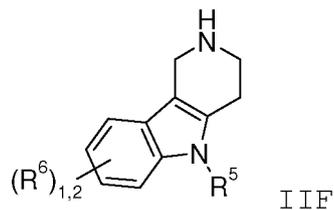
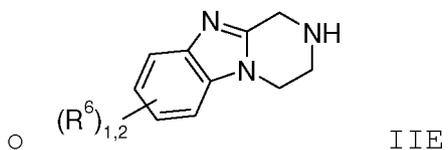
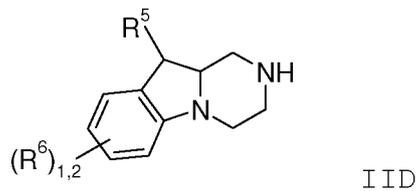
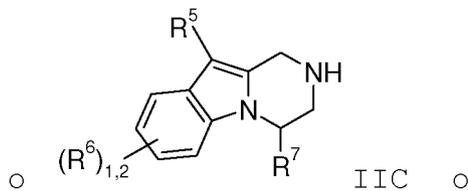
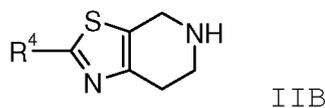
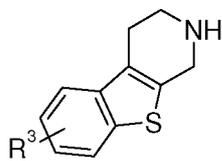
15 (2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-(3,4-dihidro-1H-benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-metanona.

13. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I definida en la reivindicación 1, dicho proceso consiste en:

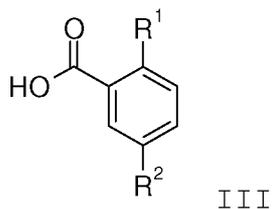
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



30 elegido entre el grupo formado por



55 con un compuesto de la fórmula

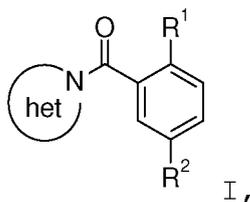


65

ES 2 338 139 T3

en presencia de un agente activador, por ejemplo TBTU, para obtener un compuesto de la fórmula

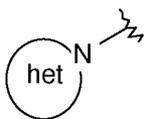
5



10

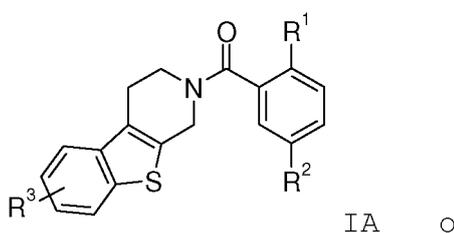
15

en el que en función de la naturaleza de

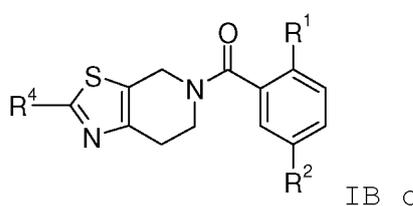


, la fórmula I abarcará las estructuras siguientes:

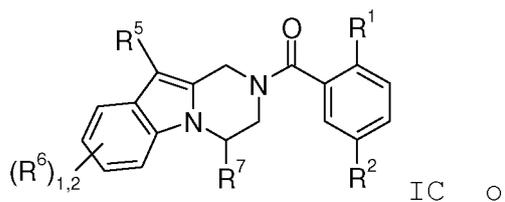
20



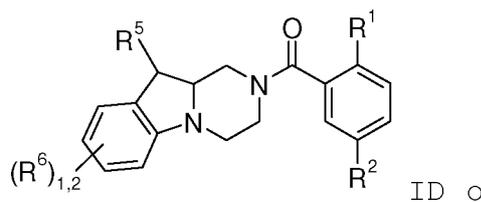
25



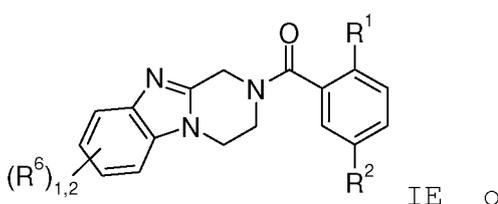
30



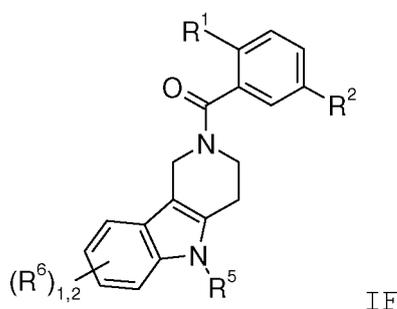
35



40



45

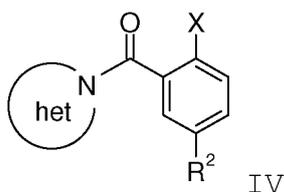


50

en las que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

55



60

con un compuesto de la fórmula

65

R¹H

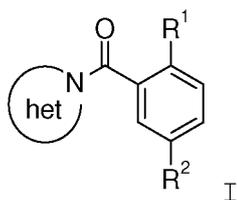
V

en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina, o de un catalizador del tipo Cu(I)Br,

ES 2 338 139 T3

para obtener un compuesto de la fórmula

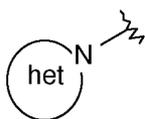
5



10

15

en la que los sustituyentes R¹, R² y

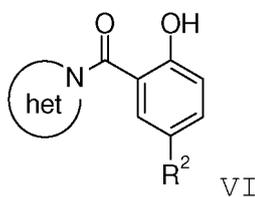


tienen el significado definido en la reivindicación 1 y X es

halógeno, o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

20



25

30

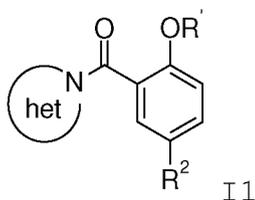
con un compuesto de la fórmula

R'X

VII

para obtener un compuesto de la fórmula

35

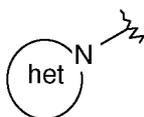


40

45

50

en la que los sustituyentes R², R' y

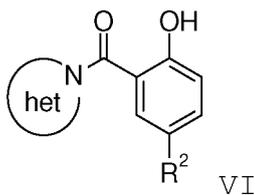


tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y X es

halógeno, o

d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

55



60

65

con un compuesto de la fórmula

R'OH

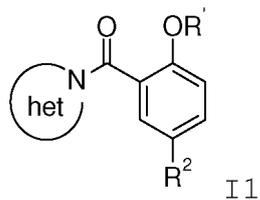
VIII

en condiciones de reacción de Mitsunobu

ES 2 338 139 T3

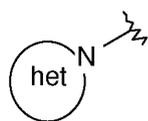
para obtener un compuesto de la fórmula

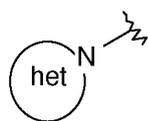
5



10

15



en la que los sustituyentes R^2 , R' y  tienen los significados definidos anteriormente,

y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

20

14. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

15. Un medicamento según la reivindicación 14 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

25

16. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

30

35

40

45

50

55

60

65