



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 598**

51 Int. Cl.:
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08760179 .5**
96 Fecha de presentación : **29.05.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2155729**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.02.2010**

54

Título: **Derivados de prolinamida-tetrazol como antagonistas del receptor NK-3.**

30

Prioridad: **07.06.2007 EP 07109783**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.05.2011

73

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

72

Inventor/es: **Han, Bo;**
Knust, Henner;
Nettekoven, Matthias;
Ratni, Hasane y
Wu, Xihan

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

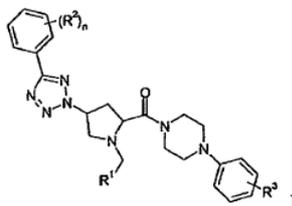
ES 2 359 598 T3

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 prolinamida-tetrazol como antagonistas del receptor NK-3.

5 La presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula I



en donde,

10 R¹, es cicloalquilo, o es fenilo insustituido o sustituido por uno dos átomos de halógeno;
 R², es hidrógeno ó halógeno;
 R³, es hidrógeno, CN, alcoxi inferior, alquilo inferior, ó halógeno,
 N, es 0, 1 ó 2;

15 o una sal de adición de ácidos, de éste, farmacéuticamente aceptable.

La invención, incluye formas estereoisómericas, incluyendo a los diastereoisómeros y a los enantiómeros de la fórmula (I), así como las mezclas racémicas y no racémicas de éstos.

20 El documento US 2004 / 034019, da a conocer derivados de la prolinamida, los cuales difieren de los presentes compuestos, mediante la presencia invariable de un sustituyente de fenil-tetrazol, en una porción de prolin-amida. Asimismo, compuestos descritos en "Expert Opinion on Therapeutic Patents, Informa Healthcare, GB, Vol. 10, No. 6, páginas 939 - 960" y en "Journal of Medical Chemistry, US American Chemical Society, Vol. 45, No.18, 3972-3983", no sugieren el hecho de que, la combinación particular de las características estructurales contenidas en los
 25 compuestos de la presente invención, pudieran ser apropiados cuando se pretende preparar derivados adicionales de prolinamida, para el tratamiento de trastornos psicológicos.

30 Se ha encontrado el hecho de que, los presentes compuestos, son potenciales antagonistas del receptor NK-3, para el tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la esquizofrenia y del trastorno de la hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

35 Las tres principales taquiquinas de los mamíferos, la sustancia P (SP), la neuroquinina A (NKA) y la neuroquinina B (NKB), pertenecen a la familia de los neuropéptidos, compartiendo la secuencia pentapeptídica COOH-terminal común de Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂. Como neurotransmisores, estos péptidos, ejercen su actividad biológica, vía tres distintos receptores de neuroquinina (NK), a los cuales se les denomina como NK-1, NK-2 y NK-3. La SP, se enlaza, de una forma preferible, al receptor NK-1, la NKA, al receptor NK-2, y la NKB, al receptor NK-3.

40 El receptor NK3, se caracteriza por una expresión predominante en el CNS y se ha mostrado su involucración o compromiso en la modulación del sistema monoaminérgico central.

45 Estas propiedades, convierten, al receptor NK-3, en una diana u objetivo potencial, para los trastornos del sistema nervioso central, tales como la ansiedad, la depresión, los trastornos bipolares, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y el dolor (Neurosci. Letters, 2000, 283, 185 -188; Exp. Opin. Ther. Patents 2000, 10, 939-960; Neuroscience, 1996, 74, 403-414; Neuropeptides, 1998, 32, 481-488).

50 La esquizofrenia, es uno de los principales trastornos neuropsiquiátricos, caracterizado por un grave deterioro mental crónico. Esta devastadora enfermedad, afecta a un porcentaje de aproximadamente un 1% de la población mundial. Los síntomas, aparecen en la temprana edad adulta, y vienen seguidos por un período de disfunción interpersonal y social. La esquizofrenia, se manifiesta como alucinaciones auditivas y visuales, paranoia, delusiones (síntomas positivos), efecto "embotado", depresión, anhedonia, pobreza del habla, déficits de memoria y atención, así como la retirada o aislamiento (síntomas negativos).

55 Durante décadas, los científicos y los médicos, han realizado esfuerzos con el propósito de descubrir un agente ideal, para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. No obstante, la complejidad de los trastornos, debido a la extensa e impresionante serie de los síntomas, han mermado dichos esfuerzos. No existen características

específicas focales, para la diagnosis de la esquizofrenia, y no se encuentra presente ningún síntoma, de una forma consistente, en todos los pacientes. Por consiguiente, se ha discutido la diagnosis de la esquizofrenia, como un trastorno individual, o como una variedad de diferentes trastornos, pero ésta todavía no se ha resuelto. La principal dificultad en el desarrollo de un nuevo fármaco para la esquizofrenia, es la ausencia de conocimientos en cuanto a la causa y la naturaleza de esta enfermedad. Se han propuesto varias hipótesis neuroquímicas, en base a estudios farmacéuticos, para racionalizar el desarrollo de una terapia correspondiente: las hipótesis de la dopamina, de la serotonina, y del glutamato. Pero teniendo en consideración la complejidad de la esquizofrenia, podría requerirse un perfil de afinidad de multi-receptores apropiado, para la eficacia contra los signos positivos y negativos. Adicionalmente, además, un fármaco ideal contra la esquizofrenia, tendría, de una forma preferible, una reducida dosificación, la cual permitiese una dosificación de una vez al día, debido a la reducida observancia de los pacientes esquizofrénicos.

En años recientes, han aparecido, en la literatura, estudios clínicos con antagonistas de receptores NK1 y NK2, los cuales mostraban resultados para el tratamiento de la emesis, la depresión, la ansiedad, el dolor y la migraña (NKA) y el asma (NK2 y NK1)". Los datos mas estimulantes, se produjeron en el tratamiento de la emesis producida por la quimioterapia, la nausea y la depresión, con los antagonistas del receptor NK1, y en el asma, con los antagonistas del receptor NK2. Como contraste de ello, no han aparecido datos clínicos, en la literatura, sobre los antagonistas del receptor de NK3, hasta el año 2000. Osanetant (SR 142.801), procedente de la firma Sanofi-Synthelabo, fue el primer antagonista no peptídico, potente y selectivo, identificado, descrito para el receptor de taquiquina NK3, para el tratamiento potencial de la esquizofrenia, que se reportó en la literatura. (Current Opinion in Investigational Drugs, 2001,2(7), 950-956 and Psychiatric Disorders Study 4, Schizophrenia, Junio del 2003, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts). El fármaco propuesto, el SR 142.801, se ha manifestado, en un ensayo de fase III, como siendo activo, en síntomas positivos de la esquizofrenia, tales como el comportamiento modificado, la delusión, emociones extremas, actividad motora excitada, y habla incoherente, pero como inactivo, en el tratamiento de los síntomas negativos, los cuales son la depresión, la anhedonia, el aislamiento social, y los déficits de memoria y atención. Los antagonistas del receptor de neuroquinina-3, han sido descritos como siendo de utilidad en el dolor o la inflamación, así como en la esquizofrenia, Exp. Opin. Ther. Patents (2000), 10(6), 939-960 and Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, 2(7), 950-956 956 and Psychiatric Disorders Study 4, Schizophrenia, Junio del 2003, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts).

Los objetos de la presente invención, son nuevos compuestos de la fórmula I, su fabricación, medicamentos basados en un compuesto en concordancia con la invención y su producción, así como el uso de compuestos de la fórmula I, en el control o la prevención de enfermedades tales como la depresión, el dolor, los trastornos bipolares, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad, y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención. (ADHD).

Las indicaciones preferidas, utilizando los compuestos de la presente descripción, se aplican, de una forma irrespectiva, tanto si los términos en cuestión aparecen solos, como si éstos aparecen en combinación.

Tal y como se utiliza aquí, en este documento, el término "alquilo inferior", significa un grupo alquilo, de cadena lineal o de cadena ramificada, que contiene 1 – 7 átomos de carbono, como por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, y por el estilo. Los grupos alquilo inferior preferidos, son grupos con 1 – 4 átomos de carbono.

Tal y como se utiliza aquí, en este documento, el término "alcoxi inferior", significa un grupo alquilo, de cadena lineal o de cadena ramificada, que contiene 1 – 7 átomos de carbono, tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, y en donde, el grupo alquilo, se encuentra enlazado, vía un átomo de oxígeno.

El término "halógeno", significa cloro, yodo, flúor y bromo.

El término "cicloalquilo", significa un anillo de carbono saturado, el cual contiene desde 3 – 7 átomos de carbono, como por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y por el estilo.

El término "sales de adición farmacéuticamente aceptables", abarca a sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido cítrico, el ácido fórmico, el ácido fumárico, el ácido maléico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido metanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, y por el estilo.

Los compuestos de la fórmula I, en donde, R¹, es fenilo insustituido o sustituido por uno a dos átomos de halógeno, son los que se prefieren, como por ejemplo, los siguientes compuestos:



2-{4-[(2S,4S)-4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-1-(2-fluoro-bencil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

5 2-{4-[(2S,4S)-4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-1-(3-fluoro-bencil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

2-{4-[(2S,4S)-4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-1-(4-fluoro-bencil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

10 2-(4-[(2S,4S)-1-(2-cloro-bencil)-4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il)-benzonitrilo,

15 2-(4-[(2S,4S)-1-(3-cloro-bencil)-4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il)-benzonitrilo,

2-(4-[(2S,4S)-1-(4-cloro-bencil)-4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il)-benzonitrilo ó

20 2-(4-[(2S,4S)-1-(3,4-difluoro-bencil)-4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il)-benzonitrilo.

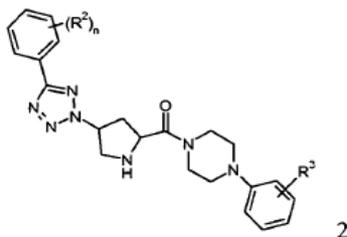
Los compuestos de la fórmula I, en donde, R¹, es cicloalquilo, son los que se prefieren, como por ejemplo, el siguiente compuesto:

25 2-(4-[(2S,4S)-1-ciclohexilmetil-4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il)-benzonitrilo.

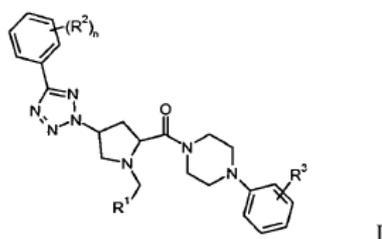
La preparación de los compuestos de la fórmula I, puede llevarse a cabo mediante rutas o vías secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención, se muestran en los esquemas que se presentan a continuación. Los conocimientos requeridos para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes, son conocidos, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Los sustituyentes e índices utilizados en la siguiente descripción de los procedimientos, tienen el significado proporcionado anteriormente, arriba, a menos de que se indique de forma contraria.

35 Los compuestos de la fórmula I, pueden fabricarse mediante los procedimientos proporcionados posteriormente, a continuación, mediante los procedimientos proporcionados en los ejemplos, o mediante procedimientos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas, para las etapas individuales de reacción, son conocidas, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. La secuencia de reacción, no se limita a la que se exhibe en el esquema 1 y, en todo caso, dependiendo de los materiales de reacción y de su respectiva reactividad, las etapas de la secuencia de reacción, puede modificarse libremente. Los materiales de partida, o bien se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o éstos pueden prepararse mediante procedimientos análogos a los procedimientos proporcionados abajo, a continuación, mediante los procedimientos descritos en las referencias citadas en la descripción, o en los ejemplos, o mediante procedimientos conocidos en el arte especializado de la técnica.

45 Los presentes compuestos de la fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en el arte especializado de la técnica, como por ejemplo, mediante el procedimiento descrito abajo, a continuación, procedimiento éste, el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



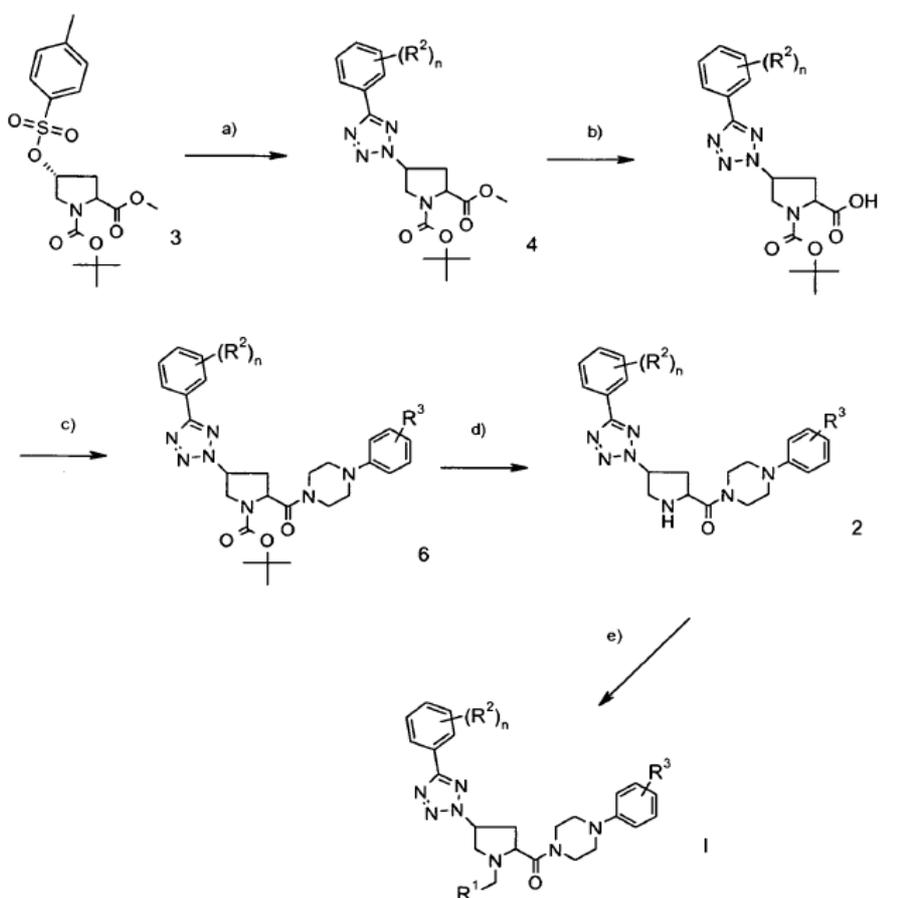
50 con R¹C(O)H, ácido acético y NaBH(OAc)₃ para proporcionar un compuesto de la fórmula



- 5 en donde, los sustituyentes, son tal y como se ha descrito anteriormente, arriba y, en caso deseado, convirtiendo un compuesto de la fórmula I, en una sal farmacéuticamente aceptable.

La preparación de los compuestos de la fórmula I, se describe adicionalmente, en mayor detalle, en el esquema 1 y en los ejemplos 1 - 9.

10 Esquema 1



- 15 a) A una solución de un correspondiente fenil-tetrazol en DMF, se le añade éster tert.-butílico del ácido 2-[4-(2-cianofenil)-piperazin-1-carbonil]-4-(tolueno-4-sulfonilo)-pirrolidin-1-carboxílico y carbonato sódico anhidro. La mezcla, se agita, a una temperatura de aproximadamente 60 grados, durante el transcurso de toda la noche. La solución, se diluye con EA, se lava, se seca, y se concentra, para proporcionar el correspondiente el éster 2-metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido 4-[5-(fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (4).
- 20 b) A una solución de éster 2-metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido 4-[5-(fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico en MeOH, enfriado a una temperatura de 0 grados, se le añade LiOH y, la mezcla, se agita, durante el transcurso de toda la noche. Después de la eliminación del MoH, el residuo, se acidifica con HCl, se extrae con EA, se seca, y se concentra, para proporcionar el correspondiente éster 1-tert.-butílico del ácido 4-[5-(fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (5).

- 5 c) A una solución de éster 1-tert.-butílico del ácido 4-[5-(fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico, HOBT, EDC·HCl y Et₃N en DCM, se le añade una fenil-piperazina sustituida, por ejemplo, 1-(2-cianofenil)-piperazina. La mezcla, se agita durante el transcurso de toda la noche y, a continuación, se lava con Na₂CO₃, salmuera, se seca, y se concentra, para proporcionar el éster tert.-butílico del ácido 2-[4-(2-cianofenil)-piperazin-1-carbonil]-4-[5-(fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (6).
- 10 d) Se procede a añadir el éster tert.-butílico del ácido 2-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-4-[5-(fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico, a CF₃COOH y, la mezcla de reacción, se agita, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 5 horas. Después de la eliminación del CF₃COOH, el residuo, se disuelve en DCM, se lava, se seca, y se concentra, para proporcionar el 2-(4-{4-[5-(fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo (2).
- 15 e) Se procede a disolver el 2-(4-{4-[5-(fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil}-piperazin-1-il)-benzo-nitrilo, benzaldehído y ácido acético (cat) en DMC y, la solución, se agita, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos. A continuación, se añade NaBH(OAc)₃. La solución resultante, se calienta, a la temperatura ambiente, y se agita durante el transcurso de toda la noche. La solución, se lava, a continuación, con NaHCO₃ saturado, salmuera, se seca, y se concentra, para proporcionar el 2-(4-{1-bencil-4-[5-(fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo (I).
- 20 La formación de la sal, se efectúa a la temperatura ambiente, en concordancia con procedimientos que son en sí mismo conocidos, y los cuales son familiares, para cualquiera persona experta en el arte especializado de la técnica. Entran en consideración, no únicamente sales con ácidos inorgánicos, sino también, sales con ácidos orgánicos. Son ejemplos de tales tipos de sales, los clorhidratos, los bromhidratos, los sulfatos, los nitratos, los citratos, los acetatos, los maleatos, los succinatos, los metan-sulfonatos, los p-toluenosulfonatos, y por el etilo.

25 Abreviaciones

- DCM = diclorometano;
 30 DMF = N,N-dimetilformamida;
 MS = espectroscopia de masas;
 EA = acetato de etilo
 EDC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
 HOBt= hidrato de 1-hidroxibenzotriazol

35 Tal y como se ha mencionado anteriormente, arriba, los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición, farmacéuticamente utilizables, poseen unas valiosas propiedades farmacológicas. Se ha encontrado el hecho de que, los compuestos de la presente invención, son antagonistas de los receptores de neuroquinina 3 (NKS). Los compuestos, se investigaron en concordancia con los tests de ensayo proporcionados en la parte que sigue de este documento.

40 Descripción del test de ensayo

Los compuestos, se investigaron en concordancia con los test de ensayo que se proporcionan a continuación.

45 Test de ensayo de unión de competencia [3H]SR142801

Se procedió a realizar experimentos de unión o enlace del receptor hNK3, utilizando [³H]SR142801 (nº de catálogo TRK1035, actividad específica: 74,0 Ci/mmol, Amersham, GE Healthcare UK limited, Buckinghamshire, UK) y membrana aislada a partir de células HEK293, que expresaban, transitoriamente, el receptor NK3 humano recombinante. Después del deshielo, los homogenizados de membrana, se centrifugaron a 48.000 X g, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, a una temperatura de 4°C, los gránulos, se resuspendieron en resuspendieron en el tampón de unión consistente en 50 mM Tris-HCl, 4 mM MnCl₂, 1 µM fosforamidón, 0,1 % BSA, a un valor pH 7,4, hasta una concentración final de ensayo, correspondiente a 5 µg proteína / pozo. Para los experimentos de inhibición, las membranas, se incubaron con [³H]SR142801, a una concentración igual a un valor K_D del radioligando y 10 concentraciones del compuesto inhibitorio (0,0003-10 µM)(en un volumen total de reacción de 500 µl), durante un transcurso de tiempo total de 75 minutos, a la temperatura ambiente (RT). Al final de la incubación, las membranas, se filtraron sobre un filtro del tipo "unifilter" (microplaca blanca de 96 pozos, con filtro GF/C enlazado, preincubado durante un transcurso de tiempo de 1 hora, en 0,3% PEI + 0,3 % BSA, Packard BioScience, Meriden, CT) con un recolector del fieltro del tipo, del tipo "Filtermate 196 harvester" (Packard BioScience), y se lavaron 4 veces con un tampón enfriado con hielo 50 mM Tris-HCl, pH 7,4. Se midió la unión no específica, en presencia de 10 µM SB222200, para ambos radioligandos. Se procedió a medir la radioactividad en el filtro, procediendo a un recuento (5 minutos), en un contador de centelleo de microplaca del tipo "Packard Top-count scintillation counter" con una corrección de extinción después del adición de 45 µl de microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich,

Switzerland) y agitando durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Las curvas de inhibición, se ajustaron en concordancia con la ecuación de Hill: $y = 100 / (1 + (x/IC_{50})^{nH})$, en donde, nH = es el factor de pendiente, utilizando un software informático del tipo "Excel—fit software" (Microsoft). Se derivaron los valores de IC₅₀, a partir de la curva de inhibición, y los valores de la constante de afinidad (K_i), se calcularon utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff $K_i = IC_{50}/(1+[L]/K_D)$, en donde, [L] es la concentración de radioligando y K_D, es la constante de disociación en el receptor, derivado de la isoterma de saturación. Todos los experimentos, se realizaron por duplicado, y se calculó el error standard ± medio (SEM) de loa valores individuales de K_i.

Los resultados de los compuestos 1 – 9, con una afinidad del receptor hNK-3, se muestran en la tabla 1 que se facilita a continuación.

Tabla 1

Ejemplo	Datos K _i (μM)	Ejemplo	Datos K _i (μM)
1	0,084	6	0,295
2	0,023	7	0,208
3	0,32	8	0,696
4	0,965	9	0,387
5	0,28		

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales de adición de ácidos, farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse como medicamentos, como por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas, pueden administrarse oralmente, como por ejemplo, en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración, puede no obstante efectuarse, también, rectalmente, como por ejemplo, en forma de supositorios, o parenteralmente, como por ejemplo, en forma de soluciones de inyección.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales de adición de ácidos, farmacéuticamente aceptables, pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Puede utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados de éste, talco, ácido esteárico o sus sales, etc., por ejemplo, como tales excipientes, para tabletas, grageas, y cápsulas de gelatina dura.

Los excipientes apropiados, para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos y polioles líquidos, etc.

Los excipientes apropiados, para la producción de soluciones de soluciones son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, etc.

Los excipientes apropiados, para soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Los excipientes apropiados, para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o solidificados, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos, etc.

Adicionalmente, además, las preparaciones farmacéuticas, pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes (condimentos), sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Éstas pueden también contener, todavía, otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación, puede variar, dentro de unos amplios límites y ésta se ajustará, por supuesto, a los requerimientos individuales de cada caso particular. De una forma general, en el caso de la administración oral, debería ser apropiada una dosificación diaria de aproximadamente 10 mg a 1000 mg, por persona, de un compuesto de la fórmula general (I), si bien, el límite superior indicado anteriormente, arriba, puede también excederse, cuando se considere necesario.

Ejemplo A

Se fabrican tabletas de la siguiente composición, de la forma usual:

Ingrediente activo	_____ mg/ tableta
5	

Lactosa	45
Almidón de maíz	15
Celulosa microcristalina	34
Estearato magnético	1
Peso total	100

Ejemplo B

5 Se fabrican cápsulas de la siguiente composición:

	<u>mg / cápsula</u>
Ingrediente activo	10
Lactosa	155
Almidón de maíz	30
Talco	5
Peso de la carga de la cápsula	200

10 Se procede, en primer lugar, a mezclar la sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz y, a continuación, en una máquina trituradora. Después, la mezcla, se devuelve al mezclador, se añade el talco a ésta, y se mezcla a fondo. La mezcla, se carga, mediante la máquina, en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo C

15 Se fabrican supositorios de la siguiente composición:

	<u>mg/supositorio</u>
Substancia activa	15
Masa de supositorio	1285
Total	1300

20 Se procede a fundir la masa de supositorio en un recipiente de vidrio o de acero, ésta se mezcla a fondo, y se enfría, a una temperatura de 45 °C. A continuación, la sustancia activa en polvo, se añade a ésta, y se agita, hasta que ésta se haya dispersado completamente. La se vierte al interior de los moldes de supositorios del tamaño apropiado, se dejan enfriar y, a continuación, se retiran de los moldes, y se envasan individualmente, en papel de cera o en folio metálico.

25 Los ejemplos que se facilitan a continuación, ilustran la invención, sin limitarla. Todas las temperaturas, se proporcionan en grados Celsius.

Ejemplo 1

2-(4-((2S,4S)-1-Bencil-4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il)-benzotrilo

30 a) Éster 2-metilico del éster 1-tert.-butílico del ácido (2S,4S)-4-[5-(2,4-Difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirro-lidin-1,2-dicarboxílico

35 A una solución de (2,4-difluoro-fenil)-tetrazol (0,44 g, 1,1 mmol) en 5 ml de DMF, se le añadieron 0,1 g (0,55 mmol) de éster tert.-butílico del ácido (2S, 4R)-2-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-4-(tolueno-4-sulfonilo)-pirrolidin-1-carboxílico y carbonato sódico anhidro (0,15 g, 1,4 mmol). La mezcla, se agitó vigorosamente, a una temperatura de 60 grados, durante el transcurso de toda la noche. La solución, se diluyó con 30 ml de EA y se lavó con Na₂CO₃ 1M, ácido cítrico al 5% y salmuera, se secó, y se concentró, para proporcionar el producto crudo, como un aceite de color amarillo (0,14 g, 0,34 mmol). MS m/e = 410,3 [M+H]⁺.

40 b) Éster 1-tert.-butílico del ácido (2S, 4S)-4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

45 A una solución de éster 2-metilico del éster 1-tert.-butílico del ácido 14-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (0,14 g, 0,34 mmol) en MeOH (25 ml), enfriada a una temperatura de 0 grados, se le añadió LiOH (0,06 g, 1,36 mmol) y, la mezcla, se agitó, durante el transcurso de toda la noche. Después de retirar el MOH, el residuo, se acidificó con HCl 2M. La capa acuosa, se extrajo con EA, la solución orgánica, se secó, y se concentró, para proporcionar el producto del epígrafe, como un aceite de color amarillo (0,1 g, 0,25 mmol). MS m/e = 396,3 [M+H]⁺.

c) Éster ter.-butílico del ácido (2S, 4S)-2-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

5 A una solución de ácido (0,1 g, 0,25 mmol), HOBt (0,051 g, 0,38 mmol), EDC·HCl (0,073 g, 0,38 mmol) y Et₃N (0,07ml, 0,5mmol) en DCM (20 ml), se le añadió 1-(2-cianofenil)-piperazina (0,056 g, 0,3 mmol). La mezcla, se agitó, durante el transcurso de toda la noche y, a continuación, se lavó, con Na₂CO₃, salmuera, se secó, y se concentró, para proporcionar el producto del epígrafe, como un aceite de color amarillo (0,184 g, 0,33 mmol). MS m/e = 565,3 [M+H]⁺.

10 d) (2S, 4S)-2-(4-{4-[5-(2,4-Difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo

15 Se procedió a añadir el éster tert.-butílico del ácido 2-[4-(2-Ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (0,184 g, 0,33 mmol) a CF₃COOH (0,22 g, 1,95 mmol) y, a la mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. Después de retirar el CF₃COOH, el residuo, se disolvió en DCM, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó y se concentró, para proporcionar el producto del epígrafe, como un aceite de color amarillo (0,136 g, 0,29 mmol). MS m/e = 465,2 [M+H]⁺.

e) (2S, 4S)-2-(4-[1-Bencil-4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il)-benzo-nitrilo

20 Se procedió a disolver 2-(4-{4-[5-(2,4-Difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil}-piperazin-1-il)-benzo-nitrilo (0,136 g, 0,29 mmol), benzaldehído (0,034 g, 0,32 mmol) y ácido acético (cat), en DCM (20 ml) y, la solución, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos. A continuación, se procedió a añadir NaBH(OAc)₃ (0,12 g, 0,58 mmol), de una forma cuidadosa. La mezcla resultante, se calentó a la temperatura ambiente, y se agitó, durante el transcurso de toda la noche. Se procedió, a continuación, a lavar la solución, con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó y se concentró, para proporcionar el producto del epígrafe, como un aceite de color amarillo (0,15 g, 6 mmol). MS m/e = 555,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

30 2-{4-[(2S,4S)-4-[5-(2,4-Difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-1-(2-fluoro-bencil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo

35 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1e, el 2-(4-{4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo (60 mg, 0,13 mmol) se convirtió, utilizando el 2-fluoro-benzaldehído (17 mg, 0,14 mmol) en lugar del benzaldehído, en el compuesto del epígrafe (6,1 mg, 8,2 %), como un aceite de color amarillo claro. MS m/e = 573,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

40 2-{4-[(2S,4S)-4-[5-(2,4-Difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-1-(3-fluoro-bencil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo

45 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1e, el 2-(4-{4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo (60 mg, 0,13 mmol), se convirtió, utilizando el 3-fluoro-benzaldehído (17 mg, 0,14 mmol) en lugar del benzaldehído, en el compuesto del epígrafe (9,9 mg, 13,3%), como un aceite de color amarillo claro. MS m/e = 573,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

2-{4-[(2S,4S)-4-[5-(2,4-Difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-1-(4-fluoro-bencil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo

50 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1e, el 2-(4-{4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo (60 mg, 0,13 mmol), se convirtió, utilizando el 4-fluoro-benzaldehído (17 mg, 0,14 mmol), en lugar del benzaldehído, en el compuesto del epígrafe (8,2 mg, 11%), como un aceite de color amarillo claro. MS m/e = 573,1 [M+H]⁺.

55 **Ejemplo 5**

2-(4-{(2S,4S)-1-(2-Cloro-bencil)-4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo

60 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1e, el 2-(4-{4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo (60 mg, 0,13 mmol), se convirtió, utilizando el 2-cloro-benzaldehído (20 mg, 0,14 mmol), en lugar del benzaldehído, en el compuesto del epígrafe (11 mg, 14,4%), como un aceite de color amarillo claro. MS m/e = 589,1 (75%); 591,1 (25%)[M+H]⁺.

Ejemplo 6

2-(4-((2S,4S)-1-(3-Cloro-bencil)-4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il)-benzoniitrilo

- 5 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1e, el 2-(4-((2S,4S)-1-(3-Cloro-bencil)-4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il)-benzoniitrilo (60 mg, 0,13 mmol), se convirtió, utilizando el 3-cloro-benzaldehído (20 mg, 0,14 mmol), en lugar del benzaldehído, en el compuesto del epígrafe (7,7 mg, 10 %), como un aceite de color amarillo claro. MS m/e = 589,1 (75 %); 591,1 (25 %) [M+H]⁺.

Ejemplo 7

2-(4-((2S,4S)-1-(4-Cloro-bencil)-4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il)-benzoniitrilo

- 15 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1e, el 2-(4-((2S,4S)-1-(4-Cloro-bencil)-4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il)-benzoniitrilo (60 mg, 0,13 mmol), se convirtió, utilizando el 4-cloro-benzaldehído (20 mg, 0,14 mmol), en lugar del benzaldehído, en el compuesto del epígrafe (8,3 mg, 11 %), como un aceite de color amarillo claro. MS m/e = 589,1 (75 %); 591,1 (25 %) [M+H]⁺.

Ejemplo 8

2-(4-((2S,4S)-1-Ciclohexilmetil-4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il)-benzoniitrilo

- 20 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1e, el 2-(4-((2S,4S)-1-Ciclohexilmetil-4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il)-benzoniitrilo (60 mg, 0,13 mmol) se convirtió, utilizando el ciclohexancarbaldehído (16 mg, 0,14 mmol), en lugar del benzaldehído, en el compuesto del epígrafe (8,5 mg, 11,7%), como un aceite de color amarillo claro. MS m/e = 561,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

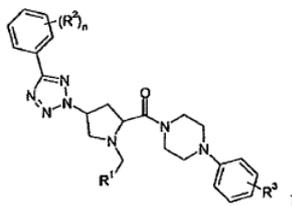
2-(4-((2S,4S)-1-(3,4-Difluoro-bencil)-4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il)-benzoniitrilo

- 30 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1e, el 2-(4-((2S,4S)-1-(3,4-Difluoro-bencil)-4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il)-benzoniitrilo (60 mg, 0,13 mmol) se convirtió, utilizando el 3,4-difluoro-benzaldehído (20 mg, 0,14 mmol), en lugar del benzaldehído, en el compuesto del epígrafe (10,4 mg, 13,5 %), como un aceite de color amarillo claro. MS m/e = 591,2 [M+H]⁺.

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



5 en donde,

R^1 , es cicloalquilo C_{3-7} , ó es fenilo insustituido o sustituido por uno dos átomos de halógeno;

R^2 , es hidrógeno ó halógeno;

R^3 , es hidrógeno, CN, alcoxi C_{1-7} , alquilo C_{1-7} , ó halógeno,

10 N, es 0, 1 ó 2;

o una sal de adición ácidos, de éste, farmacéuticamente aceptable.

- 15 2. Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde, R^1 , es fenilo insustituido, o sustituido por uno o más átomos de halógeno.

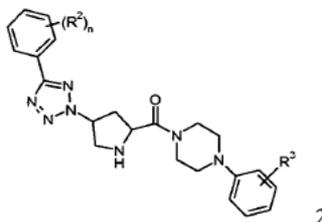
3. Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 2, en donde, los compuestos, son

20 2-(4-[(2S,4S)-1-bencil-4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il)-benzoni-trilo,
 2- {4-[(2S,4S)-4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-1-(2-fluoro-bencil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzoni-trilo,
 2- {4-[(2S,4S)-4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-1-(3-fluoro-bencil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzoni-trilo,
 2- {4-[(2S,4S)-4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-tetrazol-2-il]-1-(4-fluoro-bencil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzoni-trilo,
 2-(4-[(2S,4S)-1-{2-cloro-bencil}-4-[5-(2,4-difluoro- fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il)-benzoni-trilo,
 2-(4-[(2S,4S)-1-(3-cloro-bencil)-4-[5-(2,4-difluoro- fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il)-benzoni-trilo,
 25 2-(4-[(2S,4S)-1-(4-cloro-bencil)-4-[5-(2,4-difluoro- fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il)-benzoni-trilo ó
 2-(4-[(2S,4S)-1-(3,4-difluoro-bencil)-4-[5-(2,4-difluo-ro-fenil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il)-benzoni-trilo.

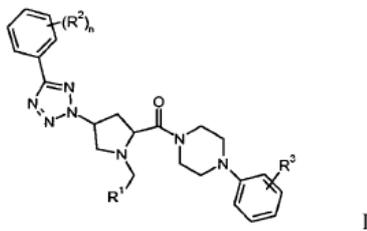
- 30 4. Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde, R_1 , es cicloalquilo C_{3-7} .

5. Un compuesto de la formula I, según la reivindicación 4, en donde, el compuesto, es
 2-(4-[(2S,4S)-1-ciclohexilmetil-4-[5-(2,4-difluoro-fe-nil)-tetrazol-2-il]-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il)-benzoni-trilo.

- 35 6. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I, procedimiento éste, el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



- 40 con $R^1C(O)H$, ácido acético y $NaBH(OAc)_3$ para proporcionar un compuesto de la fórmula



en donde, los sustituyentes, son tal y como se ha descrito anteriormente, arriba y, en caso deseado, convirtiendo un compuesto de la fórmula I, en una sal farmacéuticamente aceptable.

- 5
7. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos, según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 5, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10
8. Un medicamento, según la reivindicación 7, para el tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad, y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).
- 15
9. El uso de un compuesto, según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 5, para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad, y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).